



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPIKARİYAL YAĞ DOKUSUNUN EKOKARDİOGRAFİ VE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KENAN MUHTAR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2014

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN EKOKARDİOGRAFİ VE
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. KENAN MUHTAR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. NECLA ÖZER

ANKARA

2014

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren ve asistanlık boyunca eğitimimde katkısı olan, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Necla ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kudret AYTEMİR olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerimize teşekkür ederim.

Bana güzel bir çalışma ortamı sunan, her zaman yanımda hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşım Dr. Uğur KARAKULAK'a teşekkür ederim.

Hastaların kan değerlerini ELISA yöntemiyle çalışan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Andaç UZDOĞAN'a ve hastaların Bilgisayarlı Tomografi'lerinin değerlendirilmesinde emeği geçen Prof.Dr.Tuncay HAZIROLAN ile Dr. Gamze TÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan, kahrımı çeken, Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan istatistik uzmanı Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri, hemşireleri, teknisyenleri ve diğer yardımcı personeline teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan sevgili annem, babam ve kardeşime; manevi desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Nalan MUHTAR'a ve ailesine; sonsuz sevgi, minnet ve tesekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Muhtar K., Epikardiyal Yağ Dokusunun Ekokardiyografi ve Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Ankara, 2014. Epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalbin viseral yağ deposudur. Son 10 yılda EYD'ye ilginin giderek artması ile birlikte klinik çalışmalarda EYD'nin metabolik sendrom, ateroskleroz, glukoz toleransı, insülin rezistansı, kan basıncı yüksekliği, karaciğer yağlanması gibi çok sayıda klinik durum ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bu çalışmanın amacı EYD'nin değerlendirilmesinde kullanılan iki yöntem olan çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ve ekokardiyografi (EKO) arasındaki korelasyonu irdelemek ve birer inflamatuvar belirteç olarak kabul gören resistin ve leptin'in EYD ile olan ilişkisini incelemektir. Çalışmaya klinik endikasyonla ÇKBT anjiyografi yapılan 30 ile 90 yaşları arasında 200 hasta (94 erkek,106 kadın) alındı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları EKO'da parasternal uzun eksen (PLAX) ve parasternal kısa eksen'de (PSAX) sistol sonunda ölçüldü ve üç ölçümlerin ortalamaları alındı. ÇKBT de kalp çevresinden kısa eksen bazal, mid ve apikalden; uzun eksen ise sağ ve sol atriyo ventriküler oluklar ile sağ ve sol ventrikül komşuluklarından toplam 29 yerden ölçüm yapıldı. ÇKBT'de Superior interventriküler oluk, inferior interventriküler oluk, sağ ventrikül anterior inferior, sağ ventrikül anterior superior ve sağ ventrikül superior ortalamaları; sol ventrikül apeksi, sol atriyo-ventriküler oluk, sağ atriyo-ventriküler oluk, sağ ventrikül apeksi ve ortalama epikardiyal yağ kalınlıkları ile EKO'daki ölçümler arasında korelasyon saptandı. Tek değişkenli analizlerde yaş, bel ölçüsü, vücut kitle indeksi, hipertansiyon varlığı, HDL, ürik asit ve lökosit değerleri ile EKO ve ÇKBT de ölçülen epikardiyal yağ kalınlıkları ilişkili bulundu. Bu risk faktörlerinin etkileri birlikte değerlendirildiğinde yaş (EKO: $\beta \pm SH$: 0,012 \pm 0,005, p:0,034;ÇKBT: $\beta \pm SH$: 0,022 \pm 0,008, p:0,007), HDL düzeyi (EKO: $\beta \pm SH$:-0,132 \pm 0,006, p:0,027;ÇKBT: $\beta \pm SH$: -0,016 \pm 0,008, p:0,044), Ürik asit düzeyi (EKO: $\beta \pm SH$: 0,110 \pm 0,056, p:0,045;ÇKBT $\beta \pm SH$: 0,119 \pm 0,078, p:0,011) ve Lökosit düzeyi (EKO: $\beta \pm SH$: 0,126 \pm 0,042, p:0,003;ÇKBT $\beta \pm SH$: 0,118 \pm 0,058, p:0,001) epikardiyal yağ kalınlığının bağımsız birer öngördürücüsü olduğu tespit edildi. Resistin ve leptin düzeyleri 80 hastada ölçüldü. Yaş, HDL düzeyi, ürik asit değeri ve

lökosit miktarı resistin ve leptin ile birlikte değerlendirildi. Resistin ($\beta \pm SH$: $0,276 \pm 0,041$, $p:0,001$) ve Leptin düzeylerinin ($\beta \pm SH$: $0,068 \pm 0,019$, $p:0,002$) epikardiyal yağ kalınlığının bağımsız birer öngördürücüsü olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler:epikardiyal yağ dokusu, ekokardiyografi, çok kesitli bilgisayarlı tomografi,resistin, leptin

ABSTRACT

Muhtarov K., Evaluation of Epicardial Fat with Echocardiography and Computed Tomography, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis, Ankara, 2014. Epicardial fat is the visceral fatty deposition of the heart. In the last 10 years, interest in epicardial fat has increased substantially and epicardial fat has been shown to be linked with a number of clinical conditions like metabolic syndrome, atherosclerosis, glucose intolerance, insulin resistance, elevated blood pressure, and fatty liver. The aim of this study is to determine the correlation of the measurements of epicardial fat by multislice computed tomography (MDCT) and transthoracic echocardiography (TTE) and to determine the association of the inflammatory markers, resistin and leptin, with epicardial fat. 200 patients (94 men, 106 women), 30-90 years of age, in whom MDCT angiography was performed according to different clinical indications, were included in this study. Epicardial fat thickness was measured by TTE in the parasternal long axis (PLAX) and parasternal short axis (PSAX) at end-systole and an average of a total of three measurements was taken. In MDCT, epicardial fat thickness was measured at basal, mid and apical portions in short axis and in the right and left atrioventricular grooves and the neighborhood of the right and left ventricles in long axis; this accounted to a total of 29 measurements by MDCT. Average measurements made by MDCT in the superior interventricular groove, inferior interventricular groove, anteroinferior portion of the right ventricle, anterosuperior portion of the right ventricle and superior portion of the right ventricle as well as average measurements in the left ventricular apex, left atrioventricular groove, right atrioventricular groove, and right ventricular apex were found to be correlated with the measurements made by TTE. Univariate analysis revealed an association between epicardial fat thickness measured by TTE and MDCT and age, waist diameter, body mass index, presence of hypertension, HDL, uric acid, and leukocyte count. When the effects of these risk factors were evaluated together, age (TTE: $\beta \pm SH$: 0.012 ± 0.005 , p : 0.034; MDCT: $\beta \pm SH$: 0.022 ± 0.008 , p : 0.007), HDL level (TTE: $\beta \pm SH$: -0.132 ± 0.006 , p : 0.027; MDCT: $\beta \pm SH$: -0.016 ± 0.008 , p : 0.044), uric acid level (TTE: $\beta \pm SH$: 0.110 ± 0.056 , p : 0.045; MDCT: $\beta \pm SH$: 0.119 ± 0.078 , p : 0.011), and leukocyte count (TTE: $\beta \pm SH$: 0.126 ± 0.042 , p :

0.003; MDCT: $\beta \pm \text{SH}$: 0.118 ± 0.058 , p : 0.001) were found to be independent predictors of epicardial fat thickness. Resistin and leptin was measured in 80 patients. Resistin ($\beta \pm \text{SH}$: 0.276 ± 0.041 , p : 0.001) and leptin ($\beta \pm \text{SH}$: 0.068 ± 0.019 , p : 0.002) were evaluated according to age, HDL level, uric acid level and leukocyte count. Both resistin and leptin were found to be independent predictors of epicardial fat thickness.

Keywords: epicardial fat, echocardiography, multislice computed tomography, resistin, leptin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
TABLO DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2.GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Epikardiyal yağ dokusunun anatomik, fizyolojik, patofizyolojik ve klinik özellikleri ...	15
2.1.1.Tanım	15
2.1.2.Embriyoloji ve Anatomi.....	15
2.1.3.Epikardiyal yağ dokusunun işlevi	17
2.1.4. Epikardiyal yağ dokusunun diğer yağ dokularından farkı	20
2.2. Epikardiyal yağ dokusunun miktarının belirlenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri.....	21
2.2.1. Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	22
2.2.2. Epikardiyal yağ dokusunun Bilgisayarlı Tomografi ile değerlendirilmesi	29
2.3.Epikardiyal yağ dokusunun klinik önemi.....	37
2.3.1. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi	37
2.3.2. Obezite ile ilişkisi.....	42
2.3.3. İnsülin direnci ile ilişkisi.....	44
2.4. LEPTİN	45
2.4.1. Tanım, genel özellikleri ve etki mekanizması.....	45

2.4.2. Leptin salınımının düzenlenmesi.....	47
2.4.3. Leptin'nin fizyolojik ve patolojik etkileri	47
2.4.4. Obezitede Leptine Direnç	49
2.5. RESİSTİN	50
2.5.1. Tanım ve genel özellikleri.....	50
2.5.2. Resistin ve koroner arter hastalığı	51
2.5.3. Resistin'nin insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkisi	52
3. HASTALAR VE YÖNTEM	53
3.1. Hastalar	53
3.2.Yöntem.....	54
3.2.1. Çift tüplü 64 kesitli ÇKBT ile epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesi	54
3.2.2. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesi	55
3.2.3. Gözlemci-içi ve gözlemciler arası tutarlılığın değerlendirilmesi.....	57
3.2.4. Resistin ve leptin düzeylerinin ölçülmesi	57
3.3. Etik	57
3.4. İstatistiksel Analiz.....	58
4. BULGULAR.....	59
4.1. Temel demografik özellikler	59
4.2. Laboratuvar Bulguları.....	60
4.3. Çalışma grubunun EKG ve EKO bulguları	61
4.4. Hastaların bilgisayarlı tomografi ile ölçülen epikardiyal yağ bulguları.....	62
4.5. EKO ve ÇKBT'de ölçülen epikardiyal yağ kalınlıklarının birbirleriyle korelasyonu	63
4.6. Eko ve ÇKBT'de hesaplanan epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkili faktörler	64
4.7. Ortalama epikardiyal yağ kalınlığının bağımsız öngördürücüleri	66
4.8. ELİSA kitleri ile ölçülen hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili faktörler ve öngördürücüler	68

4.9. Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümünde kullanılan görüntüleme tekniklerinin uyum iyiliği analizi ile karşılaştırılması.....	71
5. TARTIŞMA.....	73
6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI.....	79
7. SONUÇLAR.....	80
8. REFERANS.....	81

KISALTMALAR

- EYD: epikardiyal yağ dokusu
KAH: koroner arter hastalığı
DM:diabetes mellitus
VKİ: vücut kitle indeksi
CoA: koenzim A
SYA: serbest yağ asidi
UCP-1:uncoupling protein-1
18-FDG:18-florodeoksiglüköz
MRG: manyetik rezonans görüntüleme
ÇKBT: çok kesitli bilgisayarlı tomografi
EKO: ekokardiyografi
KİMK: karotis intima media kalınlığı
PAİ-1:plazminojen aktivatör inhibitörü
MKP-1:monosit kemoatraktan protein-1
CRP: C-reaktif protein
ROR: reaktif oksijen radikalleri
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
IL-6: interlökin-6
IL-1 β : interlökin-1 β
TLR: toll-like reseptör
NF- $\kappa\beta$: nükleer faktör- $\kappa\beta$
JNK: C-jun-N-terminal kinaz
LDL: düşük dansiteli lipoprotein
HDL: yüksek dansiteli lipoprotein
sPLA2-IIA: sekretuar tip 2 fosfolipaz A2
BİO- α : büyüme ilişkili onkogen- α
RANTES: regulated upon activation of normal Tcells and secreted
ICAM: interselüler adezyon molekülü
LPL: lipoprotein lipaz
SKD: stearyl-KoA desatüraz
RBP: retinol bağlayıcı protein
PSAX: parasternal kısa eksen
Plax: parasternal uzun eksen

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Epikardiyal yağ dokusunun parasternal uzun ve kısa aks görüntü penceresinde ölçümü (ok işaretleri arasında)	23
Şekil 2.2. Epikardiyal ve perikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik parasternal uzun aks görünümü.....	24
Şekil 2.4. Abbara ve arkadaşlarının kısa eksen(A) ve uzun eksen(B) düzlemlerde epikardiyal yağ ölçümü için kullandıkları segmentasyon sistemi	31
Şekil 2.5. Proksimal(1), mid(2) ve distal(3) segmentlerden ölçülen sol inen koroner arter(A), sirkumfleks arter(B) ve sağ koroner arter(C) çevresindeki EYD kalınlığı.....	33
Şekil 2.6. Epikardiyal yağ dokusunun toplam hacmi ölçülürken üst sınırın belirlenmesi	35
Şekil 2.7. Leptin'nin hücresel etki mekanizması	46
Şekil 3.1. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ dokusunun ölçümü.....	56
Şekil 4.1. Epikardiyal yağ ile ilişkili faktörlerin saçılım grafiği	67
Şekil 4.2. Resistin ve Leptin düzeylerinin epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkisini gösteren saçılım grafikleri	70
Şekil 4.3. Epikardiyal yağ kalınlığını görüntüleme yöntemleri arasındaki korelasyon diyagramı	71
Şekil 4.4. EKO görüntüleme sisteminin ÇKBT'ye göre Bland-Altman Plot analizi ile kıyaslanması	72

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1 Klinik durumlara göre önerilen ekokardiyografik epikardiyal yağ kalınlıklarının eşik değerleri.....	26
Tablo 2.2. Epikardiyal ya dokusunun farklı çalışmalardaki bölgesel kalınlıkları	34
Table 2.3. Farklı çalışmalarda EYD hacmi.	36
Tablo 2.4. Epikardiyal yağ dokusu ile KAH arasındaki ilişki.....	38
Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal demografik özellikleri	59
Tablo 4.2. Çalışma grubunun laboratuvar bulguları ve resistin-leptin değerleri.....	60
Tablo 4.3. Çalışma grubunun EKG ve EKO bulguları	61
Tablo 4.4. Hastaların ÇKBT ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlıkları.....	62
Tablo 4.5. EKO ve ÇKBT’de ölçülen epikardiyal yağ kalınlıklarının birbirleriyle korelasyonu	63
Tablo 4.6. EKO ve ÇKBT’de hesaplanan epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkili bazal özellikler	64
Tablo 4.8. Ortalama epikardiyal yağ kalınlığını bağımsız öngördürücüleri.....	66
Tablo 4.9. ELISA kitleri ile ölçülen hastalarda ortalama epikardiyal yağ kalınlığını bağımsız öngördürücüleri	69
Tablo 4.10 Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümünde kullanılan görüntüleme tekniklerine ait istatistiksel değerler	72

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), miyokard ve koroner arterler arasında anatomik ve işlevsel devamlılığı sağlayan viseral yağ deposudur. Kalbe ve koronerlere anatomik yakınlığından ve fasya sınırlarının bulunmamasından dolayı EYD, miyokard ve koroner arterler ile proinflamatuvar mediyatörlerin parakrin ve vazokrin salınımı aracılığı ile etkileşim göstermektedir. EYD sadece pasif bir lipid depolama ünitesi değil, ayrıca lipid ve enerji dengesinde aktif rolü olan bir yapıdır. Bu anatomik yakınlık nedeni ile gerek parakrin gerekse vazokrin yolla koroner arterleri etkilemektedir(1).

Son 10 yılda EYD'ye ilginin giderek artması ile birlikte klinik çalışmalarda EYD'nin metabolik sendrom, ateroskleroz, glukoz toleransı, insülin rezistansı, kan basıncı, karaciğer yağlanması ve inflamatuvar belirteçler gibi çok sayıda klinik durum ile ilişkisi ortaya konmuştur. (1-4)

Visseral yağ depolanması kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Direk ölçüm yöntemleri olan çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kesin değerler vermektedir. Fakat bu yöntemler pahalı ve külfetlidir, hele ki klinik pratikte yaygın kullanımı oldukça zordur. Bu nedenle daha ucuz olan uygulanabilirliği kolay güvenilir bir yöntem ihtiyacı artmıştır.

Bu çalışmanın amacı: ÇKBT anjiyografi ile değerlendirilen hastaların eş zamanlı iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilip epikardiyal yağ kalınlıklarının ölçülmesidir. Çalışmada iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığının BT ile değerlendirilen epikardiyal yağ miktarı ile ilişkisine ve korelasyonuna bakılması hedeflenmiştir. Ayrıca her iki yöntemle ölçülen epikardiyal yağ miktarlarının koroner arter hastalığı(KAH) risk faktörlerinin varlığı, metabolik sendrom varlığı ve diabetes mellitus varlığı ile ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır. Çalışmanın ikinci amacı inflamatuvar biobelirteç olarak bilinen serum resistin ve leptin düzeylerinin epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epikardiyal yağ dokusunun anatomik, fizyolojik, patofizyolojik ve klinik özellikleri

2.1.1.Tanım

Kalbin etrafında bulunan yağ dokusu, kalbin göreceli olarak ihmal edilmiş bir parçasıdır. Anatomik özelliklerine göre bu yağ dokusu, dört farklı bölgeye ayrılmaktadır:

1. İntramiyokardiyal yağ (miyokard içinde yerleşen)
2. Epikardiyal yağ (miyokard ve viseral perikard arasında yerleşen)
3. Perikardiyal yağ (viseral ve pariyetal perikard arasında yerleşen)
4. Parakardiyak yağ (pariyetal perikard dışında yerleşen).(5)

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), miyokard ve koroner arterler arasında anatomik ve işlevsel devamlılığı sağlayan viseral yağ deposudur. Fizyolojik koşullarda EYD, kalbi koruyucu biyokimyasal, mekanik ve termojenik özellikler taşımaktadır. Patolojik durumlarda ise salgıladığı proinflamatuvar sitokinlerle kalbe ve koroner arterlere vazokrin ve parakrin yolla olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Dengenin korunmasında hangi faktörlerin rol oynadığı halen netleşmemiştir (1,2,4,6,7).

Epikardiyal yağ dokusu tüm hayvan türlerinde bulunmaz. Memeli hayvanlar gibi daha büyük hayvan türlerinde bulunurken, laboratuvar hayvanları gibi daha küçük boyuttaki hayvanlarda yoktur veya çok azdır. Bu durum EYD'nin kalbin mekanik işlevi için çok gerekli olmadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda EYD'nin kalbi künt travmalara karşı anatomik bir bariyer olarak koruduğu öne sürülse de bunu destekleyen veri yoktur.(2)

2.1.2.Embriyoloji ve Anatomi

Kalbin etrafında bulunan epikardiyal ve perikardiyal yağ dokuları embriyolojik gelişim açısından farklılık göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusu, mezenterik ve omental yağ dokusu gibi splankno-plörik mezodermden köken alırken, perikardiyal

yağ primitif torasik mezenşim dokusundan köken almaktadır. Epikardiyum, septum transversum bölgesinden kalp yüzeyine göç eden mezotelyal hücre populasyonundan meydana gelmektedir. Epikardiyal ve karın içi yağ dokusu embriyojenik olarak kahverengi yağ dokusundan gelişmektedir ve erişkinde tam olarak farklılaşmamış beyaz yağ dokusu şeklinde bulunmaktadır (3). Epikardiyal ve perikardiyal yağ dokusu bölgesel kanlanma açısından da farklılık göstermektedir; EYD, miyokard dokusu ile birlikte koroner arteryel sistemden, perikardiyal yağ ise internal mammarian arterin perikardiyofrenik dalları gibi koroner sistem dışındaki kaynaklardan beslenmektedir (1-4). Normal bir erişkinde fizyolojik koşullarda EYD kalbin ve büyük damarların bazalinde, atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin major dalları etrafında ve sağ ventrikülün serbest duvarı üzerinde daha yoğun olarak yer alırken atriyumlar ve sol ventrikül apeksi üzerinde de az miktarda bulunmaktadır. Sağ ventrikülün en fazla serbest duvarı üzerinde, azalan sıklıkta da anterior ve posterior duvarı üzerinde yer almaktadır (8). Post-mortem çalışmalar, koroner arter hastalığı (KAH) ve diyabetes mellitus (DM) açısından klinik bulgusu olmayan, vücut kitle indeksi (VKİ) normalin üzerinde (VKİ: 25-30 kg/m² arası) olan bireylerde, EYD'nin toplam ventrikül kitlesinin %20'sini oluşturduğunu göstermektedir. Gram kas dokusuna düşen yağ miktarı olarak hesaplandığında da sağ ventrikülü çevreleyen EYD'nin sol ventrikülü çevreleyenden üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). Epikardiyal yağ dokusu miyokard ile devamlılık halindedir ve iskelet kasının aksine kas ile yağ dokusu arasında fasya gibi ayırıcı doku bulunmamaktadır. Kalbe ve koronerlere anatomik yakınlığından ve fasya sınırlarının bulunmamasından dolayı EYD, miyokard ve koroner arterler ile proinflamatuvar mediyatörlerin parakrin ve vazokrin salınımı aracılığı ile etkileşim göstermektedir.(1)

Son dönemde miyokardiyal ve perikoronar epikardiyal yağ arasında anatomik ayırım olduğu öne sürülmüştür (5,9). Perikoronar epikardiyal yağ, koroner arter adventisiasının direkt olarak etrafında veya üzerinde yerleşim göstermekteyken, miyokardiyal epikardiyal yağ direkt olarak miyokardın üzerindedir. Bunların fonksiyonel bakımdan farklılık gösterip göstermedikleri açık değildir.

Mikroskobik olarak EYD, baskın şekilde adipositlerden meydana gelmiştir; ancak ganglionlar ve arada bağlantı kuran sinirler; inflamatuvar, stromo-vasküler ve immün hücreler de içermektedir (10). Epikardiyal adipositler, genellikle subkutanöz ve perikardiyal yağ dokusu da dahil olmak üzere diğer viseral yağ dokusu adipositlerinden daha küçüktür (11,12). Hücresel boyutun daha küçük olması, preadipositlerin sayısının olgun adipositlerden daha fazla olması ile açıklanabilir(13). Genellikle daha büyük adipositlerin daha fazla miktarda proinflamatuvar mediyatör ve daha az miktarda anti-inflamatuvar adipokin saldığı düşünölmektedir. Bunun EYD için de doğru olup olmadığı net değildir (11-13). EYD’de sayısız ganglion ve bağlantı sağlayan sinirler yerleşim göstermektedir (11). Epikardiyal yağ ve bu ganglionlar arasındaki etkileşim bilinmemektedir.

İnsanlarda EYD miktarı çok değişken olabilmektedir. Yağ dokusu miktarı arttıkça öncelikle kalbin ön yüzüne yayılarak özellikle de sağ ventriköl ön yüzünü örtmekte, daha sonra kalbin orta kısmında sol ventrikölün ön yüzünü örtmektedir (2). Aşırı obez bireylerde kalp tamamıyla; 2 cm veya daha kalın yağ dokusu içinde kalabilmektedir ve bu durum “*cor adipe plane tectum*” olarak adlandırılmaktadır.

2.1.3.Epikardiyal yağ dokusunun işlevi

Epikardiyal yağ dokusunun işlevi hakkında öne sürölen görüşlerin büyük kısmı gözlemsel verilere ve hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Bu dokunun işlevi hakkındaki verilerin büyük kısmının hayvan çalışmalarından elde edilmesine karşın kemirgen gibi küçük hayvanlarda epikardiyal yağ dokusunun olmaması bilimsel veri eksikliğinin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (3).

Epikardiyal yağ dokusunun öne sürölen işlevleri aşğıdaki gibidir;

1. Koroner damarların mekanik koruması (koroner damarların her zaman epikardiyal yağ dokusu ile çevrili olması nedeni ile): EYD koroner arterleri, kalbin hareketlerine bağlı hasara karşı koruyabilir. Koroner arterlerin içinden geöen kan akımı dalgasına bağlı koroner damar boyundaki hızlı değişim ile oluşan torsiyon gibi aşırı hareketleri engelleyerek mekanik hasara karşı bir tampon görevi de görebilir

(14). EYD, koroner duvarda oluşan ateromatöz plağın erken evrelerinde koroner damarın genişlemesine izin vererek darlık $>40\%$ üzerine çıkana kadar koroner lümenin bütünlüğünü devam ettirmeye izin vermektedir (Glagov fenomeni) (15).

2. Koroner mikrosirkülasyonda serbest yağ asidi (SYA) ve enerji homeostazının sağlanması: Hayvan çalışmaları vücuttaki diğer yağ dokularına göre EYD'de yağ asidi metabolizmasının (sentez, inkorporasyon ve yıkım, insulin ile uyarılan lipogenez gibi) çok daha hızlı olduğunu göstermektedir. Barber ve arkadaşları lipoprotein lipaz ve asetil-CoA karboksilaz aktivitesinin epikardiyal yağ dokusunda subkutanöz yağ dokusu ile kıyaslandığında daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. EYD'nin sirkülasyondaki aşırı yüksek yağ asidi düzeylerine bağlı oluşabilecek miyokard toksisitesini yağ asitlerini dolaşımdan hızla alarak önleyebileceği öne sürülmektedir (16,17). Artmış yağ asitlerini ortamdan alarak kalbin kasılma döngüsünün oluşumu dengelemekte ve devamlılığını engelleyen ventriküler aritmi ve repolarizasyon değişikliklerinin oluşmasını engellemektedir (18,19). Yoğun enerji gereksinimi durumunda ise EYD lokal olarak yağ asitlerini hızla ortama salarak miyokard hücrelerinin enerji gereksinimini karşılamaktadır.

Subkutan yağ dokusu ile kıyaslandığında, insan EYD'si miristik asit (14:0), palmitik asit (16:0) ve stearik asit (18:0) dahil olmak üzere doymuş yağ asitlerinden zengindir, buna karşılık palmitoleik asit (16:1n-7), oleik asit (18:1n-9), linoleik asit (18:2n-6) ve linolenik asit (18:3n-3) gibi doymamış yağ asitleri daha az miktarda bulunmaktadır (20). Epikardiyal yağ dokusundan miyokarda SYA'ların nasıl taşındığı halen araştırma konusudur. Miyokard ile devamlılık halinde olması nedeni ile salınan SYA'nın difüzyon yolu ile kalp kası hücrelerine ulaşması ve serbest yağ asitlerinin iki yönlü olarak interstisyel sıvıda konsantrasyon farkına karşı difüzyon gösterebildiği varsayımında bulunulmuştur (1,2,4,7). Epikardiyal adipoz doku ayrıca koroner arteryel tonusu düzenleyerek SYA'ların içeriye girişini kolaylaştırabilen vazoreaktif ürünler de salgılayabilir (4). Sonuç olarak yağ asidi homeostazisi, koroner dolaşımda yer alan yüksek düzeydeki yağ asitlerinin epikardiyal yağ dokusu tarafından hızla tutulup metabolize edilmesi, enerji gereksinimi olduğunda ise hızla koroner dolaşıma ve ortama salınması yolu ile sağlanır. EYD, yağ depolarının çok

küçük bir kısmını (<%1) oluşturması nedeniyle tüm vücut yağ metabolizmasındaki yeri sınırlıdır.

3. Termoregülasyon: Kahverengi yağ dokusu, sıcaklık değerlerine yanıt olarak ısı üreterek otonom sinir sistemi aktivasyonuna neden olmaktadır (21). İnsanlarda kahverengi yağ dokusunun varlığı ve işlevi net değildir. Çok yakın geçmişte kahverengi yağ dokunun belirteci olan uncoupling protein-1 (UCP-1), insan EYD'sinde gösterilmiştir (22). UCP-1 ekspresyonunun insan EYD'sinde parakardiyak ve subkütan yağ dokularına kıyasla oldukça fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum EYD'nin kahverengi yağ dokusu ile benzer şekilde miyokard ve koroner arterleri hipotermiden korumada işlevi olduğunu düşündürmektedir(22). EYD'den UCP-1 ekspresyonu substernal yağ dokusuna kıyasla 5 kat daha fazla saptanırken, subkutan yağ dokusunda ise tespit edilememiştir (22). Yapılan otopsi çalışmaları, EYD'den UCP-1 ekspresyonunun yaş ile birlikte azaldığını VKİ ile arttığını göstermektedir. EYD'de bu gen ekspresyonunun hücrel yerleşimi halen gösterilememiştir.

Klinik olarak, pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi kombinasyonu (PET-CT) kahverengi yağ doku belirteci olarak 18- florodeoksiglukoz (18-FDG) tutulum hızının yüksek olduğu adipoz dokuyu belirlemede kullanılmıştır (23). Kalpte 18-FDG tutulumu, normal vücut ağırlığına sahip genç erkeklerde soğuk havaya iki saatlik maruziyet sonrası bildirilmiştir; ancak tutulum obez genç erkeklerde azalmış, 22°C sıcaklığa maruziyet sonrası ise tamamen ortadan kalkmıştır (23). Kalpte 18-FDG tutulumu, kahverengi adipoz dokunun kalpte veya kalbe yakın yerleşim gösterdiğine işaret etmektedir. Kalpte soğuk ile aktive olan 18-FDG tutulumunun, epikardiyal yağ doku ile düzenlenip düzenlenmediği bilinmemektedir. Her ne kadar bu bulgular merak uyandırıcı olsa da, epikardiyal yağ dokusunun miyokarda kahverengi yağ dokusu olarak hizmet etmesi anlaşılabilirlikten uzaktır. Büyük ihtimalle EYD, miyokard ve koroner arterleri hipotermiden korumak için kahverengi yağ dokusuna benzer işlevler göstermektedir. Bu hipotez, hayvan modelleri ile de desteklenebilir. Hatta, kutup ayılarında kış uykusu döneminde miyokarda enerji sağlamak ve depolamak için büyük miktarda kardiyak yağ

bulunmaktadır (3). Bu gözlemlerin insanlardaki yansımalarının ne olduğu bilinmemektedir.

2.1.4. Epikardiyal yağ dokusunun diğer yağ dokularından farkı

Vücutta enerji deposu olarak kullanılan çok sayıda yağ deposu bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, yağ dokusunun basit enerji deposu olmaktan öte tüm vücutta bir takım önemli etkileri olan çok sayıda aktif metabolit ve parakrin veya endokrin madde salgılayan endokrin bir organ olduğunu göstermiştir. Çalışmalar özellikle abdominal viseral yağ dokusu ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi göstermenin yanı sıra bunların KAH ve DM gelişimi ile ilişkisi hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Bu çalışmalar aynı zamanda vücuttaki tüm yağ dokularının aynı olmadığını, farklı özelliklere sahip olduklarını göstermektedir. Farklı yağ dokularının KAH gelişimini, insulin direncini, DM gelişimini ve genel inflamatuvar yanıtı farklı şeklide etkilediğini göstermektedir. Özellikle vücudun iç organlarını saran viseral yağ dokusu ve embriyolojik olarak aynı kökenden gelen yağ dokuları (epikardiyal yağ dokusu gibi) bu etkileşimde daha büyük öneme sahiptir.

Epikardiyal yağ dokusunun diğer yağ dokularından farklı özellikleri çeşitli yayınlarda aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

1 .Epikardiyal yağ dokusunu oluşturan adipositler boyut olarak vücudun diğer yağ depolarını (pararenal, abdominal cilt altı, omentum ve mezenter kökü gibi) oluşturan adipositlerden daha küçüktür (24).

2. Yağ asiti içeriği ve yağ asitlerinin dağılımı omental ve perirenal yağ dokusuna benzer dağılımdayken sternal ve popliteal yağ dokusundan farklıdır (25).

3. EYD'nin protein içeriği diğer yağ dokularına göre çok daha fazladır (3).

4. EYD'nin yağ asidi sentezi diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır (3,16).

5. Yağ asiti inkorporasyonu diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır. Yağ asitlerini hızla koroner dolaşımdan temizler (16). Örneğin bazal yağ asidi alım hızı perirenal yağ dokusundan beş kat fazladır.

6. EYD'sde yağ asitlerinin yıkımı ve salınımı diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır (3).

7. EYD'de insulin ile uyarılan lipogenez diğer yağ dokularından daha hızlıdır (16).

8. Lipid metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonları farklıdır. Lipogenez hızlı olsa bile ilginç olarak lipogenezde yer alan lipoprotein lipaz, stearoyl-CoA desaturaz ve açıl-CoA karboksilaz gibi enzimlerin mRNA seviyeleri çok düşüktür (25).

9. Glukoz alım ve kullanım hızı daha yavaştır (heksokinaz ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerin aktivitesi diğer yağ dokularının enzimatik aktivitesinin yarısı kadardır) (3).

10. EYD'nin miktarı diğer yağ dokularına göre daha yavaş küçülmektedir. Otopsi çalışmaları, çok zayıf bazı kimselerde diğer yağ dokuları erimişken EYD'nin miktarının önemli ölçüde korunduğunu göstermektedir (6,26).

11. Yağ lobülünün periseptal alanına kadar uzanan, daha kalın yapıda yağ dokusu septaları vardır. Bu septalarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenebilmektedir. (10)

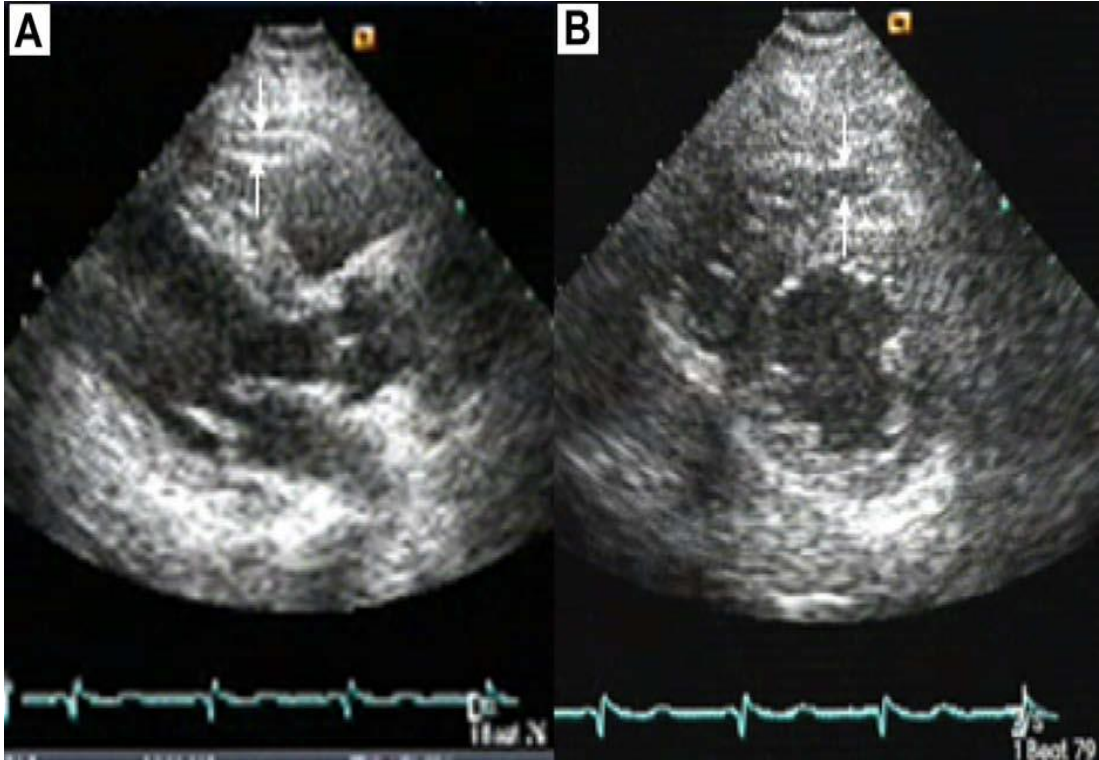
2.2. Epikardiyal yağ dokusunun miktarının belirlenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Viseral yağ depoları önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul görmektedir (27,28). Kalp damar hastalıkları açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve tedavisinde, viseral yağ miktarının belirlenmesi, klinisyen için önemli bir yardımcı araç olarak kabul edilmektedir. Klinik çerçevede, viseral yağ

miktarının belirlenmesinde bel çevresi ölçümü ve bel çevresi kalça çevresi oranı gibi indirekt yöntemler kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile viseral yağ dokusu daha hassas ve doğru olarak ölçülebilmekle birlikte bu yöntemler pahalı ve zahmetli görüntüleme araçlarıdır. Bu nedenle viseral yağ dokusunu değerlendirmede daha ucuz ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç artmıştır. Kalbin viseral yağ dokusu olarak kabul edilen epikardiyal yağ dokusunun miktarının belirlenmesi de son on yılda kalp damar hastalıkları, DM, obezite ve metabolik sendrom gibi klinik sendromlarla ilişkisini gösteren çalışmaların artması ile birlikte önem kazanmıştır (29).

2.2.1. Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Epikardiyal yağ dokusunun ölçümü için iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE), ÇKBT ve MRG kullanılabilir. Epikardiyal yağ dokusunun iki boyutlu TTE ile ölçülmesi ilk olarak İacobellis ve ark. tarafından önerilmiş ve kabul edilmiştir (30,31). Ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda genellikle sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde bulunan EYD'nin parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülemeye yapılan ölçümleri kullanılmıştır. Ekokardiyografik olarak EYD miyokard ve viseral perikard arasında düşük dansiteli alan olarak tanımlanmıştır (**Şekil 2.1**). Aynı zamanda EYD kalınlığı >15 mm olduğunda hiperekoik olarak görülmektedir. EYD'nin kalınlığı sağ ventriküle dik olarak, sistol sonunda ve üç kardiyak siklуста ölçülmektedir. Sağ ventrikül serbest duvarının kullanılma nedeni, burada bulunan yağ dokusu kalınlığının genellikle en fazla olması ve parasternal kısa ve uzun eksen görüntülemeye en doğru ölçümlerin bu bölgeden yapılabilmesi (30,32).



Şekil 2.1. Epikardiyal yağ dokusunun parasternal uzun ve kısa aks görüntü penceresinde ölçümü (ok işaretleri arasında)

Parasternal uzun aks görüntüleme, aortik anülüs anatomik gösterge olarak kullanılır ve EYD diyastol sonunda baskıya uğrayacağı için sistol sonunda maksimum kalınlıkta ölçülür. Aynı şekilde parasternal kısa aks görüntüleme, midventriküler seviyede maksimum epikardiyal yağ kalınlığı ölçülür. Bu pencerede anatomik gösterge mid-korda veya papiller kasların uçlarıdır. Üç sıklusta bakılan ölçümlerin ortalaması alınmaktadır. Popülasyon bazlı çalışmalarda, ekokardiyografik olarak yapılan ölçümler intra ve inter observer doğruluğunun nispeten yeterli olduğu gösterilmiştir(30,31,33-35).

Ekokardiyografik olarak perikardiyal yağ dokusunun EYD'den ayrımı önemlidir. Perikardiyal yağ dokusu, EYD'nin önünde hipoekoik boşluk olarak görülür. Perikardiyal yağ kalp sikluslarından belirgin olarak etkilenmez (deforme olmaz) ve hiperekojen olarak izlenmez (36). (**Şekil 2.2**)



Şekil 2.2. Epikardiyal ve perikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik parasternal uzun aks görünümü. Sarı oklarla epikardiyal yağ dokusunun önünde yer alan hipoekoik alan olarak tanımlanan perikardiyal yağ dokusu. Kırmızı oklar epikardiyal yağ dokusunu göstermekte.

Epikardiyal yağ kalınlığının normal üst sınır değerleri konusunda görüş birliği sağlanamamış olsa da İacobellis ve ark. ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin 1mm'den 23mm'ye kadar değiştiğini ve ortanca değerlerin kadın ve erkeklerde sırası ile 6,5 mm ve 7 mm arasında olduğunu tespit etmişlerdir (31). Jeong ve ark. 200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada epikardiyal yağ dokusu için ortanca değeri 6,3 mm olarak saptamışlardır (34).

2.2.1.1. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ kalınlığının ölçülmesinin avantajları

Yüksek kardiyometabolik risk indeksi olarak epikardiyal yağ kalınlığının belirlenmesinin avantajları: (1) Bel çevresi gibi antropometrik ölçümlere göre viseral

yağ dokusunun daha doğru ve direk olarak değerlendirilmesini sağlar. (2) Ekokardiyografi noninvazif, tekrarlanabilir ve kullanışlı olmasının yanında viseral yağ dokusunun değerlendirilmesinde MRG ve ÇKBT'ye göre çok daha ucuz ve radyasyon maruziyeti olmayan objektif bir görüntüleme yöntemidir. (3) Kalbin viseral yağ dokusunun oldukça doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Karaciğer gibi iç organların etrafında bulunan diğer ektopik viseral yağ depolarının miktarı ancak MRİ ve BT gibi pahalı ve külfetli yöntemlerle ölçülebilmektedir. (4) Ekokardiyografik değerlendirme dışında bir spesifik yöntem gereksinim duyulmamaktadır. (5) Sol ventrikül kütlesi ve ejeksiyon fraksiyonu gibi kardiyovasküler risk açısından kabul gören EKO parametrelerinin epikardiyal yağ miktarı ile birlikte değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. (6) Viseral yağ dokusunun miktarının azaltılması ve modüle edilmesi hedeflendiğinde ekokardiyografik epikardiyal yağ ölçümü oldukça güvenilir ve tekrarlanabilir bir terapötik belirteçtir(36).

2.2.1.2. Epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesinde ekokardiyografinin kısıtlılıkları

Epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesinde ekokardiyografi optimal yöntem değildir bu nedenle bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Operatörlerin kendi içinde ve aralarındaki değişkenliğin çok iyi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte yapılan bir çalışmada, epikardiyal yağın dağılımı ve değişkenliği ile ilgili çekinceler olduğu belirtilmiştir (37). Çalışmada ekokardiyografik epikardiyal yağ ölçümü ile ÇKBT ölçümleri arasında kötü konkordans saptanmıştır. Hasta sayısının az olması (n = 55) ve ölçümlerin diyastol sonunda alınmış olması şüphesiz çalışmanın gücünü düşürmektedir.

Ekokardiyografik inceleme lineer bir ölçümdür ve tek lokalizasyonun ölçülmesi yağ kalınlığını ve yağ hacmini tam olarak yansıtmayabilir. Fakat yapılan BT ve MRG çalışmalarında en büyük değişkenliğin ekokardiyografi ile ölçülen anterior duvar komşuluğundaki yağ tabakasında olduğunu göstermektedir. Ayrıca hacimsel ölçümler, iki boyutlu ölçümlerden daha güvenilir sonuçlar verecektir. Bu nedenle üç boyutlu ekokardiyografi daha doğru değerlendirme imkânı verecektir. Ölçümün kalp döngüsü sırasında ne zaman yapılacağı ile ilgili çekinceler de vardır (38-40).

2.2.1.3. Ekokardiyografik epikardiyal yağ ölçümünün tanısal açıdan potansiyel kullanım alanları

Ekokardiyografik olarak ölçülen EYD kardiyometabolik risk belirteci ve öngörücüsü olup olmadığı klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Çalışmalar EYD'nin metabolik sendromu, viseral yağ depolanmasını, insülin direncini, subklinik ateroskleroza ve KAH'ı öngörmeye farklı eşik değerlerinin olduğu ortaya koymaktadır (**Tablo 2.1**).

Tablo 2.1 Klinik durumlara göre önerilen ekokardiyografik epikardiyal yağ kalınlıklarının eşik değerleri

Kliniksonuç	Erkek(mm)	Kadın(mm)	etnik	n	çalışma
Metabolik sendrom	≥ 9.5	≥ 7.5	Avrupalı	246	(31)
Artmış abdominal yağ	≥ 9.5	≥ 7.5	Avrupalı	246	(31)
Aşırı artmış abdominal yağ	≥ 13	≥ 10	Avrupalı	246	(31)
insülin direnci	≥ 9.5	≥ 9.5	Avrupalı	246	(31)
Artmış insülin direnci	≥ 11	≥ 11	Avrupalı	246	(31)
KAH	≥ 7.0	≥ 7	koreli	203	(34)
KAH	≥ 5.2	≥ 5.2	Avrupalı	150	(41)
KAH	≥ 3	≥ 3	Koreli	527	(42)
Düşük koroner akım rezervi	----	≥ 4.5	Avrupalı	68	(33)
Subklinik ateroskleroz	≥ 7	≥ 7	Avrupalı	459	(35)

- Epikardiyal yağ dokusu: viseral yağ dokusu belirteçidir.

Yapılan çalışmalar ekokardiyografik olarak ölçülen epikardiyal yağ dokusunun, MRI ile ölçülen karın içi visseral yağ depolanmasını yansıttığını göstermiştir. Ayrıca bu ilişkinin bel çevresinden daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (30,31).

- Kardiyometabolik risk faktörleri ile karşılıklı ilişkilidir

Yapılan çeşitli çalışmalar epikardiyal yağın, klasik ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Metabolik sendrom artmış visseral yağ dokusu ve insülin rezistansının bulunduğu, aynı patolojik mekanizmayı içeren hastalıklar kümesidir. Metabolik sendromu olan hastalarda epikardiyal yağ miktarı olmayanlara göre anlamlı düzeyde fazla ölçülmüştür. ROC analizleri yapıldığında erkek ve kadınlarda EYD kalınlığının sırayla 9,5 mm ve 7,5 mm değerlerinin metabolik sendromu öngörmede en yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip değerler olarak bulunmuştur(31,32). Öglisemik hiperinsulinemik klemp testi ile yapılan çalışmalarda epikardiyal yağ kalınlığının insülin duyarlılığı ile ters ilişkili olduğu görülmüştür (43).

Kardiyometabolik parametreler ayrı olarak değerlendirildiğinde EYD kan basıncı(32), düşük dansiteli lipoprotein(32),açlık kan şekeri(44) ve inflamatuvar belirteçler(42,45) ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle ekokardiyografik olarak ölçülen EYD değerlerinin, açlık kan şekerinin bozuk olduğu prediyabetik hastalarda normoglisemik bireylerden yüksek bulunması, diyabet ile ilişkili risk stratifikasyonunda, ek potansiyel etkisini ortaya koymaktadır (44). Epikardiyal yağ dokusu endokrin ve parakrin sitokin kaynağıdır(2). Ekokardiyografik olarak ölçülen EYD visfatin, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), monosit kemoatraktan protein-1(MKP-1) ve C-reaktif propein(CRP) gibi proaterojenik ve proinfalamatuvar sitokinlerle ilişkili bulunmuştur(45). Buna karşın, anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik etkili olan plazma adiponektin düzeyi ile ters ilişkisi bulunmaktadır. Düşük adiponektin düzeyleri yüksek kardiyovasküler riskle ilişkilidir(32).

➤ Koroner arter hastalığı ile ilişkilidir

Rolü net olmasa bile EYD ile KAH varlığı ve Gensini skorlaması ile bakılan yaygınlık arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (41,42). Eroğlu ve ark. (41) kadınlarda ekokardiyografik olarak ölçülen EYD kalınlığının 7 mm'nin üzerinde olmasının subklinik ateroskleroz ve KAH ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada, yine kadınlarda EYD kalınlığının > 4,5mm olması düşük koroner akım rezervini öngörmede yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (33). Kore toplumunda yapılan bir çalışmada 3mm üzerindeki EYD kalınlığı KAH ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişkenlik kısmi olarak etnik farklılıklar ve epikardiyal yağ

dokusunun bölgesel dağılım farklılıkları ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Ahn ve ark.(42) EYD kalınlığının, KAH ve unstable anjinası olan hastalarda KAH olmayan hastalardan fazla olduğunu saptamışlardır.

➤ Aterosklerotik vasküler hastalıklarla ilişkilidir

Epikardiyal yağ dokusunun aterosklerozla olası ilişkisi oldukça ilgi uyandırmaktadır (46). Ultrasonografik olarak ölçülen Karotis intima media kalınlığı (KİMK) subklinik ateroskleroza öngörmede önemli bir belirteçtir. İnsan immün yetersizlik virüsüne bağlı metabolik sendromu olan hastalarda ekokardiyografik olarak ölçülen EYD'nin karotis intima media kalınlığının bağımsız bir öngörücüsü olduğu görülmüştür (47,48). Hipertansif hastaların alındığı daha büyük bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. İlginç olarak bu çalışmada, bel çevresi ölçümleri ile kıyaslandığında, EYD kalınlığının KİMK ve arteriyel sertlik ile daha fazla korelasyon gösterdiği saptanmıştır(35).

➤ Sol ventrikül kütlesi ve fonksiyonları ile ilişkilidir

Artmış sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül hipertrofisi bağımsız kardiyovasküler risk faktörleridir. Artmış EYD, ekokardiyografik olarak bakılan artmış sol ventrikül kütlesi ve diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir (49,50). Ekokardiyografik bulgular otopsi çalışmaları ile benzer bulunmuştur (6). Epikardiyal yağ dokusunun arteriyel hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi sol ventrikül hipertrofiye nedeni olabilecek klinik tablolarla ilişkili bulunması, EYD ile sol ventrikül hipertrofisi arasındaki karşılıklı ilişkinin multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir.

2.2.1.4. Ekokardiyografik epikardiyal yağ ölçümünün tedavi takibindeki potansiyel rolü

Epikardiyal yağ dokusunun viseral yağ dokusunu yansıttığı yönündeki kanıtlara dayanarak, ekokardiyografik olarak ölçülen EYD zayıflama programları (51), bariatrik cerrahi (52), egzersiz programları (53) ve hormon replasman tedavisi (54) uygulanan hastalarda tedavi hedefi olarak ele alınarak değerlendirilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının kilo kaybına neden olan düşük kalorili diyet,

bariatrik cerrahi ve aerobik egzersiz sonrası anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Dikkat çeken bir nokta, epikardiyal yağ dokusu kalınlığındaki azalmanın vücut kitle indeksi, bel çevresi ve vücut ağırlığı gibi sağlıklı vücut formunu belirlemede kullanılan parametrelerden daha hızlı olmasıdır (51). Bu bulgular yüksek kardiyometabolik riske sahip hastaların tedavisinde yeni bir perspektif oluşmasına neden olmaktadır.

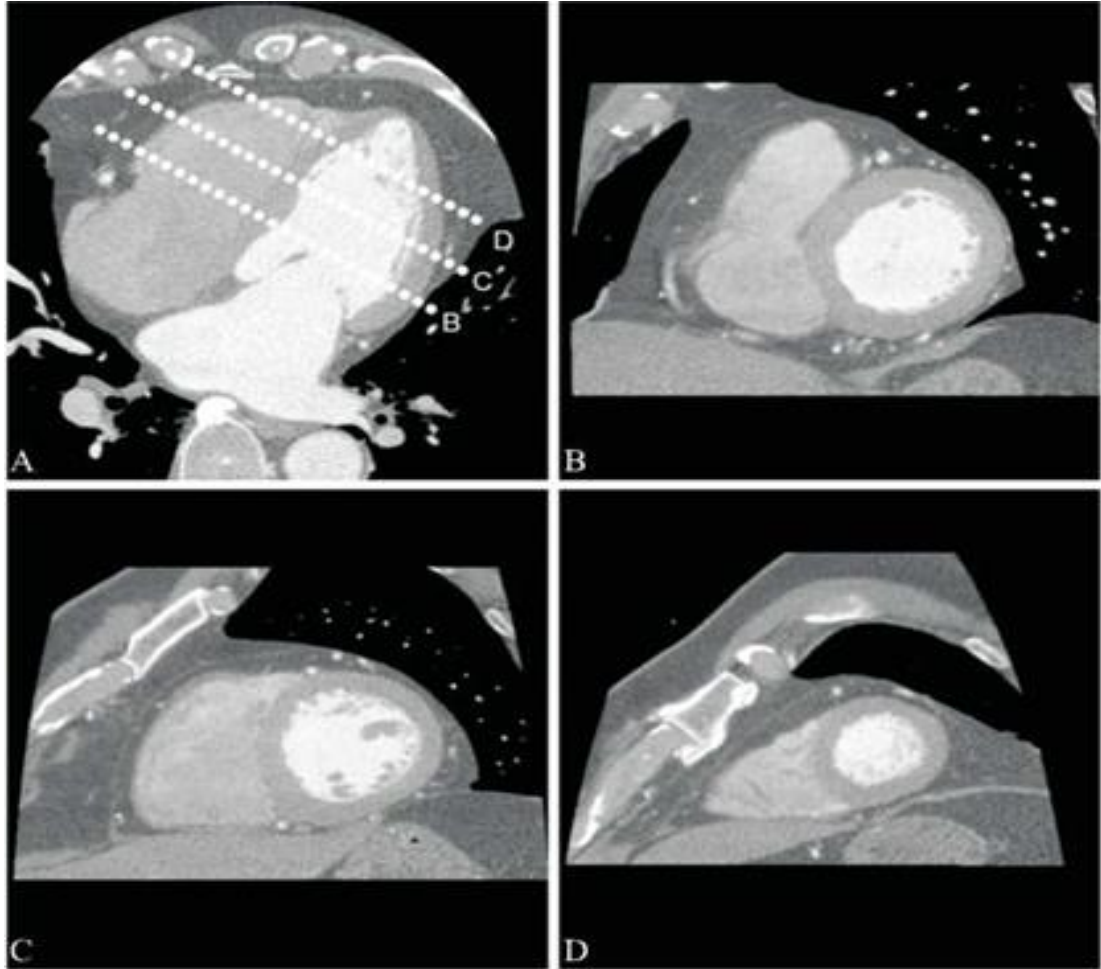
2.2.2. Epikardiyal yağ dokusunun Bilgisayarlı Tomografi ile değerlendirilmesi

Epikardiyal yağ dokusu kalbin etrafında asimetrik olarak dağılmakta birlikte, aynı zamanda her iki ventrikül tabanı ve koroner damarlar çevresinde olarak, atriyoventriküler ve interventriküler olukta kalbin geri kalan yüzeyine göre daha fazla miktarda bulunmaktadır(4,40). ÇKBT kullanılarak yapılan çalışmalarda epikardiyal ve perikoronar yağ dokusu ölçümlerinin yeniden üretilebilir ve güvenilir olduğu gösterilmiştir(55,56). Wang ve arkadaşları(57) bu asimetrik dağılıma dayanarak EYD'nin patofizyolojik etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından EYD'nin ÇKBT ile değerlendirilirken şu ölçüm yöntemlerini önermişlerdir:

2.2.2.1. Epikardiyal yağ dokusunun bölgesel kalınlığının ÇKBT kullanarak değerlendirilmesi

EYD bölgesel kalınlığını ölçerken ilk basamak, standart olarak ölçülen ventriküler kısa eksen bazal, mid ventriküler ve apeks düzeylerinden alınan kesitler ile horizontal uzun eksen kesitleri Amerikan Kalp Derneği Klinik Kardiyoloji Konseyi Kardiyak Görüntüleme Komitesi tarafından belirlenen standartlara göre çok kesitli rekonstrüksiyon yapılarak elde edilmesidir(58). Uzun ve eksen kesitleri dönüşümlü olarak sol ventrikül apeksinden mitral kapak düzleminin ortasına uzanım gösteren sol ventrikül eksenine 90° açı ile oluşturulmaktadır. ÇKBT ile alınan kısa eksen görüntüleri ekokardiyografinin geleneksel parasternal kısa eksen penceresine karşılık gelirken, horizontal uzun eksen kesitler ise ekokardiyografide apikal 4-boşluk penceresine karşılık gelmektedir. ÇKBT'de bazal kısa eksen kesit, kardiyak siklusun sistol sonunda mitral anulus ile papiller kasların uç kısımları

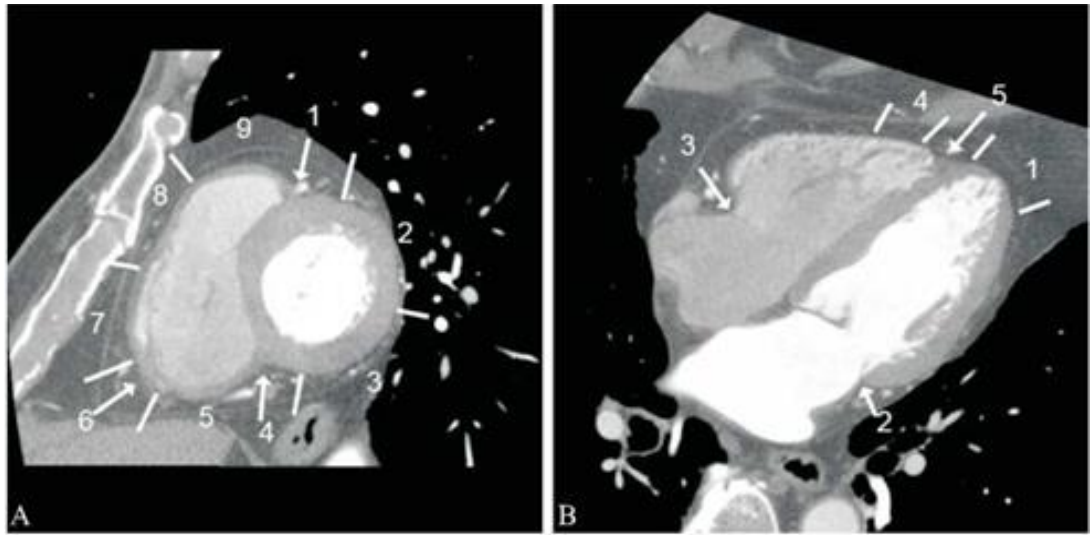
arasındaki mesafenin ortasından alınmaktadır. Mid ventriküler kesit papiller kasların ortasından elde edilmektedir. Apikal kısa eksen görüntüleri ise papiller kasların tabanından ventriküler kavitenin apikal bitimi arasındaki alandan alınmaktadır (Şekil 2.3). Kesit kalınlıkları çalışmalara göre değişmekle birlikte, sıklıkla 3-5mm kalınlığında alınmaktadır(38).



Şekil 2.3. ÇKBT ile horizontal uzun eksen(A) ve kısa eksen(B-D) çok kesitli rekonstrüksiyon görüntüleri.

İkinci adım, yukarıda bahsedilen rekonstrükte edilmiş ÇKBT görüntülerini segmentlere bölmektir. Abbara ve arkadaşları(40) ilk olarak transepikardiyal aritmi ablasyonunu kolaylaştırmak için epikardiyal yağ dokusu haritalamasında kendi segmentasyon sistemlerini geliştirip yayınlamışlardır (Şekil 2.4). Öncelikle kısa eksen görüntülerdeki bazal, mid ventriküler ve apikal kesitlerin herbirinden superior inter-ventriküler oluk, sol ventriküler superior lateral duvar, sol ventrikül inferior

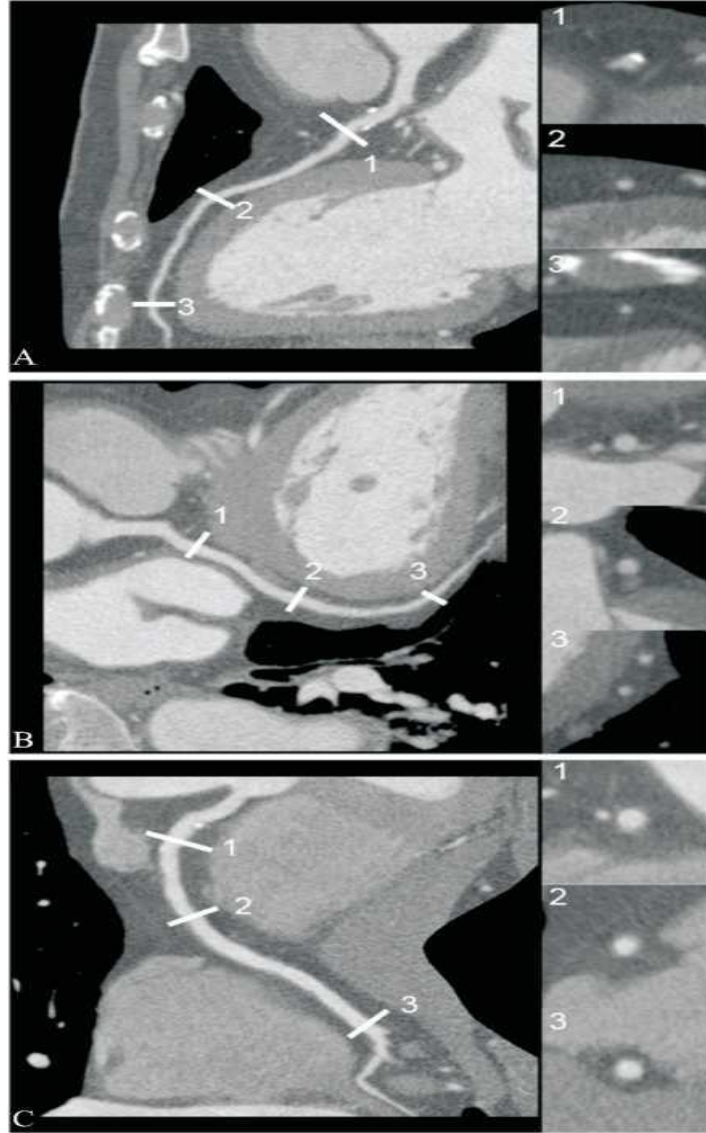
lateral duvar, inferior inter-ventriküler oluk, sağ ventrikül diafragmatik duvar, akut marjin, sağ ventrikül serbest duvar anterior inferior, sağ ventrikül serbest duvar süperior anterior ve sağ ventrikül süperior duvar olmak üzere 9 ölçüm yapılarak toplam 27 değer elde etmişler; aynı zamanda horizontal uzun eksen görüntülerden sol ventrikül apeksi, sol atriyoventriküler oluk, sağ atriyoventriküler oluk, sağ ventrikül apeksi ve anterior interventriküler oluk olmak üzere 5 segmentten ölçüm yapmışlardır. Değerlendirme için oluklardan yapılan ölçümlerde en büyük değer kullanılırken diğer yerlerden ise apeks, mid-ventriküler ve bazalden yapılan ölçümlerin ortalamasını kullanmışlardır.



Şekil 2.4. Abbara ve arkadaşlarının kısa eksen(A) ve uzun eksen(B) düzlemlerde epikardiyal yağ ölçümü için kullandıkları segmentasyon sistemi. Kısa eksen segmentler: 1- superior inter-ventriküler oluk; 2- sol ventrikül superior lateral duvar; 3-sol ventrikül inferior lateral duvar; 4, inferior inter-ventriküler oluk; 5- sağ ventrikül diafragmatik duvar; 6- acute margin; 7-sağ ventrikül serbest duvar inferioru; 8- sağ ventrikül serbest duvar superior; ve 9-sağ ventrikül superior. Horizontal uzun eksen segmentler: 1- sol ventrikül apeksi; 2- sol atriyo-ventriküler oluk; 3, sağ atriyo-ventriküuler oluk; 4- sağ ventrikül apex; ve 5- anterior inter-ventriküler oluk.

Epikardiyal yağ dokusunu ÇKBT ile bu şekilde segmentlere ayırarak değerlendirilmesi oldukça kapsamlı fakat klinik pratikte kullanıma elverişli görünmemektedir. Wang ve arkadaşları (38) segmentlere ayırma sistemini EYD dağılımı hakkında önemli bir veri kaybına neden olmadan daha basit ve kullanışlı hale indirmişlerdir. EYD kalbin bazalinde daha fazla birikim gösterdiğinden kısa eksen ölçümleri sadece bazaldeki superior interventriküler oluk, inferior

interventriküler oluk ve sağ ventrikül serbest duvardan almışlardır. Horizontal uzun eksen kesitlerde ise sağ ve sol interventriküler oluklar ile anterior interventriküler oluktan ölçümler yapmışlardır. Bu şekilde geliştirdikleri ölçüm sisteminde beş ölçüm oluklardan bir ölçüm sağ ventrikül serbest duvarından olmak üzere toplam altı ölçüm yapılmasını önermişler. Sağ ventrikül serbest duvar ölçümleri ekokardiyografi ile EYD'nin değerlendirildiği tüm çalışmalarda öncelikli ölçüm yeri olduğundan bu değerlendirme sistemine dahil ettiklerini belirtmişlerdir. Koroner arterlerin interventriküler ve atriyoventriküler oluklarda seyretmesinden ve en fazla epikardiyal yağ birikiminin bazalde olmasından yola çıkarak beş ölçümün bu oluklarda ölçülmesini önermişlerdir. Hem Wang ve ark. hem de Abbara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaların ortak bulgularına göre, sol ön inen koroner arter çevresindeki epikardiyal yağ kalınlığı en fazla bazal kısa ekseninde süperior interventriküler olukta, sirkumfleks arter çevresindeki EYD kalınlığı en fazla uzun eksen kesitlerde sol atriyoventriküler olukta ve sağ koroner çevresindeki EYD kalınlığı ise en fazla sağ atriyoventriküler olukta ölçülmektedir. Wang ve arkadaşların ortaya koydukları bu 6 segment ölçüm sistemi klinik olarak daha uygulanabilir olarak görünmektedir (**Şekil 2.5**).



Şekil 2.5. Proksimal(1), mid(2) ve distal(3) segmentlerden ölçülen sol inen koroner arter(A), sirkumfleks arter(B) ve sağ koroner arter(C) çevresindeki EYD kalınlığı. Her üç koroner arterin çevresinde maksimal EYD kalınlıkları bazal segmentlerde ölçülmektedir.

ÇKBT ile EYD'nin bölgesel ölçümündeki üçüncü adım tanımlanan segmentlerin ölçülmesidir. Oluklardan yapılan ölçümler perikarda dik olacak şekilde yapılırken, sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ölçümler miyokarda dik olacak şekilde yapılmaktadır. Etnik gruplar ve vücut oranlarında farklılıklardan etkilenmeksizin çalışmalarda atriyoventriküler ve interventriküler oluklardan yapılan ölçümler, sağ ventrikül serbest duvarı da dahil diğer segmentlerden yapılan ölçümlerden fazla

saptanmıştır (**Tablo 2.2**). Sağ koroner arterin bulunduğu sağ atriyovenriküler oluk en fazla epikardiyal yağ kalınlığına sahiptir. Onu sirkumfleks arterin bulunduğu sol atriyovenriküler oluk takip etmektedir.

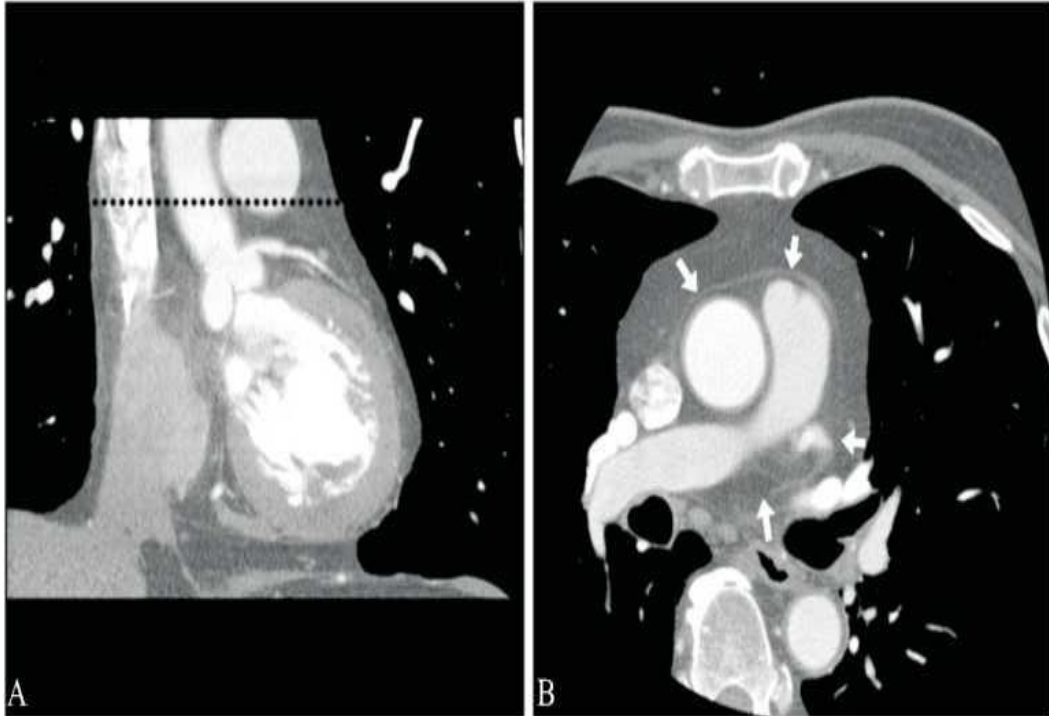
Tablo 2.2. Epikardiyal yağ dokusunun farklı çalışmalardaki bölgesel kalınlıkları

YAZAR	Wang TD et al. ¹⁵	Abbara S et al. ¹⁷	de Vos AM et al. ¹⁰	Gorter PM et al. ¹⁸
Toplam vaka	148	59	573	128
yaş(yıl)	59 ± 9	58 ± 13	67 ± 6	61 ± 6
erkek(%)	85	69	0	70
etnik köken	Çinli	Amerikalı	Avrupalı	Avrupalı
VKI (kg/m ²)	26 ± 3	-	27 ± 4	28 ± 3
Bel çevresi (cm)	92 ± 8	-	86 ± 10	-
Hipertansiyon (%)	61	-	51	90
Diabetes mellitus (%)	30	-	5	19
Eski miyokard enfarktus (%)	7	-	4	23
EYD KALINLIKLARI (mm)				
Sağ ventrikül serbest duvar	4.3 ± 1.8	6.6 ± 3.1	-	-
Horizontal uzun eksen kesitler				
Sol atriyovenriküler oluk	12.7 ± 3.2	12.7 ± 3.3	10.8 ± 3.0	10.0 ± 2.2
Sağ atriyovenriküler oluk	13.9 ± 4.0	14.8 ± 4.6	16.5 ± 4.3	15.9 ± 3.1
Bazal kısa eksen				
Anterior inter-ventricular oluk	6.9 ± 2.5	7.7 ± 2.5	-	-
Superior inter-ventricular oluk	10.1 ± 2.3	11.2 ± 3.3	6.4 ± 2.2	5.2 ± 1.9
Inferior inter-ventricular oluk	6.7 ± 2.9	9.2 ± 3.5	-	-

2.2.2.2. Epikardiyal yağ dokusunun toplam hacminin ölçülmesi

Epikardiyal yağ dokusunun ÇKBT ile değerlendirildiği bazı çalışmalarda yağ dokusu volümü hesaplanarak değerlendirme yapılmıştır(39,56,59). Dey ve arkadaşları (56) yaptıkları çalışmada perikardiyal yağ dokusunun elle yapılan çeşitli işlemlerden sonra otomatik olarak hacminin hesaplanmasını sağlayan bir yöntem geliştirmişlerdir. Gorter ve arkadaşlarının(55) yaptığı bir başka çalışmada ise volüm

ölçümü için apekten sol atriyum ortasına kadar olan bölge kısa eksen görüntülerde 2 mm kalınlığında (3 mm boşluklar ile) kesitler halinde alınmış ve burada 25-30 arasındaki segmentte yağ dokusu elle işaretlenmiş, bunu izleyerek bilgisayar programı yardımı ile üst üste konulan segmentlerin volümü hesaplanmıştır. Sarin ve arkadaşları (39) da benzer şekilde 64-kesitli ÇKBT’de alınan kısa eksen görüntülerde her 4 kesitten birinde elle epikardiyal yağı işaretleyerek daha sonra programın yaptığı interpolasyonla yağ dokusu hacmini hesaplamışlar ve bu değeri değerlendirme için kullanmışlardır. EYD’nin volümü hesaplanırken kesitlerin alınmaya başlanacağı en üst kesitin nereden alınması gerektiği konusunda farklı görüşler mevcuttur. Wang ve arkadaşları (38) sol ana koronerin 1 cm üzerindeki alanı üst sınır olarak kullanırken, başka çalışmalarda sağ pulmoner arter veya ana pulmoner arter bifurkasyonunu üst sınır olarak kullanılmıştır(60,61). Wang ve arkadaşlarının ölçüme başladıkları üst sınır sağ pulmoner arter seviyesine oldukça yakın bir alandır(Şekil 2.6). Sol ana koroner arterin 1 cm üzerindeki alanın üst sınır olması, pulmoner arter ve bifurkasyonlardaki genişlemelerin yol açabileceği ölçüm farklılıklarından etkilenmeyeceğinden sanki daha az hata payına sebep olacakmış gibi görünmektedir.



Şekil 2.6.Epikardiyal yağ dokusunun toplam hacmi ölçülürken üst sınırın belirlenmesi. (A)Üst sınır sol ana koroner arterin bir cm üzeri olarak belirlenmektedir(noktalı çizgi). (B) Üst sınırın aksiyal kesitlerinde sağ pulmoner arter görülmekte. Perikardiyum dört adet beyaz ok ile gösterilmektedir

Alt ölçüm sınırı olarak genellikle tüm çalışmalarda diafragma kullanılırken, önde sternum ve kostalar, arkada ise özofagus ve inen aorta sınır olarak kullanılmaktadır.

EYD'nin klinik öneminin incelendiği değişik klinik çalışmalarda etnik köken, antropometrik özellikler ve ilişkili tıbbi tablolardaki heterojeniteye rağmen, EYD'nin hacmi ortalama 110-125 cm³ (ml) arasında değişmektedir (**Tablo 2.3.**).

Table 2.3. Farklı çalışmalarda EYD hacmi.

Yazar	Wang TD et al (38)	Wang CP et al (62)	Mahabadi AA et al (60)	Sariln S et a. (39)	Gorter PM et al (63)
Vaka sayısı(n)	148	127	1267	151	128
yaş (yıl)	59 ± 9	55 ± 8	60 ± 9	51 ± 12	61 ± 6
Erkek (%)	85	80	46	55	70
Etnik köken	Çinli	Çinli	Amerikalı	Amerikalı	Avrupalı
VKI (kg/m ²)	26 ± 3	26 ± 3	28 ± 5	32 ± 7	28 ± 3
Bel çevresi (cm)	92 ± 8	86 ± 12	94 ± 14	-	-
Hipertansiyon (%)	61	61	29	54	90
Diabetes mellitus (%)	30	39	10	11	19
Önceki miyokardiyal infarktüs (%)	7	0	3	-	23
EYD volume (cm ³)	107 ± 43	140 ± 49	124±50	121 ± 47	110 ± 44

EYD'nin hacim olarak ölçülen değerleri kısmen bölgesel EYD ölçümleri ile korelasyon göstermektedir. Bu korelasyonun düşük olmasının başlıca nedeni EYD'nin asimetrik olarak dağılmış olmasıdır. EYD'nin hacim olarak ölçülmesi, klinik olarak önemli olduğu düşünülen bölgesel kalınlığı yansıtmadığından, bölgesel ölçüm tekniğinin yerini alamayacak gibi görünmektedir.

2.3.Epikardiyal yağ dokusunun klinik önemi

Günümüzde yağ dokusunun sadece basit bir enerji deposu değil de, metabolik olarak aktif, hormon üreten ve pek çok organ ve sistemi etkileyebilen bir doku olduğu anlaşılmıştır. Bu durum dikkatlerin, başta abdominal viseral yağ dokusu olmak üzere epikardiyal yağ dokusu gibi diğer viseral yağ dokularının özellikle metabolik sendrom, insülin direnci ve koroner arter hastalığı üzerine olan etkilerine yoğunlaşmasına neden olmuştur

2.3.1. Ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi

Epikardiyal yağın aterosklerotik plak oluşumundaki inflamatuvar süreçte önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Zamanla EYD'nin KAH ile ilişkisini destekleyen pek çok veri birikmiştir(**Tablo 2.4**). Gerçekten de, ciddi KAH tanısı olan bireylerde kardiyak cerrahi sırasında elde edilen epikardiyal yağ dokusunda azımsanmayacak miktarda inflamatuvar infiltrat tanımlanmıştır(10). Aynı bireylerden örneklenen subkütan yağ ile kıyaslandığında EYD, baskın olarak makrofaj içeren yoğun inflamatuvar hücre infiltratları ile kalınlanmış bağ doku septumları içermektedir(10). Epikardiyal yağ dokunun immünohistokimyasal incelemesi; lenfositler (CD3+), makrofajlar (CD68+) ve mast hücreleri gibi geniş bir çeşitlilik yelpazesinde intravasküler ve dokuda birikim gösteren inflamatuvar hücre varlığını ortaya koymuştur (10). Ancak, epikardiyal yağ dokusundaki inflamasyonun altta yatan plaklardaki aterojenik inflamasyondan mı kaynaklandığı, yoksa kendisinin inflamatuvar özellikler mi sergilediği net değildir. Epikardiyal yağ dokusundaki inflamatuvar sinyallerin iki yönlü etki gösterdiği ve altta yatan plaklardaki aterojenik inflamasyona bağlı ortaya çıktığını öne sürmek mantıklı olacaktır. Epikardiyal yağ dokusundaki bölgesel iskemi, antioksidan enzimlerin azalmış ekspresyonu ve translasyon sonrası modifikasyonları nedeniyle artmış olan reaktif oksijen radikalleri (ROR), inflamatuvar sinyalleri aktive edebilir (64). Epikardiyal yağ dokusunda inflamatuvar hücrelerin varlığı, plak ruptürüne yanıtı yansıtabilir, vasküler inflamasyon ve plak kararsızlığında artış ile sonuçlanabilir (10).

Tablo 2.4. Epikardiyal yağ dokusu ile KAH arasındaki ilişki

Çalışma (kaynak)	Bulgular-yorum
Hiperkolesterolemik beyaz tavşan	Sol ön inen arterin intramiyokardiyal seyreden kısmında ateroskleroz yokken yağ içinde seyreden kısımlarında var. <i>Salınan adipokinlerin parakrin veya vazokrin etkisi, yağ dokusunun aterosklerozda remodelinge izin vermesi veya hemodinamiyi etkileyerek transendotelial lipid geçirgenliğini etkilemesi önemli olabilir.</i>
İnsan miyokardiyal köprü(bridge)	İnsanda sol inen koroner arterin miyokardın içinde seyrettiği bölgelerde intimal lezyonların olmaması <i>İntima miyokardiyal köprüünün kasılmaları nedeniyle oluşan hemodinamik değişiklikler nedeni ile korunuyor olabilir, adipokinlerin ulaşamamasının rolü olabilir.</i>
İnsanda sinüs valsalva'dan çıkan koroner anomali	Çoklu risk faktörü ve distal koronerde lezyon olmasına rağmen aortada subadventisyal bölgede yer alan ana koronerde lezyon izlenmedi. <i>Aortik kasılmaya bağlı hemodinamidedeki değişiklik intraaortik koroner segmentinin intimasını koruyor olabilir.</i>
Konjenital lipodistrofi jeneralize	Epikardiyal, viseral ve subkutan abdominal yağ dokusu olmamasına karşın otopsislerde koroner arter hastalığı saptandı. <i>İntimal lezyonların yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş gruba göre daha iyi mi daha kötü mü olduğu bilinmiyor</i>
Domuz koroner arterlerinde balon ile hasarlanma	Hasarlanma bölgesinde makrofaj ve nötrofiller toplanmış ve hasarlı adventisyal dokudan birkaç milimetre öteye kadar yağ dokusunda kemokin/sitokin ekspresye edilmiş. <i>Lipoproteinlerle başlatılan intima mediya hasarı ile patofizyolojik ilişkisi tam olarak belli değildir.</i>
İnsan KAH/KABG cerrahisi	Bacak sulütan yağ dokusuna göre daha fazla MCP-1, IL-1 β , IL-6 ve TNF α salınımı ve mRNA üretimi,daha fazla kronik inflamatuvar hücre <i>Adipokinler KAH yaygınlığı, risk faktörleri, vücut kitle indeksi ile korele değil ve kontrol grubu yok</i>
İnsan KAH/KABG cerrahisi	KAH olmayan kapak hastalarına göre KABG cerrahisi geçirenlerde daha düşük adiponektin düzeyleri <i>Diğer adipokinler ölçülmemiş ve yağ dokusunda inflamatuvar hücre saptanmamış</i>
İnsan KAH/KABG cerrahisi	Gluteal yağ dokusu ile karşılaştırıldığında daha düşük IL-6, adiponektin, PAI-1, ve leptin mRNA, daha yüksek resistin ve makrofaj infiltrasyonu <i>Epikardiyal adipokinler KAH olmayan kontroller yerine başka hastaların gluteal yağları ile karşılaştırılmış.</i>
İnsan otopsisinde koroner arter segmentleri	Fibrokalsifik plağı olan veya aterosklerozu olmayan koronerlerin periadventisyal yağ dokusuna göre lipid çekirdeği olan periadventisyal yağ dokularında artmış makrofaj miktarı <i>Vücut kitle belirtilmemiş</i>
İnsan KAH	BT ile perikardiyal yağ dokusu volümü, diğer yağ dokularından daha güçlü olarak anjiyografik aterosklerotik lezyonların ciddiyeti ile ilişkili <i>Epikardiyal yağ komponenti belirtilmemiş</i>
İnsan KAH/KABG cerrahisi,kapak cerrahisi	Torasik yağ dokusuna göre epikardiyal yağ dokusunda daha fazla TNF α , benzer adiponektin, MCP-1,IL-6, resistin ve leptin mRNA düzeyleri <i>Veriler beraber toplanarak değerlendirilmiş ve kapak hastalarının KAH'ı olup olmadığı bilinmiyor</i>

Tümör nekroz faktör- alfa (TNF- α), monosit kemoatraktan protein-1 (MKP-1), interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1), leptin, rezistin ve daha pek çok epikardiyal inflamatuvar adipokinin parakrin veya vazokrin salınımı; aterogenezi uyaran metabolik ve inflamatuvar ortama katkıda bulunmaktadır((1,2,4,7). Epikardiyal yağın aterojenik etkisinin vazokrin veya parakrin yollardan hangisi ile ortaya çıktığı bilinmemektedir. Hücre çoğalması ve plak oluşumu arteryel duvar kalınlığını arttırarak parakrin difüzyonu zorlaştıracığından aterogeneizde vazo vazorumlar yolu ile gerçekleşen vazokrin haberleşmenin daha baskın olduğu hipotezi ortaya konulmuştur. İlginç bir biçimde, proinflamatuvar sitokinler epikardiyal yağ dokusunun adventisyel hasar bölgesine yakın olan kısmından eksprese edilmektedir. Kritik KAH tanısı olan obez hastalarda inflamatuvar sitokinlerin ekspresyon ve salınımı, epikardiyal yağ dokusunda subkütan yağ dokusuna kıyasla daha fazla saptanmıştır(65) Epikardiyal yağ dokusundaki aterojenik inflamatuvar süreçte, doğal inflamasyon yanıtı da yer almaktadır. Doğal bağışıklık, inflamatuvar mediyatörlerin transkripsiyonunu uyaran toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla aktive edilebilmektedir. TLR aktivasyonu, nükleer faktör- κ B (NF- κ B)'nin çekirdeğe translokasyonu aracılığı ile IL-6, IL-1 ve TNF- α transkripsiyonu uyurarak IL-6, TNF- α ve rezistin salınımına neden olmaktadır(66). Koroner arter hastalığı olan bireylerden elde edilen epikardiyal yağda NF- κ B ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) aktiviteleri anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır(66). Ayrıca, bu hastalarda aktive makrofaj varlığına güçlü kanıt teşkil eden artmış TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonu saptanmıştır(66). Ek olarak KAH tanılı hastalarda lipopolisakkaritlerin sistemik düzeyinde artış gösterilmiştir(66). Lipopolisakkaritler TLR'lerini uyurarak inflamatuvar sürecin tetikleyici görevini üstlenmektedirler(66). Bu bulgular, makropların ve JNK ile NF- κ B yollarının epikardiyal yağ dokusunun inflamatuvar profilinde önemli yeri olduğuna işaret etmektedir. Yağ dokusunu hedef alan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, epikardiyal yağ metabolizması ve koroner arter fonksiyonu üzerinde olumlu etkiler ortaya çıkarabilir.

Aterosklerozun ortaya çıkışı ve ilerlemesinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. İnsan epikardiyal yağ dokusunda, oksidatif streste rolü olan proteinlerin artmış mRNA ekspresyonu gösterilmiştir(64). İlginç bir biçimde,

subkütan yağ dokusu ile kıyaslandığında epikardiyal yağ dokusunda oksidatif stresin daha fazla olduğu görülmüştür(64). Özellikle KAH tanısı olan bireylerde, epikardiyal yağda subkütan yağ dokusuna kıyasla, daha yüksek ROR ürünleri ve düşük katalaz aktivitesi görülmüştür (64). Katalaz, hidrojen peroksidin(H₂O₂) oksijen ve su moleküllerine dönüşümünü sağlayarak hücreleri olası zararlı etkilerinden koruyan, bir antioksidan enzimdir. Dolayısıyla katalaz ekspresyonunun azalması epikardiyal yağ dokusunda artmış oksidatif strese katkıda bulunabilmektedir.

Anormal epikardiyal yağ, direk veya indirek yolla endoteli de etkileyebilir. Epikardiyal yağ dokusunda, subendotelyal aralıkta düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) birikimine neden olan enzimlerden biri olan, sekretuar tip II fosfolipaz A2 (sPLA2-IIA)'nın artmış ekspresyonu gösterilmiştir(67). Sekretuar tip II fosfolipaz A2 insan aterosklerotik lezyonlarında saptanmıştır ve insan sPLA2-IIA genini aşırı eksprese eden transgenik farelerde ateroskleroza artmış yatkınlık görülmüştür(68-70).

Ancak, epikardiyal yağ ile oksidatif stres arasındaki ilişki çok daha karmaşıktır ve diğer sitokin ve vazoaaktif faktörleri kapsamaktadır. Leptin, anjiyotensin-II ve nitrik oksidin(NO) arasındaki fonksiyonel ilişki açıkça ortaya konmuştur(71). Leptin, aortta bulunan ve anjiyotensin II ile uyarılan damarsal düz kas hücrelerinin kontraktıl yanıtını inhibe etmektedir(71). Leptin'in, anjiyotensin-II ile indüklenen vazokonstriksiyon yanıtını baskılayıcı etkisine NO-bağımlı mekanizma aracılık etmektedir (71). İlginç bir biçimde, epikardiyal yağ hem leptin, hem de anjiyotensin II'yi eksprese etmektedir(2,72). Epikardiyal yağ dokusunun, koroner arter endoteli üzerinde bu faktörler aracı etkileri halen bilinmemektedir. Bu konu gelecekte yapılacak çalışmaların ilgi odağı olmaya aday görünmektedir.

Epikardiyal yağ dokusu ayrıca adezyon moleküllerinin hücre yüzey ekspresyonunu indüklemektedir ve monositlerin endotelyal hücrelere adezyonunu artırmaktadır(73). Epikardiyal yağ dokusunda MCP-1'e ek olarak büyüme ilişkili onkojen- α (BİO- α), *regulated upon activation of normal T cells and secreted* (RANTES), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM) gibi diğer inflamatuvar aracı moleküller de tespit edilmiştir(73). Bu moleküller aterosklerotik sürecin kemotaksis,

köpük hücre oluşumu, düz kas hücre çoğalması ve göçü ile plak destabilizasyonu gibi, çeşitli basamaklarında rol oynamaktadır.

Aterosklerotik sürecin gelişimi ve ilerlemesine anormal glukoz metabolizması da katkıda bulunmaktadır. Epikardiyal yağın glukoz metabolizması ile olan ilişkisi yakın zamanda değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığı tanılı bireylerde, epikardiyal yağda glukoz taşıyıcı-4 (GLUT4) mRNA düzeyleri daha düşük ve epikardiyal adiposit kültüründe, subkutan adipositler ile kıyaslandığında, retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) salınımı daha fazla saptanmıştır(74). Epikardiya yağ bu yüzden bölgesel istenmeyen lipid ve glukoz profili ile insülin direncine neden olabilmektedir.

Epikardiyal yağ ateroskleroza yalnızca biyoaktif moleküllerin salınımı üzerinden değil, mekanik etkilerle de katkıda bulunabilmektedir. Örneğin fizyolojik koşullar altında epikardiyal yağ koroner arter torsiyonunu azaltabilir(75). Patolojik durumlarda, koroner arterleri saran aşırı miktardaki epikardiyal yağ zararlı olabilir. Koroner arterlerde aterosklerotik plak varlığı, *pozitif damar remodeling*'i olarak tanımlanan damar duvarında asimetrik genişlemelere yol açabilir(75). Sıkıştırılabilir özelliğinden dolayı, epikardiyal yağın damar genişlemesine izin verici rol oynadığı düşünülmüştür(75). Myokardın ekstravasküler direncinden ötürü göreceli olarak sıkıştırılabilirliğinin az olması nedeniyle, epikardiyal yağ ile çevrelenen koroner lezyonların, myokard ile çevrelenen lezyonlardan daha kolay genişleyebildiği varsayılmaktadır(75).

Tüm bu bulgular, epikardiyal yağın aterosklerozdaki rolüne kanıt sunmaktadır. Hiperkolesterolemik beyaz farelerle yapılan bir çalışmada aterosklerotik lezyonların sol ön inen koroner arterin sadece yağ ile çevrelenen intraepikardiyal parçasında oluştuğu, intramiyokardiyal kısımlarda oluşmadığı saptamıştır(76). İnsanlarda da miyokardiyal köprü olarak tanımlanan koroner arterlerin intramiyokardiyal seyreden kısımlarında aterosklerotik süreç izlenmemektedir(77). Otopsi çalışmalarda epikardiyal, viseral ve subkutan yağın olmadığı konjenital jeneralize lipodistrofi hastalarında da koroner arter hastalığının varlığı, epikardiyal yağın ateroskleroz gelişiminde mutlak olmasının şart olmadığı ile birlikte aterosklerozun oluşum ve gelişimindeki ikinci etkilerini dışlamamaktadır(78). Bununla birlikte, insan immün

yetmezlik virüsü (HIV)- ilişkili lipodistrofi, artmış epikardiyal yağ miktarı ile bağlantılı bulunmuştur(48). Elimizdeki verilere göre epikardiyal yağ da dahil olmak üzere pek çok etmenin kombinasyonunun aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunduğunu düşünmek daha mantıklı olacak gibi gözükmektedir.

2.3.2. Obezite ile ilişkisi

Otopsi çalışmalarında obezite ile epikardiyal yağ miktarı arasında doğrusal ilişki olduğu görülmüştür(79). Özellikle çok fazla EYD olan (yağ içinde yüzen kalp) kimselerde, EYD ile vücut ağırlığı arasında belirgin korelasyon izlenmiştir(79). Epikardiyal yağ dokusunun adiposit boyutları da obezite ile korele bulunmuştur(24). Zayıf bireylerde hücre boyutları $2016\mu\text{m}^2$ iken ideal kiloda olanlarda $2563\mu\text{m}^2$, çok obezlerde ise $4339\mu\text{m}^2$ olarak bulunmuştur(24). Otopsilerin genellikle ölüme neden olan yandaş hastalığı olanlarda yapılması ve bu kimselerde ölüm öncesi genellikle kilo kaybına ve VKİ'de azalmaya neden olan bir hastalığın olması otopsilerin EYD ile obezite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için uygun bir yöntem olmadığını ortaya koymaktadır. İacobellis ve ark.(32) ekokardiyografi ile değerlendirilen epikardiyal yağ dokusu miktarının VKİ ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Klinik görüntüleme çalışmaları, histolojik çalışmalar ve otopsi çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde tüm vücut yağ miktarındaki artışın(jeneralize obezite) EYD miktarında artış ile korele olduğunu ortaya koymaktadır.

Çeşitli otopsi çalışmalarında EYD ile subkutan yağ dokusu ilişkisi de araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda subkutan yağ dokusu göstergesi olarak karın duvarı pannusu alınmıştır. Muller ve ark. geniş bir otopsi serisinde (867 otopsi) epikardiyal yağ ile karın duvarı pannusu arasında korelasyon saptamışlardır. Ekokardiyografi ile ölçülen EYD ve MRİ ile saptanan viseral yağ dokusunun karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada da ikisi arasında yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır(30). Viseral yağlanmayı göstermede ekokardiyografik olarak ölçülen EYD'nin güvenilir ve mükemmel bir yöntem olduğu öne sürülmektedir(80).

Viseral yağ dokusu artışına çoğunlukla metabolik sendrom eşlik etmektedir. Metabolik sendrom, koroner arter hastalığı riskinin arttığı, özellikle abdominal viseral obezitenin ve buna eşlik eden hipertansiyon, glukoz intoleransı, yüksek

trigliserid ve düşük HDL düzeylerinden oluşan dislipideminin olduğu bir klinik sendromdur(81-83). Metabolik sendromda temel patofizyolojik mekanizmanın abdominal viseral yağ dokusunda artış ve buna bağlı oluşan insülin direnci olduğu öne sürülmektedir. Viseral yağ dokusu artmış olan bireylerde KAH oluşma ihtimali artmıştır(84,85). Viseral yağ dokusunun subkutan yağ dokusundan farkı; artmış yağ asidi salınımı ve transferi, glukokortikoidlere artmış cevap, thiazolidinedionlara azalmış cevap, artmış anjiotensinojen, IL-6 ve PAİ-1 salınımı ve azalmış leptin ve adiponektin salınımı gibi ateroskleroza etkileyen faktörlere bağlanmıştır(86). Renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu, artmış epikardiyal yağ dokusu ve kan basıncı yüksekliği ile ilişkinin sebebi olarak gösterilirken(87), plazminojen aktivasyonunun endojen olarak baskılanması trombotik olaylara yatkınlığın nedeni olarak öne sürülmektedir(88).

Metabolik sendromda viseral abdominal obeziteyi değerlendirmede bel çevresi kullanılmaktadır. Bel çevresi karın içinde yağ dokusu artışı olmadan karın duvarındaki yağ dokusu artışı gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak yüksek çıkabilmektedir. Viseral yağlanmayı değerlendirmek için altın standart olarak MRİ önerilmektedir. Fakat metabolik sendrom açısından değerlendirilen her hastaya MRİ yapılması pratik değildir. Bu nedenle abdominal viseral yağlanma ile yakın ilişkisi gösterilmiş olan ve kendisi de viseral yağ dokusu olan EYD'nin ölçümünün metabolik sendromda bel çevresinden daha faydalı olabileceği öne sürülmektedir(80).

İnsülin direnci metabolik sendromun patofizyolojisini açıklamak için önde gelen aday olmasına rağmen, diğer etken veya değiştirilebilir faktörler araştırılmaya devam edilmektedir. Epikardiyal yağ dokusunda lipogenez için gerekli olan bazı enzimler metabolik sendrom için de önem taşımaktadırlar. Epikardiyal yağ dokusunda düşük seviyelerde bulunan Lipoprotein lipaz (LPL) enzimi insülin direnci ile ters ilişkilidir(25). Bununla birlikte deneysel çalışmalarda LPL'nin aşırı üretiminin insülin direncinde azalmaya da neden olabileceği gösterilmiştir(89,90). Metabolik sendrom ile ilişkisi gösterilen bir başka enzim, doymuş yağ asitlerinden doymamış yağ asidi biyosentezinde kritik role sahip olan stearil-KoA desatüraz(SKD) enzimidir. Bu enzimin aktivitesinin veya ekspresyonunun azalmasının metabolik

sendroma neden olabildiği gösterilmiştir. Bu enzim epikardiyal yağ dokusunda düşük miktarlarda bulunmaktadır(91-93).

Obezite prevalansının giderek artması, önümüze önemli bir sağlık sorunu olarak çıkmaktadır(94,95). Koroner arter hastalığı ve obezite arasındaki ilişki bilinmekte ve bunu destekleyen çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir. Bu ilişkinin temel mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir(96).

2.3.3. İnsülin direnci ile ilişkisi

İnsülin direnci(İD) temelinde birçok kardiyovasküler risk faktörünün bulunduğu bir patofizyolojik rahatsızlık olarak kabul edilir. Obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi insülin direnci ile ilişkili durumlarda kalbin yağ deposu artmaktadır. Epikardiyal ve perikoronar yağ dokusu artışı metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı arttıkça kademeli olarak gerçekleşmektedir(51,97-101). Framingham çalışmasının(100) alt analizinde intratorasik yağ dokusunun, tek başına EYD ile kıyaslandığında, metabolik sendromun ciddiyeti ve kardiyovasküler risk artışı ile daha yakın bir ilişkide olduğu belirtilmektedir. Ekotopik yağ depolarının insülin direnci ile nedensel bir ilişki içerisinde mi(salgıladıkları hormon ve sitokinler nedeniyle) , yoksa kalıtsal veya edinilmiş anormallikler kümesinin sadece bir parçası mı olduğu, tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Normal ventrikül fonksiyonuna sahip diyabet olmayan bireylerde insülin direnci ve glukoz toleransının MRG ile ölçülen kardiyak yağ depolanması ile pozitif bir ilişki gösterdiği saptanmıştır(102). İnsülin direnci HOMA(homeostasis model assessment) indeksi ile ölçüldüğünde hem perikardiyal hem de epikardiyal yağ miktarı ile ilişkili bulunmuştur(103,104). Buna karşılık, intramiyokardiyal trigliserid miktarının glukoz toleransı ve insülin direnci ile ilişkisi gösterilememiştir(101,103,105).

Kalbin yağ dokusu ile miyokardiyal insülin direnci arasında ilişki net değildir. Bu konuda çok az sayıda çalışma mevcuttur. Miyokard insülin direncinin miyokard içerisine glukoz alımına olan etkisi Pozitron Emisyon Tomografisi(PET) ile değerlendirilmiştir. Diyabet olmayan hastalarda yapılan PET ile değerlendirmede

insülinin miyokard glüköz alımını uyarırken aynı zamanda serbest yağ asitlerinin perifere salınımını ve kardiyak kullanımların azalttığı görülmüştür(106). Buna karşılık, tip 2 diyabet olan hastalarda periferik insülin direnci artarken insülinin uyardığı miyokard glüköz alımı %40'a kadar bozulmaktadır. Bu hastalarda kardiyak boyut ve fonksiyonları ile korele kardiyak yağlanma mevcuttur(107,108). KAH olan hastalarda da miyokard insülin direnci durumunu belirlemek önemlidir. Tip 2 diyabet hastalarında insülin direnci seviyeleri KAH olan ve olmayan bireylerde aynı saptanmıştır. Bu durum diyabet olan hastalarda koroner arter hastalığının varlığının insülin etkisindeki bozulmaya katkısının olmadığını ortaya koymaktadır(109).

Tip 2 diyabet, obezitenin patofizyolojisine benzer şekilde sistemik enflamasyon, tüm vücut yağ dokusunda artış ve miyokard hasarına neden olabilen dolaşıma serbest yağ asidi salınımındaki artış ile ilişkilidir(110). Tip 2 diyabet ve insülin direnci kardiyak yağ ve kardiyometabolik risk artışı ile ilişkili olan viseral ve hepatik yağ dokusu ile ilişkilidir(97,98,104)

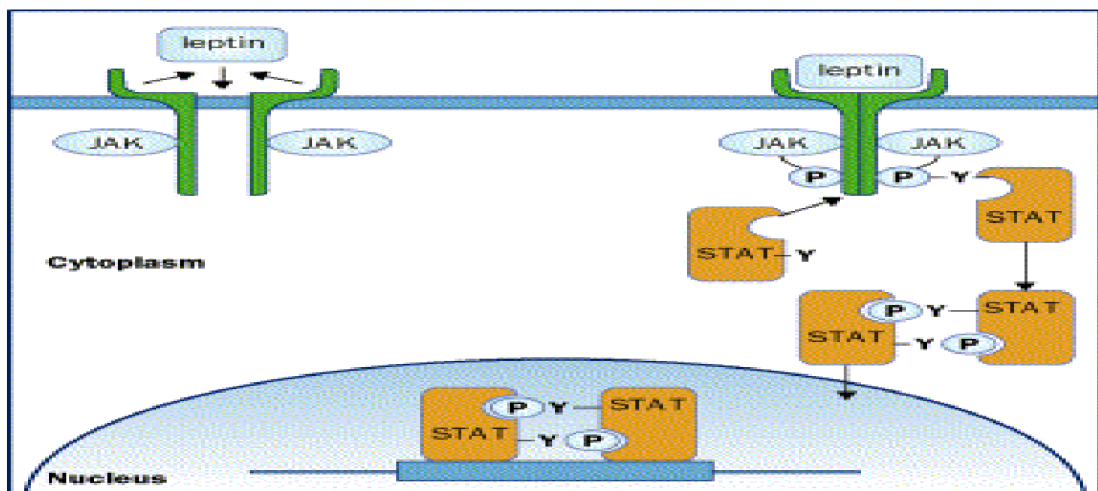
2.4. LEPTİN

2.4.1. Tanım, genel özellikleri ve etki mekanizması

Leptin, ilk kez Friedman tarafından 1994 yılında yağ dokusundan klonlanan, 16kDa büyüklüğünde kalpten ve bir çok dokudan salgılanmakla birlikte öncelikle yağ dokusundaki adipositlerden salgılanan, birincil fonksiyonu enerji alımı ve tüketimini santral sinir sistemi aracılığı ile etkileyerek vücut ağırlığını düzenlemek olan, 167 aminoasitli peptid yapıda bir hormondur(111,112). Yedinci kromozomda bulunan ve obezite geni olarak da bilinen ob(lep) geni tarafından kodlanan leptin, vücudun enerji üretim ve tüketiminde, lipid metabolizmasında, hematopoezde, termogenezde ve pankreas β hücrelerinin fonksiyonunda önemli rol oynayan moleküldür(113). Leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini inhibe, enerji harcanmasını arttıran katabolik sinyal iletimini ise aktive ederek fazla kilo alımına engel olur. Bununla birlikte birçok nöroendokrin mekanizmayı etkiler ve hipotalamik pituitar aksı düzenler(114). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diüurnal bir ritmi

vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (115,116). İnsanlarda plazma leptin seviyeleri vücut yağ miktarı ile ilişkili olup enerji dengesindeki değişikliklerden etkilenmektedir(117). Serum düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır(118).

Yirmidört saatlik ortalama leptin derişimindeki değışmeler, 24 saatlik ortalama serbest yağ asidi ve glukoz derişim değışikliklerine bağı olduğu görülmüştür. Leptin dolaşımında %50 proteine bağı, %50 serbest formda bulunur. Etkisinden esas olarak serbest form sorumludur(119). Serbest/total leptin oranı açlık ve tokluk gibi fizyolojik durumlardan bağımsızdır. Fakat bağılayıcı proteinler ve serbest leptin arasında muhtemelen dinamik bir denge vardır ve bu durum metabolik olaylardan etkilenebilir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının bağı, obezlerde ise serbest formda bulunduğu bildirilmiştir(120). Yapısal olarak uzun zincirli helikal sitokin yapısındadır. İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-12 (IL-12), Büyüme hormonu (BH) ile benzer yapıdadır. Leptin reseptörü (Ob-R) Class I sitokin reseptör ailesi ile benzerlik gösterir. Yapılan son çalışmalarda Ob-R'nin bu ailenin bir üyesi olduğu gösterilmiştir(121). Leptin reseptörleri hipotalamus, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, testis, yağ dokusu gibi değışik dokularda değışik oranlarda bulunmaktadır(122). Leptin reseptörüne bağılandıktan sonra JAK ve STAT-3 proteinleri aracılığı ile hücre içi etki yapmaktadır (**şekil 2.7**)



Şekil 2.7. Leptin'nin hücresel etki mekanizması

2.4.2. Leptin salınımının düzenlenmesi

Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini uyarırken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağasitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler.

2.4.3. Leptin'nin fizyolojik ve patolojik etkileri

Leptin başlıca yağ dokusunda sentezlenerek kana salgılanır. Dolaşımdaki leptin beyin-omurilik sıvısına taşınır ve hipotalamusta enerji homeostazisini düzenleyen nöronlardaki spesifik reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder. Hipotalamusta arkuat nükleustaki nöronların leptin tarafından uyarılması enerji metabolizması ve vucut ağırlığının düzenlenmesini sağlayan çeşitli spesifik sinirsel yolakların aktivasyonuna neden olur. Bu yolakların nöropeptid Y, melanokortin, melanin-konsantre edici hormon, Oreksin-A, Oreksin-B ve diğer hormonların aracılık ettiği cevaplarla ilişkili olduğu görülmektedir. Kan leptin düzeyinin yükselmesi hipotalamusu uyararak gıda alımını azaltır ve enerji kullanımını artırır(123). Leptin kan düzeyi, yemek sonrası anlamlı olarak yükselmediği gibi yemenin sonlandırılmasına da neden olmaz. Leptinin etkisi çoğunlukla uzun süreli sistem içinde görülür ve harcanan enerji miktarına göre alınan gıda miktarını etkiler(124).

Leptin hücredeki lipid birikimini önlemektedir. Bu etkisini yağ asidi sentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan asetil CoA karboksilazın etkisini önleyip yağ asidi ve trigliserid sentezini azaltarak ve lipid oksidasyonunu arttırarak gösterir(125). Artmış yağ asidi oksidasyonuna bağlı olarak, myokardiyal oksijen tüketiminde artış meydana gelmekte ve sonuçta, kardiyak etkinlikte azalmaya yol açtığı düşünülmektedir. Kemirgen kardiyomyositlerinde leptin tedavisinin yağ asidi alımında artış ve kısa dönem yağ asit oksidasyonunda artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir; ancak uzun dönemde oksidasyonda meydana gelen azalma hücre içi lipid birikimi ile sonuçlanmaktadır(126).

Leptinin büyümede de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Büyüme hormonu lipoliz ve total enerji tüketiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Büyüme hormonu eksikliği vücut yağ oranı artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birlikte (127).

Leptinin doğal ve edinsel immünitede de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Leptin ayrıca inflamasyonun en önemli patofizyolojik aracı maddelerinden biri sayılabilir. Leptin, toll-like reseptör ekspresyonunun potent düzenleyicisidir (128). İnfeksiyon / inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artması konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Enfeksiyonların seyri sırasında görülen anoreksinin konağın akut faz yanıtı olduğuna inanılmaktadır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Hem mikrobik ürünler, hem de oluşan sitokinler ve leptin gıda alımını azaltır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (129). Leptin insanlarda CD4 tipi Thelper-1 hücrelerinden sitokinlerin üretimini artırır. Bu sonuçlar leptinin beslenme durumu ile immün sistem arasında anahtar rolünün olabileceğini göstermektedir (130).

Leptin endotel hücrelerini direkt olarak etkileyerek anjiogenezi artırır. Endotel ve vasküler düz kas hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak mitojen-aktive protein (MAP) kinaz enzimini aktive ederek hücresel proliferasyonu ve migrasyonu uyarmaktadır (131). Aynı zamanda nitrik oksit (NO) aracılığı ile vazodilatasyona yol açarak kan basıncında düşüşe neden olmaktadır (132). Fakat endotel hücrelerinin 12 saatten fazla leptine maruz kalması biyolojik olarak kullanılabilen NO miktarında azalmaya neden olmaktadır. Araştırmacılar bunun oksidatif stres sonucu NO'nun radikallere indirgenmesine bağlamaktadır ve bu endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (133). Dahası, insan umbilikal venedeki endotel hücrelerinde leptinin güçlü bir vazokonstiktör ve mitojen olan endotelin-1 (ET-1) upregulasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (134). Bunlara ek olarak leptin sodyum geri emilimi ve volüm ekspansiyonuna neden olan semptomimetik etkisi ile arteriyel hipertansiyona neden olmaktadır (135).

Deneysel modellerde leptinin vasküler hücrelerde osteoblastik farklılaşmayı ve kalsifikasyonu uyarmasının gösterilmiş olması leptinin aterosklerozla ilişkili endotelial disfonksiyona ilave katkısının olduğunu ortaya koymaktadır(136).

Leptinin aynı zamanda trombosit agregasyonu, arteriyel tromboz oluşumunu ve hiperglisemik durumda açıl-CoA:kolesterol O-açıltransferaz(ACAT) ve monosit koloni-stimulan faktör salınımını uyararak makrofajlarda kolesterol birikimine ek katkı sağladığı gösterilmiştir(137,138).). Obez hastalarda, diğerlerine kıyasla, plateletlerin leptin'e duyarlı olduğu ve artmış ADP- aracılı agregasyon gösterilmiştir(139). Tip 1 diyabetik farelerle yapılan bir çalışmada leptinin hiperkolesterolemiyi azaltarak ateroskleroz progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(140).

Hiperleptinemi, erkeklerde inme riski ile ilişkili bulunurken kadınlarda ise iskemik inme yerine hemorajik inme ile ilişkili bulunmuştur(141). İv vivo ve in vitro yapılan başka çalışmalarda ise leptinin hücre dışı sinyal-ilişkili kinaz aktivasyonu yaparak iskemik inmede nöroprotektif bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu çelişkili sonuçlarının nedeni belkide leptinin farklı dokularda konsantrasyon farkına ve mikro çevredeki farklılıklara bağlı olarak değişik yolları aktive etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir(142).

Leptin yüksek dozlarda in vivo olarak pankreas beta hücrelerinin fonksiyonlarını düzenler(124). Aynı zamanda insülin sekresyonunu ve dokunun insüline cevabını düzenler. Karaciğer hücrelerinde leptinin karmaşık etkileri vardır. Burada glukoz taşınması ve dönüşümünü uyarır. Bununla beraber insülinle uyarılan çeşitli hücre içi sinyal proteinlerine bağlı fosforilasyonu inhibe eder, glükoneogenezi azaltır ve insüline rezistans oluşmasına yardım edebilir(143).

2.4.4. Obezitede Leptine Direnç

Genetik olarak leptin eksikliği bulunan ve şişman olan (ob/ob) farelere leptin verildiğinde fizik aktivitelerinin arttığı, yiyecek alımları azalarak kilo kaybettikleri, glukoz intoleransının kaybolduğu ve diyabetlerinin düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışmalar, yağ dokusunda sentezlenerek dolaşıma verilen leptinin beyindeki doyumluk merkezini etkilediğini, vücut yağ dokusu kitesini ve vücut ağırlığını düzenlediğini düşündürmüştür. Ancak bazı şişman insanlarda, şişman olan ob/ob

farelerin tersine leptin düzeylerinin yüksek olarak saptanması şışmanlarda leptinin etkisinin yetersiz olduğunu ya da bir direncin var olabileceğini akla getirmiştir. Ob/ob farelere rekombinant leptin verilmesi ile gıda alımı (iştah), vücut kilosu, insülin ve glukoz derişimlerinin azalması, oysa db/db farelere (şışman ve diyabetik olan) leptin verilmesi ile herhangi bir etkinin görülmemesi obezitede asıl sorunun leptin eksikliğinden çok leptin rezistansı olduğunu düşündürmektedir. Böylece şışman insanlarda yağ dokusu kitlesi arttıkça leptin sentezi artmakta ancak, doygunluk merkezi leptine duyarsız olduğu için artmış yiyecek alımı sürmekte ve yine yağ dokusu kitlesi ve leptin sentezi artmaktadır. Nitekim genetik olarak şışman ve diyabetik olan db/db fareler de leptin reseptöründe mutasyon olduğu ve bu farelerin leptin tedavisine yanıt vermedikleri saptanmıştır(125).

Leptin adipositlerden salgılandığı için adipositlerin sayı ve büyüklüğündeki artış serum leptin derişiminin artışı ile birlikte dir. Kızlar erkek çocuklardan daha fazla vücut yağ yüzdesine sahiptir. Leptin mRNA üretimi vücut yağ yüzdesi ile direkt olarak ilişkilidir. Uzamış açlık leptin düzeyini önemli ölçüde azaltır ama aşırı beslenme bu düzeyi çok fazla artırır. Diyet kompozisyonu; özellikle makro veya mikronutrient alımı (çinko gibi) ve hormonal faktörler leptin düzeyini düzenlemektedir(144).

2.5. RESİSTİN

2.5.1. Tanım ve genel özellikleri

Resistin 2001 yılında farelerde bulunan, adını insülin etkisine gösterdiği dirençten alan, 12.5 kD ağırlığında resistin-benzeri moleküller olarak adlandırılan sisteinden zengin C-terminal proteinleri ailesine ait bir polipeptiddir. Dolaşımında dimer, trimer ve hegzamer olmak üzere çoklu formlarda bulunmaktadır. Farelerde çoğunlukla adipositler tarafından sentezlendiği ve insülin direncine neden olarak obezite ve diyabet ile bağlantısı olduğu gösterilmiştir (145). İnsan resistin'i mRNA olarak %64 ve protein yapısı olarak %56 farelerdekiyle benzerdir. Farelerden farklı olarak insanlarda resistin'in ana kaynağı adipositlerden ziyade yağ dokuusunda bulunan monosit ve makrofajlardır. Ek olarak adipositlerde, hepatositlerde, dalakta

ve kemik iliğinde de üretilmektedir. İnsan resistin'ninin inflamasyonla olan ilişkisi yerleşmiş bir bilgidir: NF- κ B aracılığı ile resistin mononükleer hücreler ve makrofajlarda TNF- α , IL-6 ve IL-12'yi arttırmaktadır(146). Ding ve ark.(147) yakın zamanda protein kinaz C ϵ 'nin resistin-ilşkili vasküler düz kas hücre disfonksiyonundaki ilişkisini göstermişlerdir. Resistin NO ekspresyonunu azaltırken endotelial geçirgenliği, oksidatif stresi ve adezyon molekül ekspresyonunu arttırmaktadır. Aynı zamanda düz kas hücre çoğalması ve göçünü de uyarmaktadır(148). Ek olarak resistin hormon benzeri aktiviteye sahiptir ve insülin yolağını bozmaktadır(149). İlk olarak insülin direnci ve diyabet gelişimine katkısı olan bir faktör olarak düşünülen resistin'in zamanla ateroskleroz ve kalp damar hastalıkları, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar, malignite, astım, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kronik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir(148).

2.5.2. Resistin ve koroner arter hastalığı

Bazı tartışmalı sonuçlar olsa da KAH'da "yüksek resistin, yüksek risk" bağlantısı kurulmuştur. Hussain ve ark.(150) yakın zamanda bir vaka kontrol çalışmasında kontrol kohortlarına göre KAH olan hastalarda artmış resistin seviyesini göstermişlerdir. Korah ve ark.(151) akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda yüksek resistin seviyelerinin olduğunu ve diyabet olanlarda olmayanla göre daha belirgin bir artış olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Krysiak ve arkadaşları resistin seviyelerinin normotansif KAH olan hastalarda özellikle insülin duyarlılığının azalmış olduğu alt grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır(152).

Resistin KAH şiddeti ile ilişkisini araştıran çalışmalarda son yıllarda yayınlanmıştır. Ohmori ve arkadaşları koroner darlık derecesindeki artışın serum resistin seviyelerindeki artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Tek damar, iki damar ve üç damar tutulumu olan KAH hastalarında lezyonu olmayan hastalarla kıyaslandığında, tutulum olan hastalarda resistin seviyeleri 6.0 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Resistin düzeyleri aynı zamanda %50'den fazla daralmanın olduğu damar sayısı ile korele olarak bulunmuştur(153). Aynı şekilde Wang ve arkadaşları akut koroner sendrom hastalarında resistin seviyelerinin klinik tablonun ciddiyeti ile

korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır(154). Resistin seviyelerinin stabil anjina, unstabil anjina ve normal kontroller arasındaki ilişkisini araştıran Hu ve arkadaşları, resistin düzeylerinin unstabil ve stabil anjinada normal kontrollere göre yüksek olmasının yanısıra, unstabil anjinalı hastalarda stabil anjinası olanlara göre de yüksek olduğunu göstermişlerdir(155). Başka bir çalışmada da stabil çoklu damar hastalığı olan hastalarda serum resistin seviyeleriyle majör kardiyak ve serebrovasküler olay arasında güçlü bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir(156).

2.5.3. Resistin'nin insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkisi

Resistin'nin ilk keşfedildiği yıllarda farelerle yapılan çalışmalarda resistinin insülin duyarlılığını azalttığı ve yüksek seviyelerinin obezite ile ilişkili bulunmasını takiben anti-resistin antikolarının uygulanması sonucu insülin duyarlılığının arttığı görülmüştür. Zamanla ilgi odağı haline gelen insan resistin'ninin yapısal olarak farelerdekenden farklı olduğu, aynı zamanda farelerden farklı olarak yağ dokusundan değil de primer olarak monositler ve makrofajlardan salgılandığının görülmesi, resistinin etkilerini insanlarda farklı olabileceği düşüncesini doğurmuştur. İnsanlarda insülin rezistansı ve obezitenin gelişiminde resistin'in patolojik rolü tartışmalıdır(148).

İnsanlarda obezite, insülin direnci ve yüksek resistin serum seviyeleri arasında pozitif ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada resistin'in insan hepatositlerinde de eksprese edildiği ve insülin direncini indüklediği gösterilmiştir(157). Aynı zamanda resistin mRNA seviyelerinin insan periferik dolaşımdaki mononükleer hücrelerde kolayca saptanması ve sağlıklı kadınlara oranla tip 2 DM olan kadın hastalarda daha yüksek olması, resistin'in tip 2 DM patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir(158). Benzer şekilde tip 2 DM olan 125 hasta arasında yapılan ve serum resistin seviyeleri ile insülin direnci ve obezite arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, serum resistin seviyelerinin diyabetik olmayan obez kontrol grubuna göre tip 2 DM olan obez (VKİ>30) hastalarda daha yüksek saptanmıştır(159). Bu kanıtlar, resistin'in tip 2 DM gelişimine katkıda bulunan obezite ve insülin direncinin patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında ocak 2012-aralık 2013 tarihleri arasında KAH şüphesi ile değerlendirilen ve klinik endikasyonla ÇKBT anjiyografi istenen 30-90 yaşları arasında 200 (94 erkek,106 kadın) hasta alınmıştır. Hastalarda tipik veya atipik göğüs ağrısı gibi semptomlar, aile öyküsü, EKG değişikliği, egzersiz treadmill testi sonuçları gibi klinik parametreler değerlendirilerek ÇKBT anjiyografi yapılması gerekli görülmüştür. KAH, miyokard enfarktüsü, koroner revaskularizasyon ve toraks cerrahisi öyküsü olan, fonksiyonel kapasitesi kötü (New York Kalp Cemiyeti sınıflaması 3-4) , transtorasik ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu <%50, böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin>1.5 mg/dl) olan, inflamatuvar, karaciğer, tiroid ve neoplastik hastalık öyküsü ve iyot allerjisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak kardiyovasküler öyküleri ve risk faktörleri sorgulandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel kalça oranları ve VKİ değerleri kaydedildi. Fizik muayeneleri, tam kan sayımları, lipid profilleri ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Oral antidiyabetik veya insülin kullanımı öyküsü olan veya açlık kan şekeri 126mg/dl üzerinde olan hastalar diyabet hastası olarak kabul edildi. Hiperlipidemi varlığı statin kullanan veya açlık LDL değeri >160 mg/dl olan hastalar için kabul edildi. Ailede erken yaşta KAH öyküsü birinci derece akrabalarda erkeklerde 55 yaşından önce kadınlarda 65 yaşından önce KAH varlığı olarak tanımlandı. Kan basıncı ölçümleri oturur pozisyonda 5 dakika istirahat sonrası ölçüldü ve kaydedildi. Hipertansiyon sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg veya antihipetansif kullanım öyküsü olarak tanımlandı. Tüm hastalara EKG çekildi ve komşu derivasyonlar gruplanıp ST değişikliği varlığı değerlendirilip kaydedildi.

3.2.Yöntem

3.2.1. Çift tüplü 64 kesitli ÇKBT ile epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesi

Tüm çift tüplü 64-kesitli ÇKBT (Somatom Definition, Siemens Tıp Çözümleri, Forchaim, Almanya) incelemeleri Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Non-İnvazif Kardiyovasküler Görüntüleme Ünitesinde yapılmıştır. Cihazda kullanılan teknik parametreler aşağıdaki gibidir: detektör kolimasyonu 32x0.6, kesit alımı 64x0.6mm, gantri rotasyon zamanı 330 msn, temporal rezolüsyon 83 msn, pitch 0.2-0.47 (kalp hızına göre otomatik olarak cihaz tarafından adapte edildi), tüp akımı 390 mAs (rotasyon başına), tüp potansiyeli 120 kV. Hastalara çift tüplü 64-kesitli ÇKBT'nin temporal rezolüsyonun iyi olması nedeni ile kalp hızını düşük tutmak için beta bloker verilmemiştir. Görüntü alımından 2-4 dakika önce hastalara koronerleri dilate etmek ve vizualizasyonu iyileştirmek amacıyla sublingual olarak 5 mgr isosorbit dinitrat (İsordil®, Fako) verilmiştir. Skenogram alınmasını takiben aort kökü düzeyinden geçen bir kesit alınarak ilgi alanı (ROI) çıkan aortaya yerleştirilip bolus izleme yöntemi ile kontrast madde verilmiştir. Kontrast madde otomatik enjektör ile 5 ml/saniye hızda toplam 80 ml olarak verilmiş, takiben sağ ventrikül içindeki kontrast maddeyi yıkayabilmek için opak maddeden sonra aynı hızda 50 ml serum fizyolojik solüsyonu infüze edilmiştir. ROI 100 Hounsfield ünitesine ulaştığında kraniyokaudal yönde rutin koroner BT anjiyografi ile karina düzeyinden diyafragma kadar tarama yapılarak veri toplanmıştır. İnceleme süresi 5.7-8.4 sn arasında bulunmuştur. Hastalarda radyasyon dozunu azaltabilmek için retrospektif EKG kontrollü tüp akım modülasyonu kullanılmış olup maksimum doz R-R rekonstrüksiyon aralığının %20- %80'i arasında verilmiş diğer zamanlarda %20'ye düşürülmüştür. Rekonstrüksiyonlar retrospektif EKG eşleme tekniğine göre yapılmıştır. Görüntüler Leonardo (Siemens Inc, Erlangen, Germany) çalışma istasyonu kullanılarak değerlendirilmiştir. Rekonstrüksiyonlar tüm kardiyak fazlarda 50 msn aralıklarla 0.75 kesit kalınlığı ve 0.5 mm rekonstrüksiyon artışı ile yapılmış ve en az hareket artefaktı olan rekonstrüksiyon aralığı daha sonraki değerlendirmeler için kullanılmıştır.

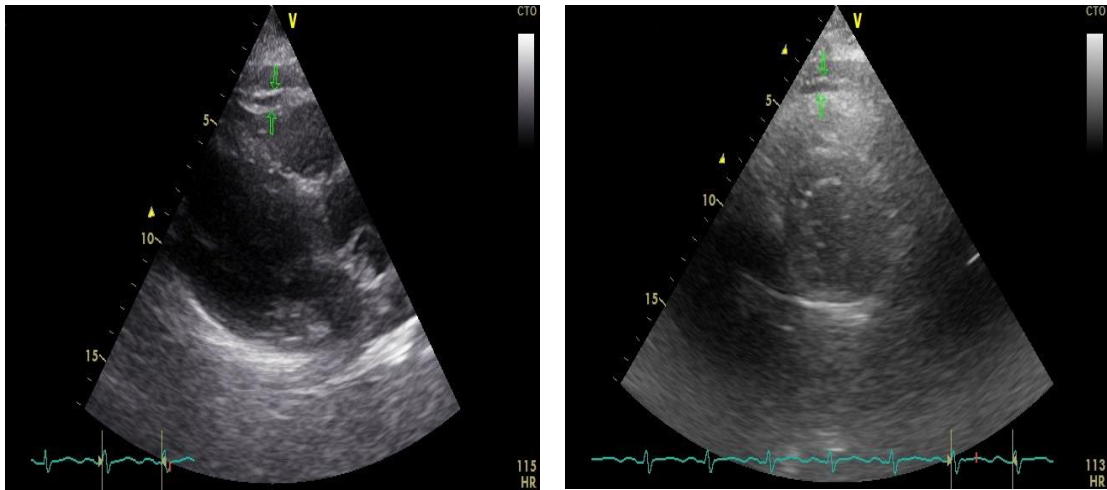
Tüm ÇKBT koroner anjiyografileri hastaların klinik durumlarını bilen radyologlar tarafından değerlendirildi. Aterosklerotik lezyonlar plaklar da dahil olmak üzere eğer $<50\%$ daralmaya neden oluyorsa ‘non-kritik darlık’, $>50\%$ daralmaya neden oluyorsa ‘kritik darlık’ olarak tanımlandı.

Yukarıda tanımlanan şekilde hastaların kardiyak görüntülemesi yapıldıktan sonra dört boşluk ve ventrikülün kısa eksen kesit görüntüleri Amerikan Kalp Derneği Klinik Kardiyoloji Konseyi Kardiyak Görüntüleme Komitesi tarafından belirlenen standartlara göre çok kesitli rekonstrüksiyon yapılarak elde edildi. ÇKBT’de bazal kısa eksen kesit, kardiyak siklusun sistol sonunda mitral anulus ile papiller kasların uç kısımları arasındaki mesafenin ortasından alındı. Mid ventriküler kesit papiller kasların ortasından elde edildi. Apikal kısa eksen görüntüleri ise papiller kasların tabanından ventriküler kavitenin apikal bitimi arasındaki alandan alındı. Her kesit superior interventriküler oluk(sup İV gr), sol ventrikül superior lateral(LVsup lat), sol ventrikül inferior lateral(LVinf lat), inferior interventriküler oluktan(inf İV gr), sağ ventrikül diafragmatik duvar(RV diafrag), sağ ventrikül anterior inferior(RVant inf), sağ ventrikül anterior superior(RV ant sup) ve sağ ventrikül superior(RVsup) bölgelerine ayrılarak ölçümler yapıldı. Analizlerde her bögenin bazal, mid ve apikalde ölçülen değerlerin ortalaması kullanıldı. Aynı zamanda horizontal uzun eksen görüntülerden sol ventrikül apeksi(LVapeks), sol atriyoventriküler oluk(sol İV gr), sağ atriyoventriküler oluk(sağİV gr), sağ ventrikül apeksi(RV apeks) ve anterior interventriküler oluk(antİV gr) olmak üzere beş segmentten ölçüm yapıldı. Analizlerde kısa ve uzun eksende yapılan tüm segmentlerdeki ölçümlerin ortalaması da kullanıldı.

3.2.2. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesi

Tüm hastalara ÇKBT anjiografinin yapıldığı gün içerisinde General Electric Vingmed System Five ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz transdüser kullanılarak sol yan yatar pozisyonda, EKG monitörizasyonu eşliğinde Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Tüm olgularda parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntüleri alındı. M mod ekokardiyografik inceleme ile hastaların ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı. Ejeksiyon fraksiyonu $<50\%$ olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Epikardiyal yağ kalınlıkları parasternal uzun aks(PLAX) ve parasternal kısa aks(PSAX) pencerelerinde sağ ventrikül komşuluğundan ölçüldü (şekil 3.1) . EYD miyokard ve viseral perikard arasında düşük dansiteli alan olarak tanımlandı. Parasternal uzun aks görüntülemeye, aortik anülüs anatomik gösterge olarak kullanıldı ve EYD diastol sonunda baskıya uğrayacağı için sistol sonunda maksimum kalınlık olarak ölçüldü. Aynı şekilde parasternal kısa aks görüntülemeye, midventriküler seviyede maksimum epikardiyal yağ kalınlığı ölçüldü. Bu pencerede anatomik gösterge mid-korda veya papiller kasların uçları kabul edildi. Üç siklusta bakılan ölçümlerin ortalaması alındı.



Şekil 3.1.Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ dokusunun ölçümü. A:PLAX'ta epikardiyal yağ dokusu ölçümü(oklar arası), B: PSAX'ta epikardiyal yağ dokusu ölçümü(oklar arası)

Diyastolik fonksiyonların saptanması aşamasında PW Doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1 cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/sn hızında yazdırıldı. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak, E dalga ve A dalga tepe hızları, E/A oranı, deselasyon zamanı ve izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) sürelerinin ölçümleri yapıldı.

Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anülüsün septal kenarına yerleştirilerek ölçüm yapıldı. Erken diyastolik tepe (E'), geç diyastolik tepe (A') ve sistolik akım tepe (S) hızları ölçüldü.

3.2.3. Gözlemci-içi ve gözlemciler arası tutarlılığın değerlendirilmesi

Epikardiyal yağ dokusunun değerlendirilmesinde kullanılan EKO ve ÇKBT yöntemlerinin gözlemci içi (intraobserver) ve gözlemciler arası (interobserver) tutarlılığının değerlendirilebilmesi için toplam 40 hastanın ekokardiyografik ve ÇKBT ölçümleri aynı kişi tarafından 20 gün sonra tekrarlandı. Benzer şekilde toplam 40 hastanın EYD'si hem EKO hemde ÇKBT ile farklı bir kişi tarafından kör olarak değerlendirildi. EYD'nin değerlendirilmesinde kullanılan her iki yöntemin gözlemci-içi ve gözlemciler arası tutarlılığının yüksek olduğu görüldü (Intraclass Correlation Coefficient = 0.991; Spearman's rho = 0.991, P:0.001).

3.2.4. Resistin ve leptin düzeylerinin ölçülmesi

Resistin ve leptin düzeylerini ölçmek için toplam 80 hastadan kan örnekleri alındı, santrifüje edilip, serumlar -80 derece saklandı. DRG Leptin (Sandwich) ELİSA ve ASSAYMAX Human Resistin ELİSA Kitleri kullanılarak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile değerlendirildi. Tüm kan örnekleri 2 kez çalışılarak ortalama değerleri alındı.

3.3. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (**Karar no: HEK 11/89-5**). Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve STATA 12.0 (STATA Corp LP, Texas, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sayısal parametreler arasındaki ilişki Pearson, Spearman ve eta korelasyon analizi ile incelendi. Epikardiyal yağ kalınlığını etkileyen faktörlerin tespitinde çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Bilgisayarlı tomografide ölçülen epikardiyal yağ kalınlığına alternatif olarak EKO'da ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı modellerine ait uyum iyiliği testi (Goodness of Fit) değerlendirildi. Ayrıca iki yöntemle ilişkin ölçümlerin kıyaslanması bilgisayarlı tomografide ölçülen epikardiyal yağ kalınlıkları altın standart olarak kabul edilip alternatifi olarak düşünülen EKO'daki epikardiyal yağ ölçümlerinin uyumu Bland-altman plot analizi ile yapıldı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Temel demografik özellikler

Çalışmaya alınan hastaların temel demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmaya 94’ü (%47) erkek ve 106’sı (%53) kadın, 30-90 yaş arası toplam 200 hasta alındı. Ortalama yaş $55,73 \pm 10,2$ yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama bel ölçüsü $100,0 \pm 9,5$ cm, kalça ölçüsü $105,44 \pm 7,7$ cm bel-kalça oranı $0,95 \pm 0,06$ ve vücut kitle indeksi $28,17 \pm 2,5$ kg/m² olarak bulundu. Hipertansiyon hastaların %66,5’inde, diyabet %26,5’inde, hiperlipidemi %71’inde ve aile öyküsü %55,5’inde mevcuttu. Hastaların %60’ı sigara içmekteydi. Çalışma popülasyonunun ortalama sistolik kan basıncı değeri $133,60 \pm 15,8$ mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı değeri $84,70 \pm 9,4$ mmHg olarak saptandı (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal demografik özellikleri

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=200)
Yaş, yıl (ort±ss)	55,73±10,2
Cinsiyet (erkek), n(%)	94 (47,0)
Bel, (ort±ss),cm	100,0±9,5
Kalça, (ort±ss),cm	105,44±7,7
Bel/Kalca Oranı, (ort±ss)	0,95±0,06
VKİ, (ort±ss),kg/m ²	28,17±2,5
HT, n(%)	133 (66,5)
DM, n(%)	53 (26,5)
HL, n(%)	142 (71,0)
Sigara, n(%)	120 (60,0)
Aile hikayesi, n(%)	111 (55,5)
Sistolik Kan Basıncı, (ort±ss),mmhg	133,60±15,8
Diyastolik Kan Basıncı, (ort±ss),mmhg	84,70±9,4
Açıklama:VKİ:vücut kitle indeksi,HT:hipertansiyon,DM:Diabetes Mellitus,HL:hiperlipidemi	

4.2. Laboratuvar Bulguları

Çalışma grubunun laboratuvar bulguları incelendiğinde ortalama total kolesterol değeri 201,65±39,9mg/dl, ortanca trigliserid değeri 138mg/dl, ortalama HDL değeri 47,81±9,6mg/dl, LDL değeri 137,15±35,8mg/dl, Ortalama Ürik asit değeri 5,17±1,0mg/dl, Kreatinin değeri 0,83±0,15mg/dl, Lökosit değeri 6,78±1,4 10³/µl ve HbA1C değeri 5,42±1,12 olarak saptandı. Ortanca ALT değeri 20U/L, AST değeri 20,5 U/L ve açlık kan şekeri ortancası ise 95 olarak hesaplandı. 80 hastanın ortalama Resistin değeri 14,42±2,1ng/ml ve ortanca Leptin değeri 4,1ng/ml olarak hesaplandı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Çalışma grubunun laboratuvar bulguları ve resistin-leptin değerleri

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=200)
Laboratuvar Bulguları	
Total kolesterol (ort±ss),mg/dl	201,65±39,9
Trigliserid, [ortanca (min-max)],mg/dl	138 (45-550)
HDL, (ort±ss),mg/dl	47,81±9,6
LDL,(ort±ss),mg/dl	137,15±35,8
Urik_asit,(ort±ss),mg/dl	5,17±1,0
Kreatinin,(ort±ss),mg/dl	0,83±0,15
Alt, [ortanca (min-max)],U/L	20 (2-63)
AST, [ortanca (min-max)]U/L	20,5 (10-56)
Lokosit, (ort±ss),10 ³ /µl	6,78±1,4
Açlık kan şekeri, [ortanca (min-max)],mg7dl	95 (70-352)
HbA1C,(ort±ss)	5,42±1,12
Resistin, (ort±ss) (n=80),ng/ml	14,42±2,1
Leptin, [ortanca (min-max)](n=80), ng/ml	4,1 (1,6-27,1)

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HbA1c: Hemoglobin A1c, ALT: alanin aminotransferaz,AST:aspartat aminotransferaz

4.3. Çalışma grubunun EKG ve EKO bulguları

Hastaların başvuru anında değerlendirilen EKG'lerinin %53,5'inde ST-T değişikliği yoktu. EKO bulguları incelendiğinde hastaların ortalama Mitral inflow E düzeyi $0,77\pm 0,16$ cm/sn, Mitral inflow A düzeyi $0,77\pm 0,18$ cm/sn ve Mitral inflow E/A oranı $0,90\pm 0,18$, Deselerasyon zamanı $227,68\pm 45,1$ msn, IVRZ $105,30\pm 19,1$ msn, Septal TDI E $8,92\pm 1,3$, PLAX epikardiyal yağ kalınlığı $5,68\pm 0,9$ mm, PSAX epikardiyal yağ kalınlığı $5,53\pm 0,9$ mm ve PLAX-PSAX düzeylerine göre hesaplanan ortalama Epikardiyal yağ ortalaması $5,43\pm 0,9$ olarak hesaplandı (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Çalışma grubunun EKG ve EKO bulguları

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=200)
EKG bulguları:	
ST-T değişikliği yok, n(%)	107 (53,5)
V1-V4 ST-T değişikliği, n(%)	30 (15,0)
V4-V6 ST-T değişikliği, n(%)	28 (14,0)
V4-V6, aVL, DI ST-T değişikliği, n(%)	7 (3,5)
DII-DIII, aVF ST-T değişikliği, n(%)	20 (10,0)
RBBB, n(%)	4 (2,0)
LBBB, n(%)	4 (2,0)
EKO bulguları:	
Mitral inflow E, cm/sn	$0,77\pm 0,16$
Mitral inflow A, cm/sn	$0,77\pm 0,18$
Mitral inflow E/A oranı	$0,90\pm 0,18$
Deselerasyon zamanı,msn	$227,68\pm 45,1$
IVRZ,msn	$105,30\pm 19,1$
SEPTAL E'	$8,92\pm 1,3$
PLAX EPİK EKO,mm	$5,68\pm 0,9$
PSAX EPİK EKO,mm	$5,53\pm 0,9$
EKO EPİK Ortalama,mm	$5,43\pm 0,9$

EKG: Elektrokardiyografi, RBBB: Sağ dal bloğu, LBBB : sol dal bloğu, DT: deselerasyon zamanı, IVRZ: izovolumetrik relaksasyon zamanı, PLAX: parasternal uzun eksen, PSAX:parasternal kısa eksen, EPİK: epikardiyal, EKO: Ekokardiyografi

4.4. Hastaların bilgisayarlı tomografi ile ölçülen epikardiyal yağ bulguları

30 farklı epikardiyal yağ düzeyinden ölçülen Bilgisayarlı tomografi sonuçları **Tablo 4.4**'te gösterilmiştir. Ölçülen tüm epikardiyal yağ düzeylerinden hesaplanan epikardiyal yağ ortalaması $5,83 \pm 1,27$ olarak hesaplandı.

Tablo 4.4. Hastaların ÇKBT ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlıkları

Değişkenler(mm)	Tüm popülasyon (n=200)
Superior interventriküler oluk bazal, (ort±ss)	10,35±2,72
Superior interventriküler oluk mid, (ort±ss)	8,71±2,8
Superior interventriküler oluk gr apikal, (ort±ss)	7,79±2,53
Superior interventriküler oluk ortalama , (ort±ss)	8,95±2,58
Sol ventrikül superior lateral bazal, [ortanca (min-max)]	2,3(1-5,5)
Sol ventrikül superior lateral mid, [ortanca (min-max)]	2,4(0,5-12)
Sol ventrikül superior lateral apikal, [ortanca (min-max)]	2,8(0,4-5,5)
Sol ventrikül superior lateral ortalama , [ortanca(min-max)]	2,53(0,73-5)
Sol ventrikül inferior lateral bazal, [ortanca (min-max)]	2,7(0,2-6,2)
Sol ventrikül inferior lateral mid, [ortanca (min-max)]	2,8(0,4-5,7)
Sol ventrikül inferior lateral apikal, [ortanca (min-max)]	3,1(0,3-8,8)
Sol ventrikül inferior lateral ortalama , [ortanca (min-max)]	2,87(0,3-5,73)
İnferior interventriküler oluk bazal, (ort±ss)	6,92±1,66
İnferior interventriküler oluk mid, (ort±ss)	5,62±1,26
İnferior interventriküler oluk apikal, (ort±ss)	6,06±1,29
İnferior interventriküler oluk ortalama , (ort±ss)	6,2±1,23
Sağ ventrikül diafragmatik bazal, [ortanca (min-max)]	2(0,5-4,5)
Sağ ventrikül diafragmatik mid, [ortanca (min-max)]	2(0,2-4,2)
Sağ ventrikül diafragmatik apikal, [ortanca (min-max)]	2,2(0,3-4,7)
Sağ ventrikül diafragmatik ortalama , [ortanca (min-max)]	2,08(0,53-4,03)
Sağ ventrikül anterior inferior bazal, (ort±ss)	9,2±2,37
Sağ ventrikül anterior inferior mid, (ort±ss)	7,65±1,94
Sağ ventrikül anterior inferior apikal, (ort±ss)	7,19±1,65
Sağ ventrikül anterior inferior ortalama , (ort±ss)	8,01±1,89
Sağ ventrikül anterior superior bazal, (ort±ss)	6,19±1,57
Sağ ventrikül anterior superior mid, (ort±ss)	5,38±1,51
Sağ ventrikül anterior superior apikal, (ort±ss)	5,63±1,56
Sağ ventrikül anterior superior ortalama , (ort±ss)	5,73±1,37
Sağ ventrikül superior bazal, (ort±ss)	5,13±1,24
Sağ ventrikül superior mid, (ort±ss)	4,85±1,16
Sağ ventrikül superior apikal, (ort±ss)	4,78±1,04
Sağ ventrikül superior ortalama , (ort±ss)	4,92±1,03
Sol ventrikül apeksi, [ortanca (min-max)]	4,2(1,9-11,8)
SOL_atriyo-ventriküler oluk, (ort±ss)	10,58±2,27
SAĞ_atriyo-ventriküler oluk, [ortanca (min-max)]	12,65(7,4-104,0)
Sağ ventrikül apeksi, (ort±ss)	6,91±1,9
Anterior interventriküler oluk, (ort±ss)	8,46±2,53
Toplam_Ort , (ort±ss)	5,83±1,27

4.5. EKO ve ÇKBT’de ölçülen epikardiyal yağ kalınlıklarının birbirleriyle korelasyonu

Bilgisayarlı tomografide ölçülen epikardiyal yağ oranlarından Superior interventriküler oluk, inferior interventriküler oluk, sağ ventrikül anterior inferior, sağ ventrikül anterior superior, sağ ventrikül superior sol ventrikül apeksi, sol atriyoventriküler oluk, sağ atriyoventriküler oluk, sağ ventrikül apeksi ve bunların toplam ortalamasından hesaplanan ÇKBT epikardiyal yağ ortalaması ile EKO’da hesaplanan PLAX, PSAX ve bunların toplam ortalamasından hesaplanan EKO epikardiyal yağ ortalaması arasında yüksek düzeyde korelasyon olduğu saptandı ($r>0,7$, $p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. EKO ve ÇKBT’de ölçülen epikardiyal yağ kalınlıklarının birbirleriyle korelasyonu

Değişkenler	PLAX		PSAX		Ortalama EKO Epikardiyal Yağ	
	r	p	r	p	r	p
Superior interventriküler oluk	0,778	0,001*	0,790	0,001*	0,792	0,001*
Sol ventrikül superior lateral	0,150	0,351	0,178	0,386	0,165	0,405
Sol ventrikül inferior lateral	0,114	0,144	0,129	0,201	0,126	0,150
İnferior interventriküler oluktan	0,699	0,001*	0,709	0,001*	0,711	0,001*
Sağ ventrikül diafragmatik duvar	0,264	0,080	0,209	0,110	0,293	0,068
Sağ ventrikül anterior inferior	0,748	0,001*	0,776	0,001*	0,770	0,001*
Sağ ventrikül anterior superior	0,683	0,001*	0,706	0,001*	0,701	0,001*
Sağ ventrikül superior	0,671	0,001*	0,694	0,001*	0,689	0,001*
Sol ventrikül apeksi	0,721	0,001*	0,736	0,001*	0,737	0,001*
Sol atriyoventriküler oluk	0,668	0,001*	0,655	0,001*	0,668	0,001*
Sağ atriyoventriküler oluk	0,647	0,001*	0,630	0,001*	0,643	0,001*
Sağ ventrikül apeksi	0,624	0,001*	0,632	0,001*	0,634	0,001*
Anterior interventriküler oluk	0,172	0,240	0,186	0,225	0,205	0,168
BT Epikardiyal yağ ortalama	0,801	0,001*	0,817	0,001*	0,817	0,001*

PLAX: Paresternal uzun eksen, PSAX: Paresternal kısa eksen

4.6. Eko ve ÇKBT’de hesaplanan epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkili faktörler

EKO epikardiyal yağ ortalaması ve hesaplanan ÇKBT epikardiyal yağ ortalaması düzeylerinin benzer risk faktörleri ile ilişkili çıktığı belirlendi. Bu risk faktörlerinin yaş [(EKO, r:0,275, p:0,001),(ÇKBT, r:0,335, p:0,001)], bel ölçüsü [(EKO, r:0,160, p:0,024),(ÇKBT, r:0,162, p:0,022)], kalça ölçüsü [(EKO, r:0,411, p:0,001),(ÇKBT, r:0,450, p:0,001)], bel/kalça oranı [(EKO, r:-0,197, p:0,001),(ÇKBT, r:-0,230, p:0,001)], vücut kitle indeksi [(EKO, r:0,363, p:0,001),(ÇKBT, r:0,406, p:0,001)], hipertansiyon [(EKO, r:0,180, p:0,001),(ÇKBT, r:0,247, p:0,001)] olduğu saptandı. Diğer demografik özellikler ile ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. EKO ve ÇKBT’de hesaplanan epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkili bazal özellikler

Değişkenler	Ortalama Eko-Epik. Yağ		Ortalama CT-Epik. Yağ	
	r	p	r	p
Yaş	0,275	0,001*	0,335	0,001*
Cinsiyet (erkek)	0,070	0,323	0,014	0,845
Bel	0,160	0,024*	0,162	0,022*
Kalça	0,411	0,001*	0,450	0,001*
Bel/Kalça Oranı	-0,197	0,005*	-0,230	0,001*
VKİ	0,363	0,001*	0,406	0,001*
HT	0,180	0,011*	0,247	0,001*
DM	-0,040	0,577	0,008	0,907
HL	-0,062	0,386	0,013	0,856
Sigara	0,119	0,093	0,016	0,822
Aile hikayesi	-0,083	0,243	-0,048	0,504
Sistolik Kan Basıncı	0,049	0,490	0,119	0,092
Diyastolik Kan Basıncı	0,016	0,823	0,097	0,171
EKG Değişiklik varlığı	-0,067	0,343	-0,106	0,136

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, HL: hiperlipidemi, EKG:elektrokardiyografi
* $p<0.05$ istatistiksel manidarlık olarak kabul edildi.

Laboratuvar bulgularından ise HDL [(EKO, r:-0,221, p:0,002),(ÇKBT, r:-0,193, p:0,006)], Urik asit [(EKO, r:0,310, p:0,001),(ÇKBT, r:0,313, p:0,001)] ve Lökosit [(EKO, r:0,349, p:0,001),(ÇKBT, r:0,375, p:0,001)] ile ilişkili olduğu saptandı. Diğer laboratuvar ve diğer EKO bulguları ile ilişki saptanmadı (p>0,05) (**Tablo4.7**).

Tablo 4.7. EKO ve ÇKBT’de hesaplanan epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkili laboratuvar ve eko bulguları

Değişkenler	Ortalama Eko-Epik.Yağ		Ortalama CT-Epik.Yağ	
	r	p	r	p
Laboratuvar Bulguları				
Total kolesterol	0,009	0,902	0,044	0,532
TG	-0,014	0,846	-0,045	0,529
HDL	-0,221	0,002*	-0,193	0,006*
LDL	-0,024	0,735	0,006	0,933
Urik_asit	0,310	0,001*	0,313	0,001*
Kreatinin	0,146	0,069	0,096	0,177
Alt	0,102	0,149	0,167	0,078
AST	0,067	0,348	0,143	0,073
Lokosit	0,349	0,001*	0,375	0,001*
AKS	0,049	0,487	0,043	0,546
HbA1C	-0,037	0,605	0,073	0,307
EKO Bulguları				
Mitral inflow E	-0,126	0,075	-0,125	0,078
Mitral inflow A	0,184	0,099	0,198	0,105
Mitral E/A	0,027	0,705	-0,076	0,283
Deselerasyon zamanı	-0,080	0,257	-0,080	0,263
IVRZ	-0,119	0,093	-0,172	0,075
SEPTAL E’	-0,016	0,827	-0,095	0,179

*p<0.05 istatistiksel manidarlık olarak kabul edildi.

4.7. Ortalama epikardiyal yağ kalınlığının bağımsız öngördürücüleri

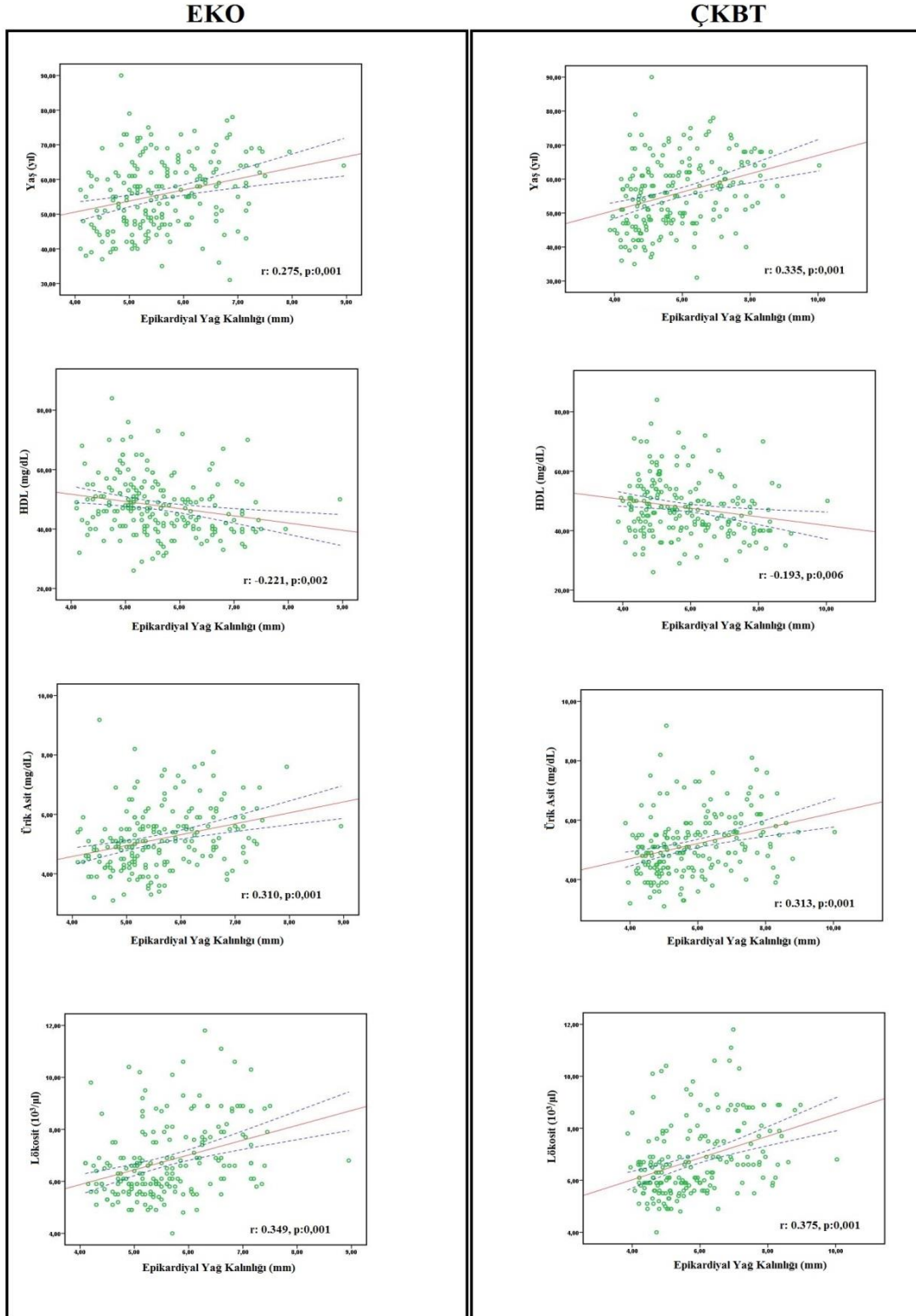
Epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili olduğu saptanan yaş, bel ölçüsü, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, HDL, ürik asit değeri, lökosit düzeylerinin EKO'da ve ÇKBT'de ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı üzerinde tek başlarına ilişkili olduğu Tablo 4.6-7'de belirtildi. Bu risk faktörlerinin etkileri beraber değerlendirildiğinde yaş ($\beta \pm SH$: 0,012 \pm 0,005, p:0,034), HDL düzeyi ($\beta \pm SH$: -0,132 \pm 0,006, p:0,027), Ürik asit değeri ($\beta \pm SH$: 0,110 \pm 0,056, p:0,045), Lökosit düzeyi ($\beta \pm SH$: 0,126 \pm 0,042, p:0,003) EKO'da ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı üzerinde bağımsız birer öngördürücü olduğu tespit edildi (Tablo 4.8) (Şekil 4.1).

Aynı risk faktörlerinin ÇKBT'de ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı üzerinde etkileri incelendiğinde yaş ($\beta \pm SH$: 0,022 \pm 0,008, p:0,007), HDL düzeyi ($\beta \pm SH$: -0,016 \pm 0,008, p:0,044), Ürik asit değeri ($\beta \pm SH$: 0,119 \pm 0,078, p:0,011), Lökosit düzeyi ($\beta \pm SH$: 0,118 \pm 0,058, p:0,001) olmak üzere yine aynı risk faktörlerinin bağımsız öngördürücü olduğu tespit edildi. (Tablo 4.8) (Şekil 4.1).

Tablo 4.8. Ortalama epikardiyal yağ kalınlığını bağımsız öngördürücüleri

Değişkenler	Ortalama Eko-Epik.Yağ		Ortalama CT-Epik.Yağ	
	$\beta \pm SH$ (%95 G.A.)	P	$\beta \pm SH$ (%95 G.A.)	P
Yaş	0,012 \pm 0,005 [(0,001)-(0,024)]	0,034*	0,022 \pm 0,008 [(0,006)-(0,038)]	0,007*
Bel	0,018 \pm 0,015 [(-0,011)-(0,048)]	0,223	0,034 \pm 0,021 [(-0,007)-(0,074)]	0,109
VKİ	0,033 \pm 0,039 [(-0,044)-(0,109)]	0,402	0,056 \pm 0,054 [(-0,050)-(0,162)]	0,296
HT	0,323 \pm 0,125 [(-0,215)-(0,280)]	0,798	0,118 \pm 0,173 [(-0,224)-(0,460)]	0,496
HDL	-0,132 \pm 0,006 [(-0,025)-(-0,001)]	0,027*	-0,016 \pm 0,008 [(-0,032)-(-0,001)]	0,044*
Urik_asit	0,110 \pm 0,056 [(0,052)-(0,222)]	0,045*	0,199 \pm 0,078 [(0,046)-(0,354)]	0,011*
Lökosit	0,126 \pm 0,042 [(0,043)-(0,209)]	0,003*	0,188 \pm 0,058 [(0,074)-(0,303)]	0,001*

EKOortalama için Model anlamlılığı: R2: 0,652, F:9.52, p<0,05
CTortalama için Model anlamlılığı: R2: 0,619, F:13.83, p<0,05
 β : Regresyon katsayısı, SH: Standart Hata
*p<0.05 istatistiksel manidarlık olarak kabul edildi.
VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein



Şekil 4.1. Epikardiyal yağ ile ilişkili faktörlerin saçılım grafiği

4.8. ELİSA kitleri ile ölçülen hastalarda epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili faktörler ve öngördürücüler

DRG Leptin (Sandwich) ELİSA ve ASSAYMAX Human Resistin ELİSA Kitleri kullanılarak resistin ve leptin değerleri ölçülen 80 hastanın epikardiyal yağ kalınlıkları ile ilişkili faktörler incelendiğinde tüm popülasyonda irdelenen epikardiyal yağ ile ilişkilili faktörlere benzerlik gösterdiği belirlendi.

Epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili yaş [(EKO, r:0,230, p:0,040),(ÇKBT, r:0,408, p:0,001)], bel ölçüsü [(EKO, r:0,412, p:0,001),(ÇKBT, r:0,439, p:0,001)], kalça ölçüsü [(EKO, r:0,456, p:0,001),(ÇKBT, r:0,463, p:0,001)], bel/kalça oranı [(EKO, r:-0,406, p:0,001),(ÇKBT, r:-0,327, p:0,003)], vücut kitle indeksi [(EKO, r:0,438, p:0,001),(ÇKBT, r:0,435, p:0,001)], hipertansiyon [(EKO, r:0,218, p:0,042),(ÇKBT, r:0,368, p:0,001)] bulundu. Diğer demografik özellikler ile ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili laboratuvar bulgularının ise HDL [(EKO, r:-0,265, p:0,026),(ÇKBT, r:-0,207, p:0,034)], Ürik asit [(EKO, r:0,309, p:0,005),(ÇKBT, r:0,259, p:0,020)] Lökosit [(EKO, r:0,308, p:0,005),(ÇKBT, r:0,225, p:0,045)], Resistin [(EKO, r:0,706 p:0,001),(ÇKBT, r:0,748, p:0,001)] ve Leptin [(EKO, r:0,642, p:0,001),(ÇKBT, r:0,693, p:0,001)], olduğu saptandı. Diğer laboratuvar bulguları ve Eko bulguları ile ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Resistin ve leptin düzeylerinin epikardiyal yağ kalınlığı ile yüksek düzeyde pozitif yönde bir ilişkisi olduğu saptanırken diğer ilişkili bulunan faktörler orta ya da düşük düzeyde bir ilişkiye sahipti.

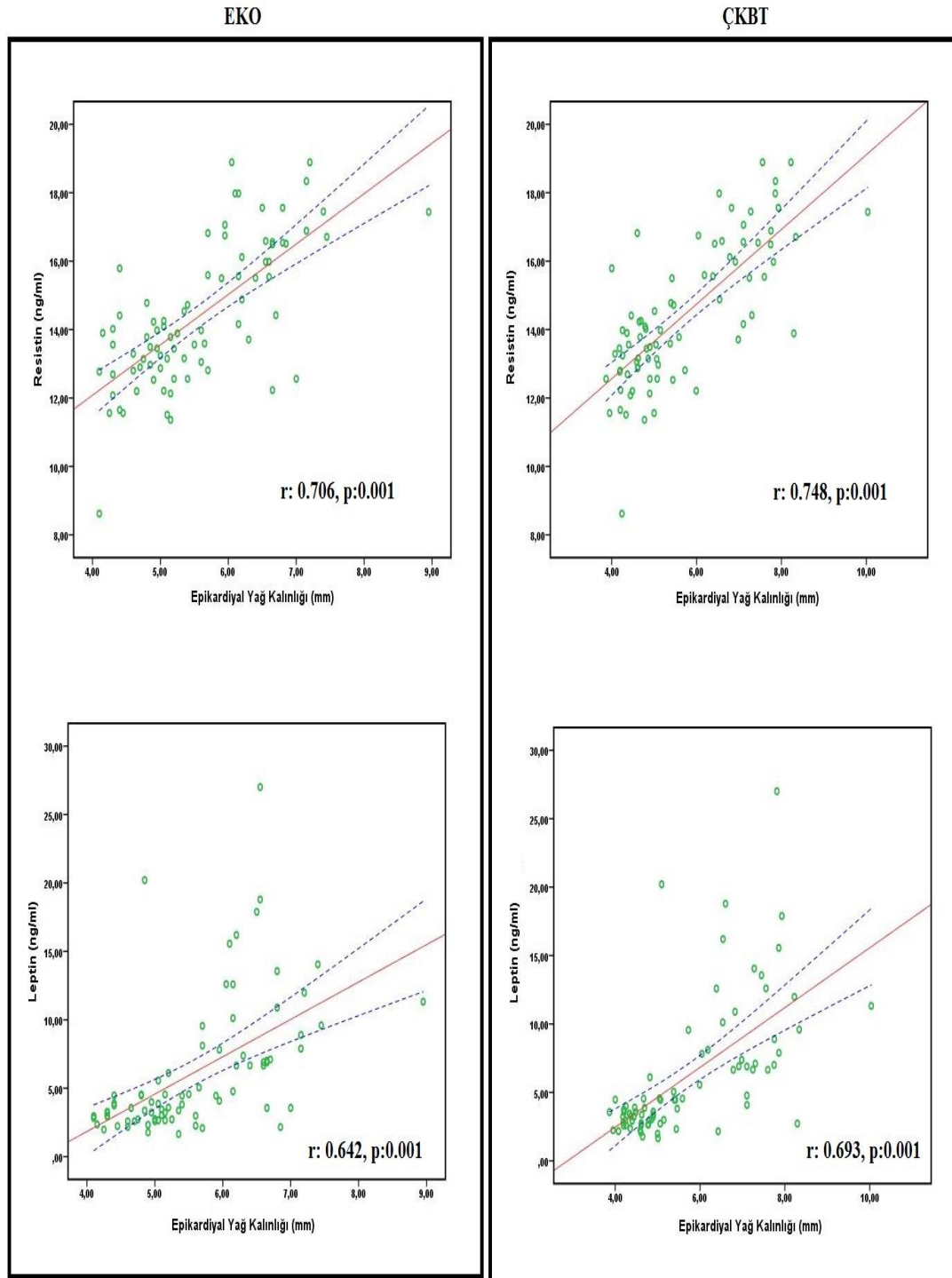
Epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkili olduğu saptanan yaş, bel ölçüsü, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, HDL, ürik asit değeri, lökosit düzeylerinin EKO'da ve ÇKBT'de ölçülen ortalama epikardiyal yağ kalınlığı üzerinde tek başlarına ilişkili olduğu yukarıda açıklandı. Bu risk faktörlerinin etkileri beraber değerlendirildiğinde yaş, HDL düzeyi, ürik asit değeri, lökosit miktarı EKO'daki ortalama epikardiyal yağ kalınlığı üzerindeki etkisini kaybederken Resistin ($\beta\pm SH: 0,276\pm 0,041, p:0,001$) ve Leptin düzeylerinin ($\beta\pm SH: 0,068\pm 0,019, p:0,002$) bağımsız birer öngördürücü

olduğu tespit edildi. Aynı risk faktörlerinin ÇKBT’de ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı üzerinde etkileri incelendiğinde yaş, HDL düzeyi, ürik asit değeri, lökosit miktarı ÇKBT’deki ortalama epikardiyal yağ kalınlığı üzerindeki etkisini kaybederken Resistin ($\beta \pm SH$: $0,367 \pm 0,051$, $p:0,001$) ve Leptin düzeylerinin ($\beta \pm SH$: $0,081 \pm 0,024$, $p:0,002$) bağımsız birer öngördürücü olduğu tespit edildi (**Tablo 4.9**)

Tablo 4.9. ELISA kitleri ile ölçülen hastalarda ortalama epikardiyal yağ kalınlığını bağımsız öngördürücüleri

Değişkenler	Ortalama Eko-Epik.Yağ		Ortalama CT-Epik.Yağ	
	$\beta \pm SH$ (%95 G.A.)	P	$\beta \pm SH$ (%95 G.A.)	P
Yaş	-0,002±0,008 [(-0,018)-(0,013)]	0,802	0,007± 0,009 [(-0,011)-(0,026)]	0,443
Bel	-0,016± 0,021 [(-0,058)-(0,026)]	0,456	-0,039±0,025 [(-0,091)-(0,012)]	0,133
VKİ	0,070±0,054 [(-0,038)-(0,178)]	0,203	0,068± 0,067 [(-0,065)-(0,202)]	0,312
HT	0,169±0,173 [(-0,177)-(0,515)]	0,333	0,463± 0,215 [(0,36)-(0,892)]	0,099
HDL	0,024±0,027 [(-0,044)-(0,054)]	0,212	-0,028±0,032 [(-0,064)-(0,044)]	0,208
Urik_asit	0,004±0,070 [(0,144)-(0,154)]	0,947	-0,080±0,092 [(0,264)-(0,104)]	0,389
Lökosit	0,103± 0,052 [(-0,002)-(0,207)]	0,055	0,110±0,064 [(0,018)-(0,238)]	0,090
Resistin	0,276± 0,041 [(0,193)-(0,359)]	0,001*	0,367± 0,051 [(0,265)-(0,469)]	0,001*
Leptin	0,068± 0,019 [(0,029)-(0,107)]	0,002*	0,081± 0,024 [(0,033)-(0,128)]	0,001*

EKO ortalama için Model anlamlılığı: R2: 0,688, F:16.41, $p<0,05$
CTortalama için Model anlamlılığı: R2: 0,711, F:22.86, $p<0,05$
 β : Regresyon katsayısı, SH: Standart Hata
* $p<0,05$ istatistiksel manidarlık olarak kabul edildi.
VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein

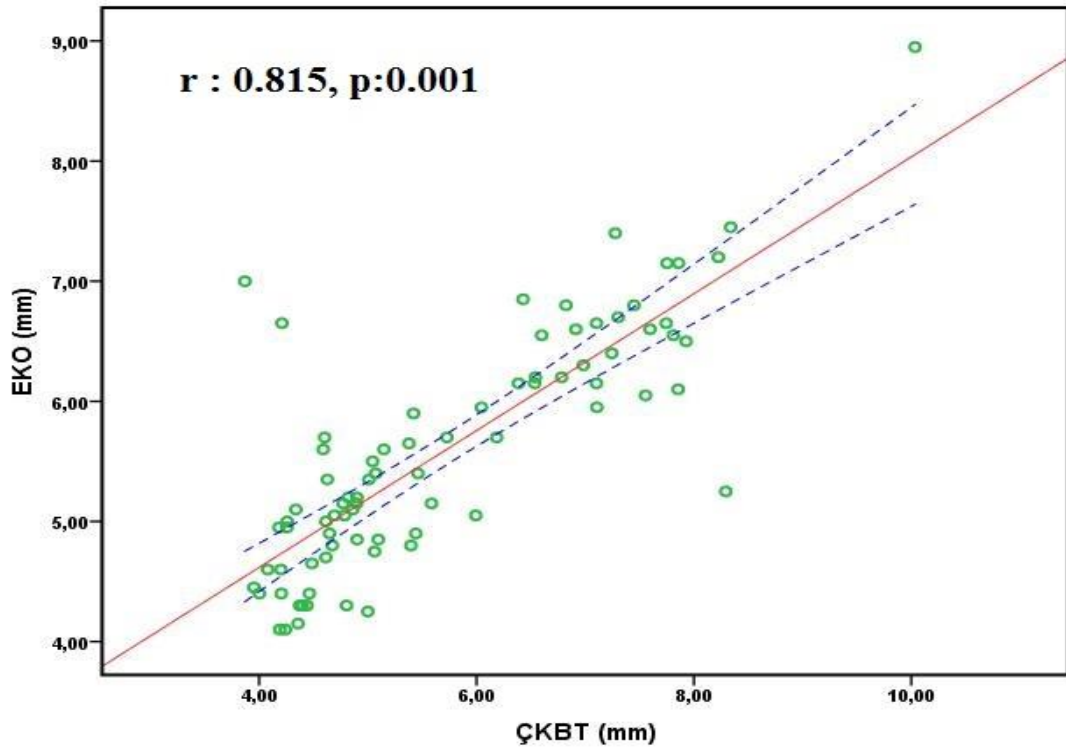


Şekil 4.2. Resistin ve Leptin düzeylerinin epikardiyal yağ kalınlığı ile ilişkisini gösteren saçılım grafikleri

4.9. Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümünde kullanılan görüntüleme tekniklerinin uyum iyiliği analizi ile karşılaştırılması

Yaş, bel ölçüsü, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, ürik asit değeri, lökosit düzeylerinden oluşan regresyon modeli; altın standart olarak kabul edilen bilgisayarlı tomografide ölçülen epikardiyal yağ kalınlığını %65,2 oranında açıklarken, alternatif yöntem olarak seçilen EKO'da ölçülen epikardiyal yağ kalınlığını %61,9 oranında açıklamaktadır. Bu modele resistin ve leptin düzeyleri de eklendiğinde oluşan yeni regresyon modelinin epikardiyal yağ kalınlığını açıklama oranında artış görüldü (ÇKBT: %71,1, EKO: %68.8). Oluşturulan tüm regresyon modellerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Altın standart olarak kabul edilen bilgisayarlı tomografi ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlıkları ile EKO'da ölçülen epikardiyal yağ kalınlıkları arasında çok yüksek düzeyde korelasyon olduğu belirlendi ($r:0,815$, $p:0,001$). (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. Epikardiyal yağ kalınlığını görüntüleme yöntemleri arasındaki korelasyon diyagramı

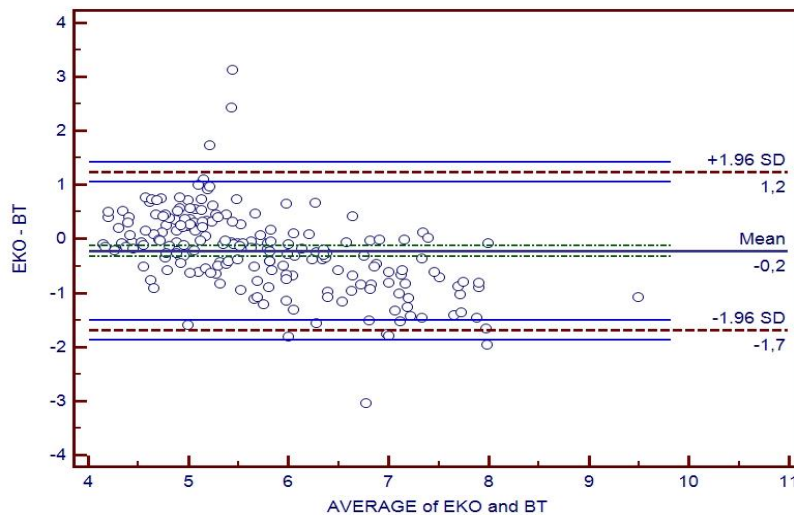
Ayrıca her iki görüntüleme tekniğine ait ölçüm değerlerinin benzerlik gösterdiği ve normal dağılım sergilediği saptandı (**Tablo 10**).

Tablo 4.10 Epikardiyal yağ kalınlığı ölçümünde kullanılan görüntüleme tekniklerine ait istatistiksel değerler

Ölçüm Tekniği	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
ÇKBT [‡]	200	3,87	10,03	5,83	1,26
EKO [‡]	200	4,10	8,95	5,61	0,88

ÇKBT: Çok kesitli BT
EKO: Ekokardiyagrafi
‡ : Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım sergilemiştir (p>0.05)

Bland Altman Plot analizine göre ÇKBT görüntüleme yöntemine göre EKO-epikardiyal yağ ölçümlerinin ortalama değerleri 0.20 mm daha düşük olduğu görüldü. İki yöntem arasındaki uyuma ilişkin alt ve üst güven sınırları ise sırasıyla; -1,7 ve 1.2'ydi. Yani EKO epikardiyal yağ kalınlığını görüntüleme yöntemi; ÇKBT yöntemine göre epikardiyal yağ kalınlığını en fazla 1.2 mm daha fazla, en fazla 1.7 mm daha düşük ölçülebilir. ÇKBT görüntüleme yöntemine göre EKO görüntüleme yöntemi maksimum ± 2.9 mm'lik bir güven aralığı içerisinde dağılım sergilemektedir (**Şekil 4.4**).



Şekil 4.4. EKO görüntüleme sisteminin ÇKBT'ye göre Bland-Altman Plot analizi ile kıyaslanması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada önemi giderek artan EYD'nin değerlendirilmesinde 200 hasta üzerinde transtorasik ekokardiyografik ölçümler ile ÇKBT ölçümleri karşılaştırılmış ve her iki yöntem arasında kantitatif olarak ölçülen EYD değerlerinin yüksek korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Son 10 yılda EYD'ye ilginin giderek artması ile birlikte klinik çalışmalarda EYD'nin metabolik sendrom, ateroskleroz, glukoz toleransı, insülin rezistansı, kan basıncı, karaciğer yağlanması ve inflamatuvar belirteçler gibi çok sayıda klinik durum ile ilişkisi ortaya konmuştur. Çalışmalardan elde edilen kanıtlar doğrultusunda EYD, kalbin etrafını saran basit bir yağ kitlesi olmasının ötesinde artık kardiyometabolik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. EYD'nin değerlendirilmesi ve ölçümlenmesinde bugüne kadar MRG ve ÇKBT gibi ileri tanısal testler kullanılmış ve başarıları pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bununla birlikte hem MRG'nin hem de ÇKBT'nin önemli dezavantajları da bulunmaktadır. Uzun çekim süresi, yüksek hasta uyumu gereksinimi, düşük tekrarlanabilirlik ve sağlık sistemi üzerine getireceği mali yük MRG'nin başta gelen dezavantajları iken benzer şekilde maliyet etkinliği, radyasyon maruziyeti, kontrast madde sorunları da BT'nin önde gelen sorunlarıdır. Tüm bu dezavantajlar EYD'yi ölçmede BT ve MRG'yi kantitatif olarak yüksek özellikte olsalar da klinik pratikte zahmetli ve yüksek maliyetli kılmaktadır. Diğer yandan ekokardiyografi girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir olmasının yanında viseral yağ dokusunun değerlendirilmesinde MRG ve ÇKBT'ye göre çok daha az maliyetli ve radyasyon maruziyeti olmayan objektif bir görüntüleme yöntemidir.

Önceki çalışmalarda ekokardiyografi (30), MRG (32) ve BT (40) ile çeşitli klinik durumlar arasında güçlü korelasyonlar gösterilmiş olmakla birlikte EYD'nin değerlendirilmesinde, kullanılan tanısal testler arasında bugüne dek çok az sayıda karşılaştırma yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ekokardiyografi ile ÇKBT ile ölçülen EYD arasında korelasyonu inceleyen tek çalışma olan Saura ve ark.'nın çalışmasında 55 hastada ekokardiyografik ve tomografik ölçümler arasında korelasyonun zayıf olduğu bulunmuştur (37). Bir diğer çalışmada ise Sicari ve ark. MRG ve ekokardiyografik ölçümler ile 49 sağlıklı bireyde kalp etrafındaki yağ

dokusunu incelemişlerdir. Her ne kadar perikardiyal adipoz doku kalınlığı için iki tetkik arasında güçlü korelasyon saptanmış olsa da EYD için böylesi bir ilişki gösterilememiştir (160).

Bu çalışmada ÇKBT ile kalbin 29 farklı bölgesinden elde edilen epikardiyal yağ kalınlığı ile ekokardiyografide parasternal uzun ve kısa eksenden sağ ventrikül komşuluğundaki EYD kalınlığı karşılaştırılmıştır. Tomografik değerlendirmenin yapıldığı diğer çalışmalarda sıklıkla bölgesel ölçümler yerine total epikardiyal yağ hacmi analiz edilmiştir. Bu çalışmada ise farklı bölgelerin bazal, mid ve apikal segmentlerinden ölçülen yağ kalınlıklarının ortalamaları değerlendirilmiştir. Böylelikle farklı bölgelerin ekokardiyografi ile korelasyonları incelenmiştir. Buna göre BT’de sol ventriküler ölçümlere kıyasla sağ ventrikül komşuluğundan alınan ölçümler ile ekokardiyografik EYD kalınlığı arasında sıkı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu durum ekokardiyografik ölçümlerin temelde sağ ventrikül komşuluğundan yapılmış olmasının doğal bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Diğer yandan BT-EKO korelasyonundaki bu bölgesel seçicilikte, fizyolojik koşullarda EYD’nin sağ ventrikülün serbest duvarı üzerinde daha yoğun olarak yer almasına karşılık sol ventrikül çevresinde daha az miktarda olmasının kaçınılmaz etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. ÇKBT’de sağ ventrikül komşuluğundan ölçülen kalınlıkların yaklaşık 6 mm olması ve sol ventrikül komşuluğundan ölçülen kalınlıkların da 2 mm’yi geçmemesi bu bulguyu destekler niteliktedir. Ek olarak ekokardiyografik ölçümle en güçlü korelasyon ($r > 0,800$) tomografide “tüm bölgelerin toplamı” ve “aritmetik ortalamaları” ile görülmüştür. Tüm bu nedenlerden ötürü EYD’nin klinik özellikler ile analizinde tomografide ölçülen “ortalama epikardiyal yağ kalınlığı” kullanılmıştır.

Viseral yağ depoları önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul görmektedir (27,28). Kalp damar hastalıkları açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve tedavisinde viseral yağ miktarının belirlenmesi, günümüzde klinisyen için önemli bir araç olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik çerçevede viseral yağ miktarının belirlenmesinde bel çevresi ölçümü ve bel / kalça çevresi oranı gibi indirekt yöntemler kullanılmaktadır. MRG ve ÇKBT ile viseral yağ dokusu daha hassas ve doğru olarak ölçülebilmektedir ancak bu yöntemler pahalı ve zahmetli

görüntüleme araçlarıdır. Bu nedenle viseral yağ dokusunu değerlendirmede daha ucuz ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç artmıştır. Kalbin viseral yağ dokusu olarak kabul edilen EYD'nin belirlenmesi de son yıllarda kalp damar hastalıkları, diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi klinik sendromlarla ilişkisini gösteren çalışmaların artması ile birlikte önem kazanmıştır (29). Özellikle metabolik sendrom ile EYD arasındaki ilişki sıklıkla klinik çalışmaların konusu olmuştur. Yorgun ve arkadaşları ÇKBT ile değerlendirdikleri EYD'nin metabolik sendrom varlığı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (161). Munoz ve arkadaşları ekokardiyografi ile ölçülen EYD'yi viseral obezite ve metabolik sendrom komponentleri ile ilişkili bulmuşlardır (162).

Çalışmamızda metabolik sendromun önemli parametrelerinden olan bel /kalça çevresi oranı ve hipertansiyon varlığı ile ekokardiyografik ve tomografik ölçümler arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Ek olarak koruyucu bir faktör olan HDL ile EYD kalınlığı arasında da ters korelasyon saptanmış olması önceki çalışmalarını desteklemektedir. Ancak benzer korelasyonun diyabet, HbA1c, LDL ve total kolesterol ile izlenmemesi ve ek olarak hipertansiyon, VKİ ve bel / kalça oranı ile EYD kalınlığı arasındaki ilişkinin çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, epikardiyal yağ kalınlığının metabolik sendromdan bağımsız olarak bir kardiyovasküler risk göstergesi olabileceği hipotezini beraberinde getirmektedir.

Çalışmadaki ilginç bir diğer bulgu ise EYD kalınlığı ile ürik asit düzeyleri arasında görülen güçlü ilişkidir. Yüksek ürik asit düzeyi hem ekokardiyografik hem de tomografik EYD kalınlığı için bir öngördürücü olarak bulunmuştur. Ürik asit, antioksidan özelliklere sahiptir ve insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur (163). Ürik asit aynı zamanda endotele granülosit yapışmasını ve peroksit ve süperoksit serbest radikallerinin serbestleşmesini uyarır. Bu yüzden lökosit aktivasyonu ile endotel üzerine zararlı etkileri olabilir. İlginç olarak yüksek serum ürik asit düzeyleri ile dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir (164). Ürik asit ile olan bu sıkı ilişki lökosit ile de gözlenmiştir. İşte tam bu noktada epikardiyal yağ kitlesinin var olan inflamatuvar sürece yanıt olarak mı arttığı yoksa kendisinin inflamatuvar özellikler mi sergilediği sorusu gündeme gelmektedir. EYD endokrin ve parakrin bir sitokin

kaynağıdır (2), ayrıca proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili bulunmuştur (45). Kardiyak cerrahi sırasında elde edilen EYD’de azımsanmayacak miktarda inflamatuvar infiltrat tanımlanması (10), aynı bireylerden örneklenen subkütan yağ ile kıyaslandığında EYD’nin baskın olarak makrofaj içeren yoğun inflamatuvar hücre infiltratları içermesi (10) ve immunohistokimyasal incelemede lenfositler (CD3+), makrofajlar (CD68+) ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücre varlığını ortaya konması, EYD’nin inflamatuvar sürecin kaynağı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Epikardiyal yağ metabolik olarak aktif bir yapıya sahiptir. Çok sayıda biyoaktif molekülün sentez yeridir. Bununla birlikte vücuttaki inflamatuvar strese yanıt olarak epikardiyal yağ tabakasına makrofaj, lenfosit ve bazofil infiltrasyonu artmakta ve inflamatuvar sitokinlerin sentezini hızlandırmaktadır. Sadece hızlı çalışmakla kalmamakta sahip olduğu yağ kitlesini de artırmaktadır (65). Bu “daha fazla EYD kalınlığı, daha fazla proinflamatuvar sitokin” yaklaşımı, yukarıda bahsedilen EYD’nin inflamatuvar sürecin kaynağı olduğu görüşümüzü desteklemektedir.

Bu çalışmada elde edilen bir diğer önemli bulgu ise EYD kalınlığı ile serum resistin ve leptin düzeyleri arasında gösterilen ilişkidir. 200 hastalık toplam hasta popülasyonu içinde 80 hastada serum resistin ve leptin düzeyleri bakılmış ve her iki belirtecin de hem ekokardiyografik hem de tomografik olarak ölçülen EYD kalınlığı için çok değişkenli analizde öngördürücü oldukları ortaya konulmuştur.

Rezistin obezite ve insülin direnci ile ilişkili bir hormondur ve rezistinin fazla olduğu dokularda insüline direncin de daha fazla olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada rezistinin inflamatuvar bir belirteç olduğu, yüksek düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkları öngörebildiği, ateroskleroz ile sıkı bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir. De Leon ve arkadaşlarının 6636 hastalık çalışmasında rezistinin daha yüksek olduğu hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinin 1,9 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Baker ve arkadaşları koroner by-pass yapılan 46 hastanın EYD’sinden aldıkları biyopsileri sağlıklı bireylerin omental yağ dokusu biyopsileri ile kıyaslamışlar ve her iki viseral yağ bölgesinde benzer düzeyde (artmış) rezistin mRNA ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yine bu çalışmada kanda

rezistin seviyesi KAH olan grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (72). Benzer şekilde Hussain ve ark. yakın zamanda bir vaka kontrol çalışmasında kontrol kohortlarına göre KAH olan hastalarda artmış rezistin seviyesini göstermişlerdir. (150). Ohmori ve arkadaşları ise koroner darlık derecesindeki artışın serum rezistin seviyelerindeki artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır (153).

Çalışmamızda rezistin ile EYD kalınlığı arasında görülen sıkı ilişki, rezistin ile koroner arter hastalığı ve aterosklerotik plak arasında görülen ilişkiye benzetilebilir. Aterosklerotik plağın, basit bir daralmanın ötesinde içinde çeşitli hücre altgruplarının ve sayısız sitokinlerin rol oynadığı, yoğun inflamatuvar bir sürecin gerçekleştiği canlı bir organizma olmasına benzer şekilde, EYD de sadece kalbi saran bir yağ tabakası olmasının dışında kalbin işlev ve yapısı ile sıkı sıkıya bağlantılı olan ve içinde çeşitli hücre ve adipositokinlerin olduğu bir organdır. Dahası EYD, sadece dış etkilerle yanıt vermekle kalmamakta ama aynı zamanda bağımsız bir şekilde parakrin ve vazokrin yolla inflamatuvar sürece etkiye bulunmaktadır. Çalışmamızda ortaya konulan rezistin – EYD kalınlığı ilişkisi, ortak payda olan inflamasyon çerçevesinde değerlendirildiğinde EYD'nin inflamasyon ile ne denli iç içe olduğu, hatta inflamasyonun EYD'den kaynaklanabileceği tezi daha da güçlenmektedir.

Leptin, hipotalamik reseptörler üzerinden iştahı baskılayan ve metabolik hızı ve termogenezi uyaran bir hormondur. Dolayısıyla leptin düzeyindeki artış kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır. Ancak leptinin sadece iştahı baskılamadığı ve daha karmaşık bir metabolik role sahip olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır(165). Serum leptin konsantrasyonları ile inme (166), kronik kalp yetmezliği (164), akut miyokard infarktüsü (167), KAH (168) ve sol ventriküler hipertrofi (169) arasında ilişki gösterilmiştir. Leptinin bu olumsuz kardiyovasküler yan etkilerine proinflamatuvar ve proaterojenik etkilerle neden olduğu düşünülmektedir. Örneğin serum leptin düzeyi akut faz reaktanları ve CRP gibi inflamatuvar belirteçler ile korele bulunmuştur (170).

İacobellis ve arkadaşları tip 1 diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre artmış EYD kalınlıkları saptamışlardır. Bu çalışmada leptin obeziteden bağımsız olarak EYD ile ilişkili bulunmuştur(171).

Bizim çalışmamızda rezistine benzer şekilde EYD kalınlığı ile leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Dahası leptin düzeyleri, ekokardiyografik ve tomografik olarak ölçülen EYD kalınlığı için bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmıştır.

6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Her ne kadar literatürde yer alan diğer çalışmalara kıyasla hatırı sayılır derecede yüksek hasta sayısı ile gerçekleştirilmiş olsa da tanısal testler arasında etkinlik kıyaslaması yapmak için 200 hastalık popülasyon yeterli değildir. Ayrıca önemli korelasyonların görüldüğü ve EYD için güçlü öngördürücüler olarak ön plana çıkan rezistin ve leptin gibi belirteçlerin sadece 80 hastada incelenmiş olması da bir diğer kısıtlılıktır.

Çalışma yapısı itibariyel kesitsel niteliktedir ve hastaların izlemi bulunmamaktadır. Çeşitli kardiyovasküler sonlanımlar açısından hastaların takibi ve EYD kalınlığı ile arasındaki ilişkinin ortaya konması bu konu hakkında çok değerli bilgiler verecektir. Bu amaçla, yüksek sayıda hasta katılımı ve bu hastaların prospektif olarak izlenip sonlanımlarının kaydedildiği büyük çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

Ekokardiyografi ve bilgisayarlı tomografi gibi gerçekleştirme ve yorumlanma aşamalarının klinisyen bağımlı olduğu çalışmaların, gözlemci-içi ve gözlemciler arası tutarlılık açısından soru işaretleri barındırması kaçınılmazdır. Çalışmamızda yüksek gözlemci-içi ve gözlemciler arası tutarlılık olmakla beraber “insan faktörü” nesnelliği etkileyecektir. Görüntü kalitesi, milimetrik ölçümlerin yapılması ve yağ ile diğer dokuların ayırt edilmesinde yaşanabilecek sorunlar çalışmanın içerdiği teknik kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Epikardiyal yağ dokusuna etki edebilecek çok sayıda temel demografik, klinik, laboratuvar vb. faktörler vardır. Bu çalışmada belli bazı faktörler analize dahil edilmiştir. Bunun yanında hastaların kullandıkları ilaçların, son dönemde önemi giderek artan farklı inflamatuvar belirteçlerin etkilerinin değerlendirilmemiş olması çalışmanın diğer kısıtlılıklarındandır.

7. SONUÇLAR

1. Epikardiyal yağ dokusunun kalınlığının ölçümünde altın standart olarak kabul edilen ÇKBT ile ekokardiyografiden elde edilen ölçümler karşılaştırılmış ve iki tanısal test arasında yüksek korelasyon saptanmıştır.
2. Son yıllarda önemi giderek artan EYD'nun kalınlığının ölçümünde potansiyel yan etkileri yıkıcı sonuçlara yol açabilecek (radyasyon, kontrast madde vb), zaman ve maliyet etkinliği kısıtlı BT yerine kolay, ucuz ve yenilenebilir bir yöntem olan ekokardiyografi güvenle ve yüksek doğrulukta kullanılabilir.
3. EYD önemli bir inflamatuvar kaynaktır. Lökosit sayısı, serum ürik asit, rezistin ve leptin düzeyleri ile olan güçlü ilişkisi EYD'nin hem genel inflamatuvar sürece yanıt veren hem de inflamasyona kaynaklık eden bir organ olduğunu düşündürmektedir.

8. REFERANS

1. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity* (Silver Spring) 2009;17:625; author reply 626-7.
2. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2005;2:536-43.
3. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comparative biochemistry and physiology B, Comparative biochemistry* 1989;94:225-32.
4. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal* 2007;153:907-17.
5. Lee HY, Despres JP, Koh KK. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2013;230:177-84.
6. Corradi D, Maestri R, Callegari S et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2004;13:313-6.
7. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2007;8:253-61.
8. Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 2005;46:98-104.
9. Company JM, Booth FW, Laughlin MH et al. Epicardial fat gene expression after aerobic exercise training in pigs with coronary atherosclerosis: relationship to visceral and subcutaneous fat. *J Appl Physiol* (1985) 2010;109:1904-12.
10. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.
11. Bambace C, Telesca M, Zoico E et al. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2011;20:e153-6.
12. Eiras S, Teijeira-Fernandez E, Salgado-Somoza A et al. Relationship between epicardial adipose tissue adipocyte size and MCP-1 expression. *Cytokine* 2010;51:207-12.
13. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011;152:113-25.
14. Keegan J, Gatehouse PD, Yang GZ, Firmin DN. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: correction for through-plane motion using selective fat-only excitation. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2004;20:953-60.
15. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2011;38:879-87.
16. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the

- incorporation of fatty acids in vitro. *International journal of obesity* 1990;14:1013-22.
17. Kong JY, Rabkin SW. Palmitate-induced cardiac apoptosis is mediated through CPT-1 but not influenced by glucose and insulin. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2002;282:H717-25.
 18. Caffier G, Pfeiffer C. [Effect of free fatty acids on the heart: effects of nonanoic acid on contractility and postextrasystolic potentiation in the rat papillary muscle]. *Acta biologica et medica Germanica* 1977;36:1077-84.
 19. Paolisso G, Gualdiero P, Manzella D et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non-insulin-dependent diabetic patients. *The American journal of cardiology* 1997;80:932-7.
 20. Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H et al. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metabolic syndrome and related disorders* 2009;7:125-31.
 21. Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011;16:1233-60.
 22. Sacks HS, Fain JN, Holman B et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:3611-5.
 23. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England journal of medicine* 2009;360:1500-8.
 24. Sons HU, Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anatomischer Anzeiger* 1986;161:355-73.
 25. Barber MC, Ward RJ, Richards SE et al. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *Journal of animal science* 2000;78:62-8.
 26. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA archives of pathology* 1955;60:369-73.
 27. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
 28. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39-48.
 29. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Current drug targets Cardiovascular & haematological disorders* 2005;5:345-53.
 30. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research* 2003;11:304-10.
 31. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:887-92.
 32. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:5163-8.

33. Sade LE, Eroglu S, Bozbas H et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009;204:580-5.
34. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2007;71:536-9.
35. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2009;10:549-55.
36. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009;22:1311-9; quiz 1417-8.
37. Saura D, Oliva MJ, Rodriguez D et al. Reproducibility of echocardiographic measurements of epicardial fat thickness. *International journal of cardiology* 2010;141:311-3.
38. Wang TD, Lee WJ, Shih FY et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:662-9.
39. Sarin S, Wenger C, Marwaha A et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *The American journal of cardiology* 2008;102:767-71.
40. Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *European journal of radiology* 2006;57:417-22.
41. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2009;19:211-7.
42. Ahn SG, Lim HS, Joe DY et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94:e7.
43. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:6300-2.
44. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *International journal of cardiology* 2008;128:424-6.
45. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2008;18:523-30.
46. Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Current diabetes reports* 2008;8:20-4.
47. Iacobellis G, Sharma AM, Pellicelli AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue is related to carotid intima-media thickness and visceral adiposity in HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome. *Current HIV research* 2007;5:275-9.
48. Iacobellis G, Pellicelli AM, Sharma AM, Grisorio B, Barbarini G, Barbaro G. Relation of subepicardial adipose tissue to carotid intima-media thickness in patients with human immunodeficiency virus. *The American journal of cardiology* 2007;99:1470-2.

49. Iacobellis G, Ribaud MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *The American journal of cardiology* 2004;94:1084-7.
50. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different "weight" of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1679-84.
51. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1693-7.
52. Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *The American journal of cardiology* 2007;99:1242-5.
53. Kim MK, Tomita T, Kim MJ, Sasai H, Maeda S, Tanaka K. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *J Appl Physiol (1985)* 2009;106:5-11.
54. Lanes R, Soros A, Flores K, Gunczler P, Carrillo E, Bandel J. Endothelial function, carotid artery intima-media thickness, epicardial adipose tissue, and left ventricular mass and function in growth hormone-deficient adolescents: apparent effects of growth hormone treatment on these parameters. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005;90:3978-82.
55. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM et al. Quantification of epicardial and pericoronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008;197:896-903.
56. Dey D, Suzuki Y, Suzuki S et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT. *Investigative radiology* 2008;43:145-53.
57. Wang TD, Lee WJ, Shih FY et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis* 2010;213:279-87.
58. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *The international journal of cardiovascular imaging* 2002;18:539-42.
59. Wheeler GL, Shi R, Beck SR et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Investigative radiology* 2005;40:97-101.
60. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *European heart journal* 2009;30:850-6.
61. Greif M, Becker A, von Ziegler F et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2009;29:781-6.
62. Wang CP, Hsu HL, Hung WC et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical endocrinology* 2009;70:876-82.
63. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *The American journal of cardiology* 2008;102:380-5.

64. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez E, Fernandez AL, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2010;299:H202-9.
65. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4620-7.
66. Baker AR, Harte AL, Howell N et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-kappaB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:261-7.
67. Dutour A, Achard V, Sell H et al. Secretory type II phospholipase A2 is produced and secreted by epicardial adipose tissue and overexpressed in patients with coronary artery disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:963-7.
68. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP et al. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999;19:1284-90.
69. Menschikowski M, Rosner-Schiering A, Eckey R, Mueller E, Koch R, Jaross W. Expression of secretory group IIa phospholipase A(2) in relation to the presence of microbial agents, macrophage infiltrates, and transcripts of proinflammatory cytokines in human aortic tissues. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000;20:751-62.
70. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K et al. Circulating levels of secretory type II phospholipase A(2) predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:1280-4.
71. Rodriguez A, Fortuno A, Gomez-Ambrosi J, Zalba G, Diez J, Fruhbeck G. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 2007;148:324-31.
72. Baker AR, Silva NF, Quinn DW et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology* 2006;5:1.
73. Karastergiou K, Evans I, Ogston N et al. Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2010;30:1340-6.
74. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernandez E, Rubio J, Couso E, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Coronary artery disease is associated with higher epicardial retinol-binding protein 4 (RBP4) and lower glucose transporter (GLUT) 4 levels in epicardial and subcutaneous adipose tissue. *Clinical endocrinology* 2012;76:51-8.
75. Prati F, Arbustini E, Labellarte A et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *European heart journal* 2003;24:329-36.
76. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, Masuda S. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segment covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 1997;430:163-71.

77. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischaemia. *The Journal of pathology* 1998;185:4-9.
78. Litovsky S, Henderson J, Tallaj JA et al. Acute take-off of the right coronary artery with long intra-aortic wall course presenting as chronic coronary ostium occlusion in a patient with end-stage heart failure. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2006;25:740-2.
79. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *The American journal of cardiology* 1995;76:414-8.
80. Singh N, Singh H, Khanijoun HK, Iacobellis G. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue--a marker of visceral adiposity. *McGill journal of medicine : MJM : an international forum for the advancement of medical sciences by students* 2007;10:26-30.
81. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;285:2486-97.
82. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998;15:539-53.
83. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
84. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care* 2001;24:683-9.
85. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;288:2709-16.
86. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2002;34:616-21.
87. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *The international journal of biochemistry & cell biology* 2003;35:807-25.
88. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004;28:1357-64.
89. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD et al. Lipoprotein lipase is a gene for insulin resistance in Mexican Americans. *Diabetes* 2004;53:214-20.
90. Holzl B, Iglseder B, Sandhofer A et al. Insulin sensitivity is impaired in heterozygous carriers of lipoprotein lipase deficiency. *Diabetologia* 2002;45:378-84.
91. Ntambi JM, Miyazaki M. Recent insights into stearoyl-CoA desaturase-1. *Current opinion in lipidology* 2003;14:255-61.
92. Biddinger SB, Almind K, Miyazaki M, Kokkotou E, Ntambi JM, Kahn CR. Effects of diet and genetic background on sterol regulatory element-binding protein-1c,

- stearoyl-CoA desaturase 1, and the development of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005;54:1314-23.
93. Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2005;62:1784-803.
 94. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000;894:i-xii, 1-253.
 95. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;293:1868-74.
 96. Sundell J. Obesity and diabetes as risk factors for coronary artery disease: from the epidemiological aspect to the initial vascular mechanisms. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005;7:9-20.
 97. Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2010;20:481-90.
 98. Sironi AM, Petz R, De Marchi D et al. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012;29:622-7.
 99. Sironi AM, Pingitore A, Ghione S et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 2008;51:282-8.
 100. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:605-13.
 101. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R et al. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:4472-82.
 102. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004;44:127-33.
 103. Gaborit B, Kober F, Jacquier A et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:422-30.
 104. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008;47:51-8.
 105. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007;116:1170-5.
 106. Ferrannini E, Iozzo P. Is insulin resistance atherogenic? A review of the evidence. *Atherosclerosis Supplements* 2006;7:5-10.
 107. Kankaanpaa M, Lehto HR, Parkka JP et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91:4689-95.
 108. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:225-33.

109. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3020-4.
110. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2010;17:332-41.
111. Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, Karmazyn M. Rat heart is a site of leptin production and action. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2004;287:H2877-84.
112. Rajapurohitam V, Javadov S, Purdham DM, Kirshenbaum LA, Karmazyn M. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2006;41:265-74.
113. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-3.
114. Flier JS. Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:4242-5.
115. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81:3419-23.
116. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes* 1996;45:984-7.
117. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:2548-56.
118. Ostlund RE, Jr., Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996;81:3909-13.
119. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-61.
120. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *The Journal of clinical investigation* 1996;98:1277-82.
121. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.
122. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
123. Kaplan LM. Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001.
124. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
125. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.
126. Palanivel R, Eguchi M, Shuralyova I, Coe I, Sweeney G. Distinct effects of short- and long-term leptin treatment on glucose and fatty acid uptake and metabolism in HL-1 cardiomyocytes. *Metabolism: clinical and experimental* 2006;55:1067-75.
127. Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation tests in obese and normal children. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 1998;139:591-7.
128. Batra A, Pietsch J, Fedke I et al. Leptin-dependent toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes. *The American journal of pathology* 2007;170:1931-41.

129. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *Journal of leukocyte biology* 2000;68:437-46.
130. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
131. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *The Kobe journal of medical sciences* 2001;47:141-50.
132. Vecchione C, Maffei A, Colella S et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes* 2002;51:168-73.
133. Korda M, Kubant R, Patton S, Malinski T. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2008;295:H1514-21.
134. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circulation research* 2002;90:711-8.
135. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *The Journal of clinical investigation* 1997;100:270-8.
136. Parhami F, Tintut Y, Ballard A, Fogelman AM, Demer LL. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circulation research* 2001;88:954-60.
137. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *The Journal of clinical investigation* 2001;108:1533-40.
138. O'Rourke L, Gronning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin. *The Journal of biological chemistry* 2002;277:42557-62.
139. Dellas C, Schafer K, Rohm I et al. Absence of leptin resistance in platelets from morbidly obese individuals may contribute to the increased thrombosis risk in obesity. *Thrombosis and haemostasis* 2008;100:1123-9.
140. Jun JY, Ma Z, Pyla R, Segar L. Leptin treatment inhibits the progression of atherosclerosis by attenuating hypercholesterolemia in type 1 diabetic *Ins2(+)/Akita*:*apoE(-/-)* mice. *Atherosclerosis* 2012;225:341-7.
141. Soderberg S, Stegmayr B, Ahlbeck-Glader C, Slunga-Birgander L, Ahren B, Olsson T. High leptin levels are associated with stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:63-9.
142. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007;38:2329-36.
143. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-8.
144. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of internal medicine* 1999;130:671-80.
145. Bhalla V, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Butler J. Serum resistin: physiology, pathophysiology and implications for heart failure. *Biomarkers in medicine* 2010;4:445-52.
146. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789-95.
147. Ding Q, Chai H, Mahmood N, Tsao J, Mochly-Rosen D, Zhou W. Matrix metalloproteinases modulated by protein kinase Cepsilon mediate resistin-induced

- migration of human coronary artery smooth muscle cells. *Journal of vascular surgery* 2011;53:1044-51.
148. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology* 2012;165:622-32.
 149. Costandi J, Melone M, Zhao A, Rashid S. Human resistin stimulates hepatic overproduction of atherogenic ApoB-containing lipoprotein particles by enhancing ApoB stability and impairing intracellular insulin signaling. *Circulation research* 2011;108:727-42.
 150. Hussain S, Bibi S, Javed Q. Heritability of genetic variants of resistin gene in patients with coronary artery disease: a family-based study. *Clinical biochemistry* 2011;44:618-22.
 151. Korah TE, Ibrahim HH, Badr EA, ElShafie MK. Serum resistin in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Postgraduate medical journal* 2011;87:463-7.
 152. Krysiak R, Sierant M, Marek B, Okopien B. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Endokrynologia Polska* 2010;61:683-90.
 153. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:379-80.
 154. Wang H, Chen DY, Cao J, He ZY, Zhu BP, Long M. High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences* 2009;24:161-6.
 155. Hu WL, Qiao SB, Hou Q, Yuan JS. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:871-5.
 156. Krecki R, Krzeminska-Pakula M, Peruga JZ et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2011;17:CR26-32.
 157. Sheng CH, Di J, Jin Y et al. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008;33:135-43.
 158. Tsiotra PC, Tsigos C, Anastasiou E et al. Peripheral mononuclear cell resistin mRNA expression is increased in type 2 diabetic women. *Mediators of inflammation* 2008;2008:892864.
 159. Gharibeh MY, Al Tawallbeh GM, Abboud MM, Radaideh A, Alhader AA, Khabour OF. Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes & metabolism* 2010;36:443-9.
 160. Sicari R, Sironi AM, Petz R et al. Pericardial rather than epicardial fat is a cardiometabolic risk marker: an MRI vs echo study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2011;24:1156-62.
 161. Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *International journal of cardiology* 2013;165:308-13.

162. Fernandez Munoz MJ, Basurto Acevedo L, Cordova Perez N et al. Epicardial Adipose Tissue Is Associated With Visceral Fat, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance in Menopausal Women. *Revista espanola de cardiologia* 2014.
163. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation* 1997;27:484-90.
164. Leyva F, Anker SD, Godsland IF et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *European heart journal* 1998;19:1814-22.
165. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Frontiers in neuroscience* 2013;7:51.
166. Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *The Journal of endocrinology* 2004;181:1-10.
167. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2003;5:33-40.
168. Soderberg S, Ahren B, Jansson JH et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *Journal of internal medicine* 1999;246:409-18.
169. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
170. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2181-5.
171. Iacobellis G, Diaz S, Mendez A, Goldberg R. Increased epicardial fat and plasma leptin in type 1 diabetes independently of obesity. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2013.