



T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**AKUT KORONER SENDROM NEDENİYLE PERKÜTAN
KORONER GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE EPİKARDİYAL YAĞ
KALINLIĞI İLE KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hüseyin DURAK

RİZE 2019

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROM NEDENİYLE PERKÜTAN
KORONER GİRİŞİM YAPILAN HASTALARDA
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE EPİKARDİYAL YAĞ
KALINLIĞI İLE KONTRAST MADDE NEFROPATİSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Hüseyin DURAK
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Turan ERDOĞAN

RİZE 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan, ışığından her zaman faydalanacağım, tez danışmanım ve Kardiyoloji Kliniği sorumlusu Doç. Dr. Turan ERDOĞAN'a, yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. M. Emre DURAKOĞLUGİL'e, RTEÜ Kardiyoloji ABD Başkanımız ve Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU'na, kliniğimizin diğer öğretim üyeleri Doç. Dr. Yüksel ÇİÇEK'e, Doç. Dr. Mustafa ÇETİN'e, Dr. Öğretim Görevlisi Hakan DUMAN'a, Dr. Öğretim Görevlisi Nadir EMLEK'e, Dr. Öğretim Görevlisi Elif Ergül'e,

Berberliğimizin bir aile sıcaklığını aratmadığı, muhabbet ve samimiyetlerini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Oğuzhan BODUR'a, Dr. Mustafa USTA'ya, Dr. Ece HASTAŞ USTA'ya, Dr. Muhammet ERGÜL'e, Dr. Muhammet ÖZTÜRK'e, Dr. Gökhan BARUTÇU'ya,

Her yönden desteklerini her zaman hissettiğim kliniğimizin uzman hekimlerine,

Mevcut çalışma şartlarında güzel bir ekip olmayı sağladığımız ve bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen hemşire, teknisyen ve hastane personellerimize,

Bana her koşulda destek olan, zorlu engelleri birlikte aştığımız, bir an olsun desteğini esirgemeyen sevgili eşim Türk Dili ve Edebiyatı Öğretmeni Ayşegül DURAK'a ve varlığı ile hayatıma anlam katan kızım Öykü DURAK'a,

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim annem, babam, ablama

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü borç bilirim.

Dr. Hüseyin DURAK

RİZE 2019

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE METOD	29
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	50

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle koroner anjiyografi (KAG) ve perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda gelişen kontrast madde nefropatisi (KMN) ile biyokimyasal parametreler ve epikardiyal yağ kalınlığı (EYK) arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmada 01/02/2017 ve 01/09/2017 tarihleri arasında AKS nedeniyle PKG yapılmış olan hastalar geriye dönük kesitsel olarak incelendi. Toplam 302 hasta çalışmaya alındı. EYK, diğer ekokardiyografik parametreler ve biyokimyasal parametreler ile KMN arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastalardan 61'inde KMN geliştiği (yaş: 67.8 ± 12.8) ve 241'inde KMN gelişmediği (yaş: 61.5 ± 10.9) görüldü. EYK, yaş, hipertansiyon, aort sklerozu, ürik asit, HbA1c, fibrinojen, diyabet, insülin kullanımı, sigara içiciliği, mitral anülüs kalsifikasyonu, Mehran skoru ve başvuruda kreatinin (eGFR) düzeylerinin KMN ile ilişkili oldukları saptandı. Aort sklerozu, ürik asit ve HbA1c; KMN gelişimini bağımsız olarak ön gördürüyordu.

Sonuç: AKS nedeniyle PKG yapılan hastalarda, EYK ile KMN gelişme riskindeki artış ilişkili bulundu. Aort sklerozu, ürik asit ve HbA1c; KMN gelişmesi açısından bağımsız risk faktörleri olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, epikardiyal yağ dokusu, kontrast madde nefropatisi

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate whether there is a relationship between contrast induced nephropathy (CIN) and epicardial adipose tissue (EAT) in addition to biochemical parameters in patients undergoing coronary angiography (CAG) and percutaneous coronary intervention (PCI) due to acute coronary syndrome (ACS).

Methods: Patients who underwent PCI due to ACS between 01/02/2017 and 01/09/2017 were also examined cross-sectional and retrospectively. A total of 302 patients were included in the study. A possible relationship between CIN with EAT, other echocardiographic parameters and biochemical parameters was evaluated by statistical analysis.

Results: 61 of the patients developed CIN (age: 67.8 ± 12.8 years) and 241 of them did not develop CIN (age: 61.5 ± 10.9). EAT, age, hypertension, aortic sclerosis, HbA1c, uric acid, fibrinogen, DM, insulin use, smoking, Mehran score, mitral annular calcification and creatinine levels on admission were found to be related to CIN. Aortic sclerosis, uric acid and HbA1c were independent predictor of the development of CIN.

Conclusions: In patients who underwent PCI due to ACS, an increase in the amount of EAT was associated with the risk of developing CIN. Aortic sclerosis, uric acid and HbA1c were independent risk factors for CIN.

Keywords: Acute coronary syndrome, epicardial adipose tissue, contrast induced nephropathy.

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Vasküler hasarın nedenleri.....	5
Tablo 2. Koroner anjiyografi göreceli kontrendikasyonları.....	11
Tablo 3. Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken tanılar.....	12
Tablo 4. Kalbin etrafındaki yağ bölümlerinin terminolojisi.....	14
Tablo 5. Epikardiyal yağ dokusunda bulunan mediyatörler ve özellikleri.....	18
Tablo 6. EYK ile ilişkili patolojik durumlara ait çalışmalar.....	22
Tablo 7. KMN ile ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli risk faktörleri.....	24
Tablo 8. Sık kullanılan kontrast maddelerin özellikleri.....	26
Tablo 9. KMN gelişmesini önlemek için yapılabilecek koruma uygulamaları....	28
Tablo 10. Çalışma popülasyonunun özellikleri.....	35
Tablo 11. Korelasyon analizi sonuçları.....	39
Tablo 12. KMN tahmini için lojistik regresyon analizi sonuçları.....	41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Epikardiyal yağ dokusunun mikroskopik görünümü.....	15
Şekil 2. Epikardiyal yağın makroskopik görünümü.....	16
Şekil 3. 2D EKO ile parasternal uzun aks görüntüde EYD.....	20
Şekil 4. 2D EKO ile parasternal uzun aks görüntüde EYK'nın ölçümü	21
Şekil 5. 2D EKO ile parasternal kısa eksen görüntüde EYK ölçümü	21
Şekil 6. Mehran risk skorlaması.....	25

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC/AHA:	Amerikan Kardiyoloji Birliği/Amerikan Kalp Cemiyeti
AF:	Atriyal fibrilasyon
AKÖ:	Ani kardiyak ölüm
AVS:	Aort kapak sklerozu
BKI:	Beden kitle indeksi
CRP:	C reaktif protein
DZ:	Deselerasyon zamanı
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Birliği
EYD:	Epikardiyal yağ doku
EYK:	Epikardiyal yağ kalınlığı
IVS:	İnterventriküler septum
KABG:	Koroner arter bypass greftleme
KAG:	Koroner anjiyografi
KMN:	Kontrast madde nefropatisi
KY:	Kalp yetmezliği
LA:	Sol atriyum
ME:	Miyokart Enfarktüsü
MMP:	Matriks metalloproteaz
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NSTEMI:	Israrcı ST segment elevasyonu olmayan miyokart enfarktüsü

NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
PKG:	Perkütan koroner girişim
PV:	Pulmoner ven
PW:	Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
SoDB:	Sol dal bloğu
STEMI:	ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü
SV:	Sol ventrikül
SVDC:	Sol ventrikül diyastolik çap
SVSC:	Sol ventrikül sistolik çap
TÖE:	Transözefageal ekokardiyografi
TTE:	Transtorasik ekokardiyografi
UA:	Kararsız anjina
2D	İki boyutlu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom Kuzey Amerika ve Avrupa'da en çok ölüme neden olan hastalıktır. ABD'de yılda 785.000 kişi yeni miyokart enfarktüsü geçirmekte ve 470.000 kişi rekürren miyokart enfarktüsü geçirmektedir (1). Ülkemizde Türk Erişkinlerde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri dikkate alınarak yayınlanan Türkiye Kalp Raporu-2000'e göre; iki milyona yakın koroner kalp hastası olduğu, her yıl 200.000'e yakın yeni akut koroner sendrom yaşandığı, ve her yıl 130.000 kişinin koroner kalp hastalığı nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (2, 3).

Göğüs ağrısı, Akut koroner sendromlarından şüphelenilen hastalarda (AKS) tanı ve tedavi basamaklarını başlatan başlıca semptomdur. Elektrokardiyografiye (EKG) göre ST yükselmeli miyokart enfarktüsü ile ST yükselmesi görülmeyen diğer akut koroner sendromların ayırt edilmesi çok önemlidir (4).

Bu bilgiler ışığında, akut koroner sendrom farklı sunumlar ile karşımıza çıkabilir. Bunlar kararsız anjina (UA), akut ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI), akut ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) veya ani kardiyak ölüm (AKÖ)'dür (5).

Koroner anjiyoplasti, olarak da bilinen perkütan koroner girişim (PKG), akut koroner sendromların tamamında obstrüktif koroner arter hastalığının tedavisi için cerrahi olmayan bir tekniktir (6).

Hastane kaynaklı böbrek yetersizliğinin üçüncü en sık nedeni KMN'dir (7-9). KMN gelişen hastalarda morbidite ve mortalitenin arttığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (7, 10, 11). KMN genellikle kontrast madde uygulaması sonrası 1-2 gün içerisinde ortaya çıkar ve 10-14 gün içerisinde başlangıç seviyesine geri döner (12).

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), epikart ve visseral perikart arasında yer alan kahverengi yağ dokusudur (13). EYD'nin koroner arter hastalığı, karotis arter

hastalığı, endotelyal disfonksiyon, hipertansiyon, proteinüri, metabolik sendrom, atriyal fibrilasyon, sistemik insülin direnci, inflamasyon, uyku apne sendromu gibi bir çok hastalık veya durum ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (14-25). EYK ile ilişkisi gösterilen bu hastalık veya durumlardan önemli bir kısmının böbrek fonksiyonları ile yakın ilişkisi bulunmaktadır (10, 26, 27).

Çalışmamızda akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda, transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile ölçülmüş epikardiyal yağ dokusu kalınlığının (EYK), kontrast madde nefropatisi (KMN) gelişmesi ile anlamlı bir ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Koroner Sendrom

2.1.1 Akut Koroner Sendrom Tanımı, sınıflaması ve Patofizyolojisi

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımındaki akut bozulma nedeniyle, koroner arterin suladığı miyokart bölgesinde iskemi ve kardiyomiyosit nekrozu oluşmasına denir (28).

Akut koroner sendromların başvuru semptomu çoğu zaman göğüs ağrısıdır. EKG'ye göre ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom (NSTEMI) ile ST segment yükselmeli akut koroner sendrom (STEMI) ayırt edilmelidir.

STEMI, akut göğüs ağrısı ile başvuran ve 20 dakikadan uzun süre (persistan) ST segment yükselmesi devam eden hastaları tanımlar. Genellikle bir koroner arterin tam tıkanması sonucu oluşur. Tedavisi, yapılabilen en erken zamanda primer koroner anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile reperfüzyondur.

NSTEMI, akut göğüs ağrısı olan ancak persistan ST segment yükselmesi olmayan hastalardan oluşur. Bu hastaların EKG'lerinde geçici ST segment yükselmesi, geçici veya persistan ST segment çökmesi, T dalga düzleşmesi, T dalga negatifliği, T dalga psödonormalleşmesi görülebileceği gibi EKG tamamen normal de bulunabilir (4). Bu hastalarda kardiyak troponin yükselmesi, NSTEMI ile kararsız anjina pectoris ayırımını sağlar.

Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı' na göre akut miyokart enfarktüsü (ME), akut miyokart iskemisi oluşturabilecek klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtları varsa kullanılır. Buna göre aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması ME tanısı için yeterlidir;

1. Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile aynı zamanda, biyobelirteç düzeylerinde [tercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- a. İskemi belirtileri,
 - b. Yeni veya yeni olduğu düşünölen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değışiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB),
 - c. EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi,
 - d. Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntöleme ile kanıtlanması,
 - e. Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombus belirlenmesi.
2. Kardiyak biyobelirteçler ölçölemeden veya biyobelirteç değeri yükseksemeden gerçekteşen, miyokart iskemisini düşöndüren belirtiler ve yeni olduğu düşünölen EKG değışiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölüm.
 3. Perkütan koroner girişimle (PKG) ilişkili ME, bazal kTn seviyesi normal (≤ 99 . persantil ÜRS) olan hastalarda kTn değeri $> 5 \times 99$. persantil ÜRS' ye yükselmesi veya bazal değeri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kTn değeri $> \%20$ artış olarak tanımlanır. Ayrıca, miyokart iskemisi düşöndüren belirtiler veya yeni iskemik EKG değışiklikleri veya işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular, veya yeni canlı miyokart kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntöleme kanıtları gerekmektedir.
 4. Stent trombozu ile ilişkili ME, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değeri > 99 . persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokart iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside stent trombozunun tespiti olarak tanımlanır.
 5. Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili ME, bazal kTn değeri normal (≤ 99 . persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin $> 10 \times 99$. persantil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak, yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya anjiyografik olarak belirlenen yeni greft veya yeni

doğal koroner arter tıkanıklığı, veya yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir (29).

AKS, temel olarak ateroskleroz zemininde gelişir. Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin intimasında başlar ve zaman içerisinde lümenin tıkanmasına kadar uzanan kronik ve ilerleyici bir durumdur (30).

Tablo 1 Vasküler Hasarın Nedenleri (31)

<p>Metabolik</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiperlipidemi• Hiperglisemi• Hiperhomosisteinemi <p>Fiziksel</p> <ul style="list-style-type: none">• ‘Shear’ stres (hipertansiyon)• Laminar akıma kıyasla laminar olmayan akış (örn. Bifurkasyonlar) <p>Çevresel</p> <ul style="list-style-type: none">• Sigara dumanı <p>Enfeksiyöz</p> <ul style="list-style-type: none">• Klamidya• Herpes simpleks virüs• Sitomegalovirüs

Damar duvarı hasarı; endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, lökositler ve trombositler arasındaki etkileşim silsilesini kapsayan karmaşık ve hala tüm yönleriyle anlaşılammış bir inflamatuvar yanıt başlatır. Aterosklerozun patogeneğinde; inflamasyonun temel rolü, kan dolaşımındaki inflamasyon belirteçleri (örn. Fibrinojen, c-reaktif protein, serum amiloid protein, myeloperoksidaz gibi) ve takip eden koroner olay riski arasındaki ilişki bir çok çalışmada gösterilmiştir (32, 33). Aterojenik uyarılara maruz kalan arterde ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intima tabakasında serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyeleri yükseldiğinde çok miktarda LDL partikülü

endotelden geçerek intimaya girer ve burada birikir. Aterosklerotik lezyonun oluşumundaki temel olay , lipoproteinlerin intima içinde birikmesidir. Bu bölgede mikrovasküler ağ yetersiz olduğu için lipoprotein partiküllerinin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. İntimadaki proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri yakalanır ve buldukları yerde uzun süre tutulur. Proteoglikanlara bağlı lipoprotein partikülleri yaşlanma ve hiperglisemi gibi koşullar altında oksidasyon, glikasyon veya diğer kimyasal modifikasyonlar sonucunda erken ateroskleroza başlatır (34-36). Risk faktörlerine maruz kalmak damar endoteline zarar verir ve endotel disfonksiyonu oluşur. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreci başlatan temel mekanizmadır. Endotel hasarını lipid birikimi, trombosit ve lökosit adezyonu izlemektedir. Hasara uğramış endotel üzerine adheze olan hücreler inflamatuvar bir süreç başlatarak endotel hasarını daha da arttırır. Bu süreç içerisinde hasarlı endotel hücreleri aktive olarak adezyon molekülleri ekspres ederler, etrafa sitokinler, kemokinler ve endotel kaynaklı büyüme faktörleri salarak düz kas hücrelerinde proliferasyona, inflamatuvar yanıtın artışına neden olurlar (37). Disfonksiyonel endotelde nitrik oksit sentezi azalır ve bol miktarda endotelin-1 üretilir. Bu durum vasküler homeostazı bozar, bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve bazı lokal aktif ürünler nedeniyle trombojeniteyi arttırır (36, 38, 39). Endotel hasarı sonrası inflamatuvar hücrelerden özellikle monositler, endotel adezyon moleküllerine bağlanarak subendotelyal alana göç ederler ve dokuya geçtiklerinde makrofaj adını alırlar. Makrofajlar, arter duvarından penetre olan okside LDL'yi fagosit eder ve böylece köpük hücrelerine dönüşürler. Aktive makrofajlar, monosit kemoatraktan proteini-1, tümör nekrozis faktör- α ve interlökinler gibi bir takım sitokinleri salgılar ve bu da daha fazla makrofajın ve vasküler düz kas hücrelerinin toplanmasına neden olur. Makrofajlar aynı zamanda ekstraselüler matriks parçalanması ve plak hasarına neden olacak matriks metalloproteinazlar gibi bir takım enzimleri sentezler (40).

Düz kas hücreleri ve makrofajlar arasındaki oran plak dayanıklılığı ve plak rüptürünün oluşumunda önemli rol oynar. Plak rüptürü AKS ile sonuçlanabileceği gibi, çoğunlukla klinik olarak sessiz de kalabilir (36, 41).

AKS'lerin üçte ikisi, öncesinde hemodinamik olarak anlamsız ancak hassas (yırtılmaya karşı dayanıksız) bir aterosklerotik plağın yırtılmasından kaynaklanır (4, 42). Bu durum yırtılan plağın üzerinde platelet aktivasyonu ve agregasyonunu ve sonuç olarak akut trombozu ve koroner arterde vazokonstriksiyonu tetikleyerek, koroner kan akımında ani bir azalma veya kesilmeye neden olur (43, 44). Aktive plateletler inflamatuvar ve mitojenik maddeler salgırlar. Bu maddeler endotel dokunun kemotaktik, adeziv, proteolitik özelliklerini değiştirir. Sağlıklı vasküler endotel, platelet aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eden nitrik oksit ve prostasiklin salgırlar. Vasküler hasar sonrası bu mekanizmalar sayesinde trombosit aktivasyonu sınırlandırılır (44). Bu hipotez, plak bozulmalarının küçük bir bölümünde semptomların oluşmasına karşın, neden kalan büyük kısmının ise semptom olmadan iyileştiğini açıklayabilir (45). Özellikle hiperreaktif vasküler düz kas hücreleri üzerinde etkili olan vazokonstriktör uyarılar nedeniyle normal veya aterosklerotik koroner arterlerin fokal veya diffüz spazmı da AKS'ye neden olabilir (4).

Hassas aterosklerotik plaklar; büyük bir lipit havuzu, çok sayıda inflamatuvar hücre ve ince bir fibröz kapsül içerir. Plak bozulmasında -akut inflamatuvar süreci başlatan uyarının anlaşılması zor olsa da- enflamasyon anahtar rol oynamaktadır. AKS nadir olarak arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi farklı nedenlerle de ortaya çıkabilir (46).

2.1.2 Klinik Prezantasyon

Koroner arter obstrüksiyonunun ciddiyeti ve süresi, etkilenen miyokardın büyüklüğü, oksijen ihtiyacı ve kalbin geri kalanının kompanse etme yeteneği, hastanın klinik prezantasyonunun ve prognozunun önemli belirleyicileridir. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara içiciliği, DM, obezite ve düşük seyreden yüksek dansiteli lipoprotein seviyesi, sedanter yaşam tarzı gibi değiştirilebilen ve cinsiyet, yaş, erken menapoz, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler (47), ayrıca günümüzde KAH'a yol açtığı bilinen sol ventrikül hipertrofisi, infeksiyöz ajanlar, oksidatif stres, artmış fibrinojen,

trigliserid yüksekliği, bazal seviyeye göre yükselmiş inflamasyon belirteçleri, yüksek homosistein, lipoprotein a seviyeleri, renal yetersizlik, metabolik sendrom, akut koroner sendrom risk faktörleri olarak sayılabilir (36). Risk faktörlerinin bulunuşu AKS tanısını destekler.

Anjina, oksijen ihtiyacının artması sonucu ortaya çıkan miyokart iskemisinin bir semptomudur. Genellikle miyokardın oksijen ihtiyacını arttıran aktiviteler veya koşullar nedeni ile göğüste baskı, ağırlık hissi olarak tanımlanır (4, 48). Anjina bazen hazımsızlık, endişe hissi olarak kendini gösterebilir ve tanınması zorlaşabilir. Bununla birlikte, hastaların tamamında göğüs ağrısı olmayabilir. Sadece boyun, çene, kulak, kol veya epigastrik ağrı ile kendini gösterebilir. Bazı hastalar, özellikle kronik böbrek hastaları, demans hastaları, yaşlı hastalar veya diyabet hastası olanlar; göğüs ağrısı olmadan, sadece aralıklı nefes darlığı, şiddetli halsizlik, terleme, bulantı veya kusma şikayetleriyle başvururlar. Ek olarak, kadınlarda da tipik semptomlar olmaksızın AKS olayları daha yaygın görülebilir (48, 49).

Hasta şikayetleri:

Çarpıntı,

Efor dispnesi,

Sempatik deşarj nedeniyle terleme,

Vagal uyarı nedeniyle bulantı,

Düşük egzersiz toleransı,

İstirahatte uzun süreli göğüs ağrısı (>20 dk), sternum arkasında, prekordiyum boyunca basınç, baskı, ezilme, sıkışma veya yanma hissi ile birlikte bazen boyun, omuz, çene, sırt, üst batin ya da kola yayılan ağrı,

Yeni başlangıçlı anjina (CCS [Kanada Kardiyovasküler Derneği] sınıf II veya III),

Daha önce kararlı durumda olan anjının yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III anjina (şiddeti giderek artan anjina) şiddetine ulaşması,

Miyokart enfarktüsü sonrası anjina olarak özetlenebilir (50-52).

2.1.3 Fizik Muayene

Fizik muayene genellikle normaldir. Fiziksel bulgular tamamen normal olabileceği gibi aşağıdaki bulgulardan biri veya birkaçı görülebilir.

- Hipotansiyon - Miyokardiyal iskemi, enfarktüs veya akut kapak disfonksiyonuna bağlı ventriküler disfonksiyonu gösterir.
- Hipertansiyon – Anjina, anksiyete, ekzojen semptomimetik stimülasyona bağlı artmış katekolamin düzeylerine bağlı oluşur.
- Terleme
- Pulmoner ödem ve diğer sol kalp yetmezliği belirtileri
- Ekstrakardiyak vasküler hastalık
- Jugüler venöz dolgunluk
- Ek olarak, üçüncü kalp sesi (S3) duyulabilir ve sıklıkla dördüncü kalp sesi (S4) de duyulabilir. S4 özellikle inferiyor iskemisi olan hastalarda yaygındır ve iskemiye sekonder mitral yetersizliği olanlarda veya sistolik üfürümlü hastalarda duyulabilir.
- Sol ventrikül (SV) çıkış yolunun dinamik obstrüksiyonuna bağlı bir sistolik üfürüm de oluşabilir. Bazal sol ventrikül miyokardının hiperdinamik hareketinden kaynaklanır ve apikal infarktli hastalarda duyulabilir.
- Yeni başlayan bir üfürüm papiller kas disfonksiyonunu yansıtabilir. Pulmoner muayenede rallerin duyulması, SV disfonksiyonu veya mitral yetersizliği düşündürülebilir (53, 54).

2.1.4 Tanı

EKG

AKS düşünölen hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurdan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve kardiyolog tarafından hemen yorumlanmalıdır (55). NSTEMI'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST segment çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değışiklikleri şeklindedir (56, 57). Israrcı ST-yükselmesi (> 20 dk) ise STEMI'yi düşöndürür (58). ST-segment ve T-dalga değışiklikleri KAH ile ilişkili olsa da bu bulguların alternatif nedenleri sol ventriköl anevrizması, perikardit, Prinzmetal anjina, erken repolarizasyon, Wolff-Parkinson-White sendromu ve ilaç tedavisi (örn., Trisiklik antidepresanlar, fenotiyazinler gibi) olabilir.

Diğer Tanı Yöntemleri ve Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığı tanısında kullanılmakta olan birçok non-invaziv test vardır. Bunlar arasında; myokart perfüzyon sintigrafisi, egzersiz stres testi, stres EKO sayılabilir. Son yıllarda bu testlerin yanı sıra, karotis intima media kalınlığı, epikardiyal yağ doku kalınlığı gibi yöntemler de koroner arter hastalığı ön gördürücölüğü yönüyle araştırılmaktadır. Koroner anjiyografi; koroner arter hastalığı tanısında altın standart yöntemdir. Endikasyonları, yararları ve riskleri göz önünde bulundurularak, deneyimli uzman hekimler tarafından yapılması gereken bir işlemdir. Morbid obezite, ileri yaş, kadın cinsiyet, diyabet, periferik arter hastalığı, sol ventriköl fonksiyonunun kötü olması, kullanılan kontrast ajanın cinsi ve miktarı, girişim yeri gibi faktörler komplikasyon oranlarını etkileyebilmektedir. Koroner anjiyografinin en sık karşılaşılan komplikasyonu, %2-5 lik görölme oranı ile kateter giriş yeri komplikasyonudur. Tanısının zor olması nedeniyle retroperitoneal kanama özellikle tehlikeli olabilir (1). Koroner anjiyografi sırasında antikoagöl alan hastalarda vasküler komplikasyon riski artar (59). Ölüm, ME veya kalıcı hasara neden olan serebrovasküler olaylar gibi ciddi komplikasyonlar, %0.1-0.2 oranlarında görölmektedir. Miyokart enfarktüsü

genellikle altta yatan ciddi patoloji nedeniyle katetere bağlı osteyal hasar oluşmasına veya embolizasyon riski olan kararsız plakların varlığına bağlı gelişir. İnme; kılıftaki veya kateterdeki trombüslere, iliyak damarlar veya aorttaki plakların, aort kapağındaki kalsifik plakların veya sol ventrikül duvarındaki trombüslerin yerlerinden ayrılmasına bağlı olarak gelişir. Koroner anjiyografi ile ilişkili ölüm; inme, doğrudan ME veya kalp ve damar perforasyonu sonucu gelişebileceği gibi kanama, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi görece minör komplikasyonlar sonucu, hastanede yatışı uzatan geç komplikasyonlar nedeniyle de gözlenebilir. İşlem öncesi ve sonrasında vazovagal reaksiyonlara bağlı bradikardi ve hipotansiyon, majör aritmiler (VF, VT, supraventriküler aritmiler) ve kontrast maddeye karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilecek diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir (60).

Tablo 2 Koroner anjiyografi göreceli kontrendikasyonları (61)

Böbrek yetmezliği
Kanama diyatezi veya aktif kanama
Ateş veya aktif infeksiyon
Aort kapak vejetasyonu
Anemi
Ciddi kontrast alerjisi
Metabolik anormallikler: hiperkalemi, hipokalemi
Digoksin toksisitesi
Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
Dekompanse kalp yetersizliği
Tedavi edilmemiş yüksek dereceli kalp bloğu
Kontrol altına alınamayan taşikardi.

Sonuç olarak koroner anjiyografi önemli bir kardiyolojik tanı yöntemi olup lezyonun yerini, ciddiyetini ve ateroskleroz yaygınlığını belirlemede altın standart yöntemdir (59).

Ayırıcı Tanı

Tablo 3 Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken tanımlar tabloda özetlenmiştir.

Kardiyovasküler	Pulmoner
Aort diseksiyonu	Pnömoni
Miyokardit	Pulmoner emboli
Perikardit	Pnömotoraks
Hipertrofik kardiyomiyopati	Plörezi
Stres kardiyomiyopatisi	
Aort darlığı	
Göğüs duvarı /kas-iskelet sistemi	Gastrointestinal
Servikal disk hastalıkları	Kolesistit
Kostokondrit	Peptik ülser
Herpes Zoster	Reflü hastalığı
Nöropatik ağrı	Özafageal spazm
Kosta kırığı	Boerhave Sendromu
Psikiyatrik	
Depresyon	
Anksiyete	
Somatizasyon	

2.2.1. Epikardiyal Yağ Dokusu

Obezite dünya çapında endişe verici biçimde artmakta ve dünya nüfusunun üçte birini etkilemektedir (62). Yağ dokusu metabolik özellikleri ve termoregülasyondaki rolü ile vücuttaki önemli dokular arasındadır. 70 kilogramlık bir erkeğin vücut ağırlığının yaklaşık %21'i yağ dokusundan oluşmakta ve bu oran kadınlarda, yaşlılarda ve obezlerde artmaktadır (63, 64). Yağ dokusu bulunduğu yere göre visseral ve subkutan olmak üzere 2'ye; içeriğindeki adipositlerin tipine göre ise kahverengi, bej ve beyaz olmak üzere 3'e ayrılır (62, 65). Kahverengi yağ dokusunun asıl görevi vücut sıcaklığını korumaktır. Kahverengi yağ dokusu; morfolojik olarak çok miktarda küçük (multiloküler) sitoplazmik lipit damlacıkları, merkezi bir çekirdek ve çok sayıda mitokondri içermesiyle de beyaz yağ dokudan farklıdır (62, 66). Oksidatif fosforilasyon ve ısı üretimini sağlar. Isı üretimi temel olarak UCP-1 aktivitesine dayanır (67). Bej yağ dokusu çeşitli mediyatörler aracılığıyla beyaz yağ dokusunda ısı oluşturan hücrelerden meydana gelir (65). Yağ dokusunun büyük kısmını beyaz yağ dokusu oluşturur. Beyaz yağ dokusu cilt altı dokuda bulunur, soğuk ve sıcaktan korunmada etkilidir. Beyaz yağ dokusu iç organların çevresinde bulunmakta ve organları mekanik travmalardan korumaktadır. Özellikle vücutta serbest yağ asitlerinin deposu olarak işlev görmektedir (68).

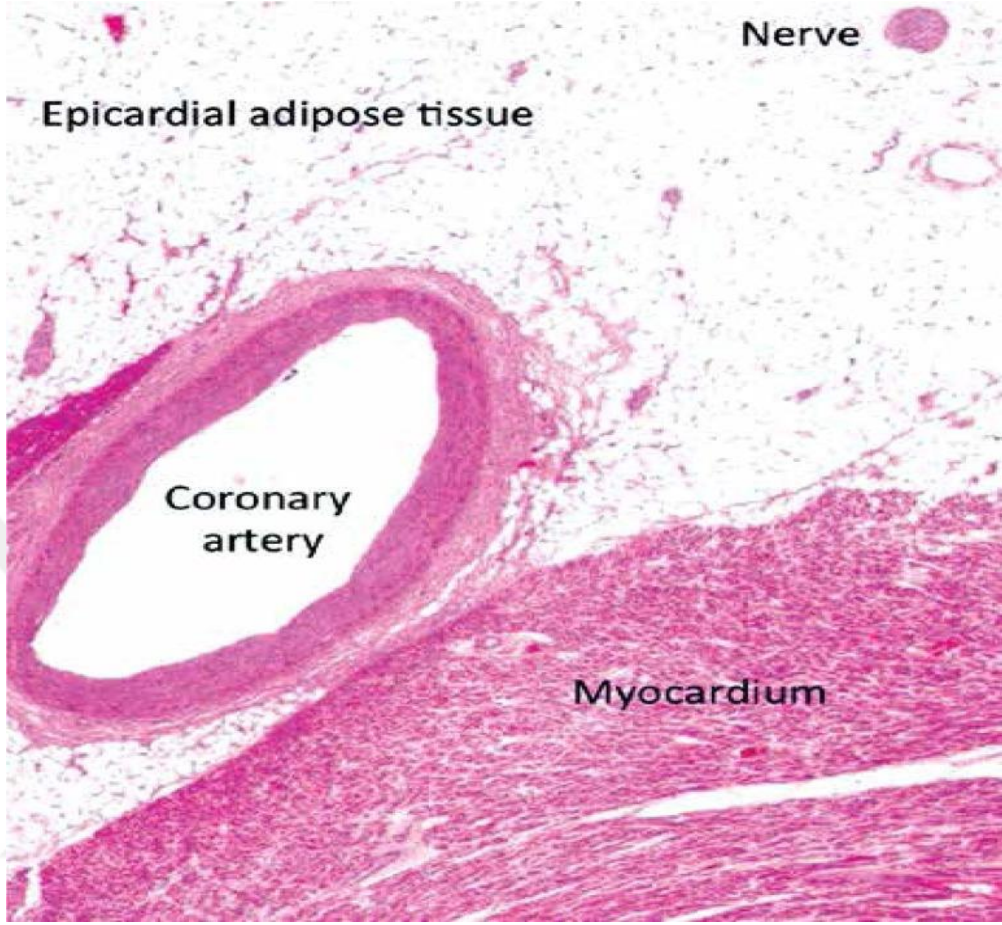
Yağ dokusu, bölgesel olarak intratorasik, abdominal ve pelvik yağ dokusu şeklinde sınıflandırılmaktadır. İntratorasik yağ dokusu da intraperikardiyal ve ekstraparikardiyal olarak 2'ye ayrılmaktadır (63). Bulunduğu yere göre ise subkutan ve visseral olarak sınıflandırılır. Niteliksel özelliklerinin bezer olmasına rağmen, subkutan ve visseral yağ depolarının farklı niceliksel karakteristiklere sahip oldukları kabul edilmektedir (69, 70). Klinik araştırmalar büyük oranda intra-abdominal visseral yağın önemine odaklansa da ekstra-abdominal visseral yağ depoları da mediastinal ve epikardiyal yağ dahil olmak üzere araştırılmıştır (71).

Tablo 4 Kalbin etrafındaki yağ bölümlerinin terminolojisi (72)

Visseral yağ	Visseral organlar etrafındaki yağ doku
Epikardiyal yağ	Miyokardiyal yüzey ile perikardın visseral tabakası arasındaki visseral yağ dokusu
Perikardiyal yağ	İki perikardiyal tabaka (visseral ve paryetal perikardiyum) ile paryetal perikardın dış yüzeyindeki yağ deposu
Parakardiyal yağ	Paryetal perikardın dışındaki yağ birikintileri (ekstra-perikardiyal torasik yağ)
Perivasküler (perikoronar) yağ	Konumundan bağımsız olarak koroner arterlerin etrafındaki adipoz doku
Ektopik yağ	Adipoz olmayan dokularda (miyokardiyum, karaciğer, pankreas, vb.) lipid (trigliserit) birikimleri

Epikardiyal yağ dokusu, miyokart ve visseral perikart arasında bulunan kahverengi, visseral yağ dokusudur. Epikardiyal yağ miktarı arttıkça ventriküller arasındaki alanı kademeli olarak doldurur. EYD koroner arterlerin yan dalları ile beslenir. EYD ile miyokart arasında, iskelet kasından farklı olarak fasya benzeri başka bir doku bulunmamaktadır (13).

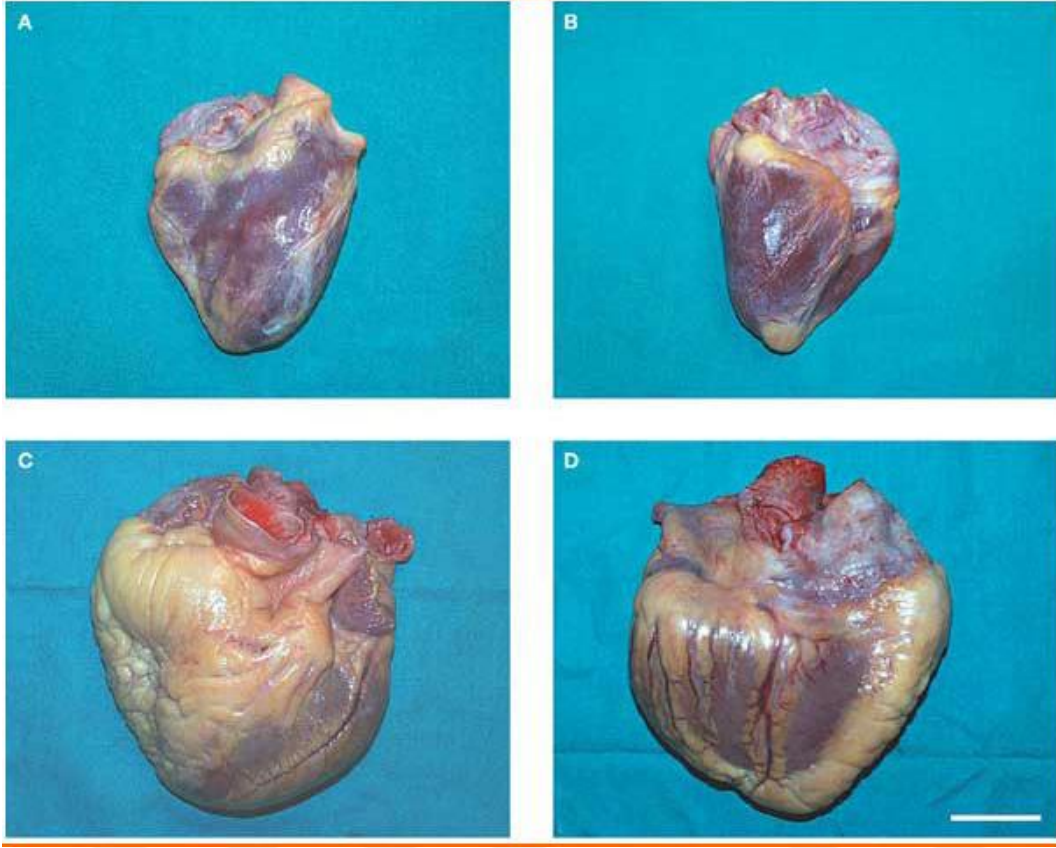
Şekil 1 Epikardiyal yağ dokusunun mikroskopik görünümü.



Epikardiyal yağ doku ve miyokart arasında bu dokuları ayıran hiçbir fasya tabakası olmadığı görülmektedir (72).

EYD'nin atriyoventriküler olukta, interventriküler kanallarda, sağ ventrikül serbest duvarında, sol ventrikül apikalinde, atriyum çevresinde, koroner arterlerin adventisyasının dışında, apendaj çevresinde bulunabileceği gösterilmiştir. Epikardiyal adipoz dokunun miyokart ile yakın anatomik ilişkisi bu dokular arasındaki olası lokal etkileşimleri göstermektedir (73). Kadınlarda EYD miktarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (74, 75).

Şekil 2 Epikardiyal yağın makroskopik görünümü (16)



(A) Normal (210 g) kalbin önden görünümü. (B) Normal (210 g) kalbin arkadan görünümü. (C) Hipertrofik (900 g) kalbin önden görünümü. (D) Hipertrofik (900 g) kalbin arkadan görünümü. Normal kalpte yağ dağılımı atriyoventriküler ve interventriküler oluklarla ve ana koroner dallar (A, B) boyunca sınırlıdır. Hipertrofik kalpte - hipertrofi esas olarak sağ taraftadır - adipöz doku da bu bölgeler arasındaki epikardiyal boşlukları doldurur. Ölçek çubuğu = 4 cm

2.2.2. Epikardiyal Yağ Dokusunun Fizyolojik ve Metabolik Özellikleri

Epikardiyal yağ dokusu metabolik olarak aktif bir dokudur. EYD, fazla serbest yağ asitlerini depolayarak kalbi bu yağ asitlerinin toksik etkilerine karşı korur. Kalbin enerji ihtiyacını karşılamak için gerekli durumlarda EYD serbest yağ asidi salgılar. Ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellik gösteren çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organdır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjiotensinojen gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler

salgılamakla birlikte; adiponektin, adrenomedullin gibi antiinlamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı bilinmektedir (21, 76). Koroner arterlerin pozitif remodellingine katkısı olduğu dűşünülmektedir. Ayrıca koroner arterleri mekanik travmalara karşı korur. Miyokardın ısı regűlasyonunun sağlanmasına katkı sunar (13, 68, 75, 77).

Gűnűműzde EYD miyokarda olan yakın anatomik komşuluđu, birçok inflamatuvar faktűrű salgılayabilmesi ve acil enerji deposu olarak kullanılması nedeniyle parakrin endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Yađ dokusu artık, enerji metabolizmasının yanı sıra vaskűler, imműnolojik ve inflamatuvar yanıtları derinden etkileyebilen bir dizi biyoaktif molekulűn önemli bir kaynađı olarak bilinmektedir. Bu faktűrlerin birçođu sitokin benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle adipokin terimi artık bunları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Kardiyovaskűler sistemin çalıřmasını etkileyen birçok mediyatűrűn EYD'dan salgılandıđı bildirilmiřtir (13). EYD'da bulunan mediyatűrler tablo 5'de gűsterilmektedir.

Tablo 5. Epikardiyal Yağ Dokusunda Bulunan Mediyatörler ve Özellikleri

(21)

<p>Proinflamatuvar, proaterojenik</p> <ul style="list-style-type: none">• TNF-α, MCP-1, CRP, PAI-1, RANTES,• Prostaglandin D(2), haptoglobin, α1-glikoprotein, JNK, ICAM• IL1, IL1β, IL-1Ra, IL6, IL8, IL10• sPLA2-IIA, yağ asidi bağlayıcı protein 4	<p>Reseptörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Tip 1 Anjiotensin II reseptörü• TLRs, PPARγ, GLUT-4
<p>Antiinflamatuvar, Antiaterojenik</p> <ul style="list-style-type: none">• Adiponektin, Adrenomedullin	<p>İnsülin benzeri belirteçler</p> <ul style="list-style-type: none">• Resistin, Visfatin, Omentin
<p>Büyüme faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• NGF, FLT1	<p>Termojenik</p> <ul style="list-style-type: none">• UCP 1
<p>Vasküler remodeling, kan basıncı kontrolü, miyokardiyal hipertrofi, adipogenez</p> <ul style="list-style-type: none">• Anjiyotensin, Anjiotensinojen, Leptin	<p>Kahverengi yağ dokusu dönüşüm faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• PRDM16, PGC-1α

CRP: C-reaktif protein, FLT1: Çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü, GLUT-4: Glukoz transporter-4, ICAM: Çözünebilir interselüler adezyon molekülü, IL: İnterlökin, IL-1Ra: İnterlökin-1 reseptör antagonisti, JNK: c-Jun N-terminal kinaz, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, NGF: Sinir büyüme faktörü, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, PGC-1 α : PPAR- γ koaktivatörü-1 α , sPLA2-IIA: Sekretuar tip II fosfolipaz A2, PPAR- γ : Aktive - peroksizom-proliferatör reseptörü γ , PRDM16: Kahverengi yağ hücresi dönüşüm faktörü PR Kayıp zincir 16, RANTES: Normal t hücrelerinin aktivasyonu ile düzenlenmesi ve salınımı, TLRs: Toll-like reseptörleri, TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa, UCP1: Uncoupling protein-1.

2.2.3. Epikardiyal Yağ Görüntüleme

Epikardiyal yağ dokusu miktarı ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile noninvaziv olarak belirlenebilir (72, 78, 79). EYD'nin in-vivo olarak belirlenmesi için "altın standart" bir ölçüm yöntemi konusunda fikir birliği yoktur (79). BT; EKO ve MRG ile karşılaştırıldığında, yağ dokusu miktarının daha doğru bir değerlendirmesini sağlayabilir (80, 81). Ancak BT çekimi ile hastalar radyasyona maruz kalmakta, MRG çekimi için ise hastaların çekime uyumlu olmaları gerekmektedir. BT ve MRG tetkiklerinin planlanması, verilerin elde edilmesinin uzun sürmesi ve bu tetkiklerin pahalı olması nedeni ile epikardiyal yağ ölçümü için rutin kullanıma uygun değildir (82). Bu durum EYD ile ilgili araştırmalarda uzun süre kısıtlayıcı bir neden olmuştur.

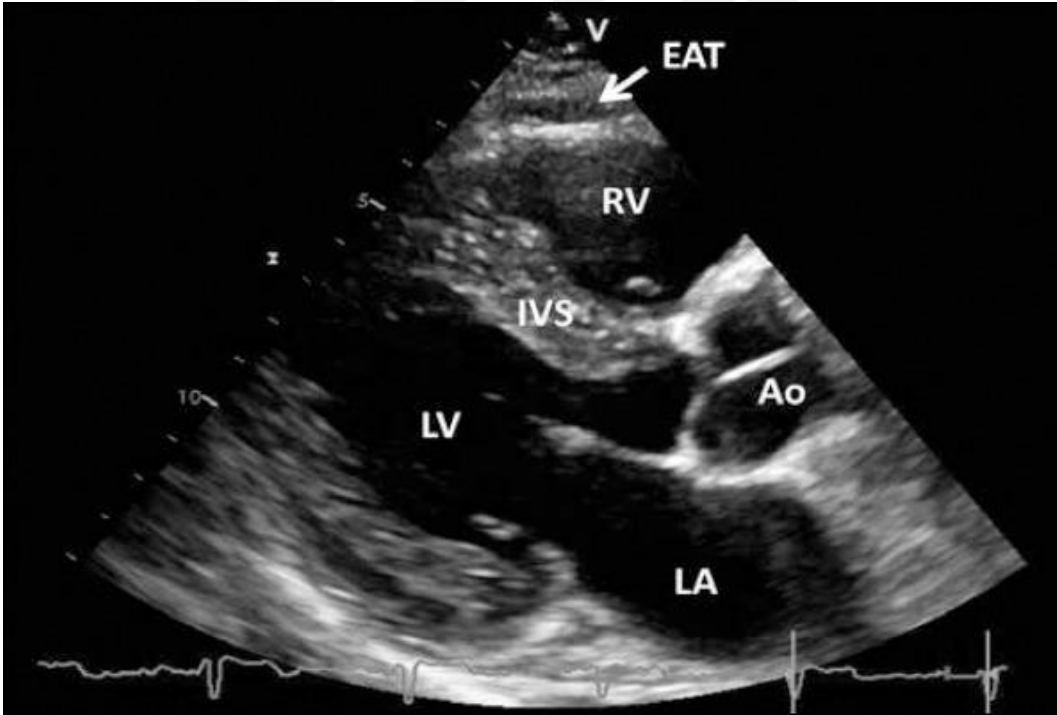
Zaman içerisinde yapılan bazı çalışmalarda, MRG ile değerlendirilen visseral yağ dokusu hacmi ile EKO'yla ölçülen EYK'nın yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (79, 83). İki boyutlu (2D) EKO ile epikardiyal yağ ölçümü, BT ve MRG'ye göre daha hızlı, kolay, ucuz ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmektedir. Ekokardiyografinin rutin olarak yüksek riskli kardiyak hastalarda yapılıyor olması, bu objektif ölçümün hiçbir ek ücret ödemediği kolayca sağlanabileceği anlamına gelir. EKO'nun kullanılmaya başlanması ile bu alandaki araştırmalar hızla artmıştır. Sağ ventrikül üzerindeki epikardiyal yağ ölçümünün, EKO'nun standart parasternal uzun aks ve kısa aks görüntüleri kullanılarak yapılması önerilmektedir (82). EKO'da epikardiyal yağ, miyokart ve visseral perikart arasındaki ekojen olmayan (koyu) bölge olarak görülmektedir (Şekil 3). EYD ölçümünde parasternal uzun aks görüntüde sağ ventrikül serbest duvarından aort kapak anülüsüne çizilen dik hat kullanılır (84). EYK fazla ise (>15 mm) hiperekojen görünebilir (84, 85). EYK, üç kalp siklusunda sistol sonunda yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak bulunur (85). Bununla birlikte, bu yöntemin operatörün deneyimine ciddi düzeyde bağımlı olması, tekrarlanabilirliğinin zayıf olması gibi birçok dezavantajı da vardır. Ek olarak, ölçümün iki boyutlu doğasına bağlı olarak epikardiyal yağın tam miktarını doğru olarak yansıtmayabilir. Başka bir deyişle, epikardiyal yağın tüm miktarı yerine kalınlığı ekokardiyografi ile

değerlendirilebilir ve sonuçları BT ile yapılan ölçümlerden anlamlı olarak farklılık gösterebilir (72, 86). Buna karşın başka çalışmalarda ise farklı zamanlarda hem aynı operatör, hem farklı operatörlerin EKO ile yaptığı EYK ölçümleri arasında yüksek tutarlılık olduğu gösterilmiştir (87).

Epikardiyal yağ ölçümü sırasında karşılaşılabilecek önemli problemlerden bir tanesi perikardiyal yağ dokusu ile karıştırılarak yanlış ölçüm yapılmasıdır. Perikardiyal yağ dokusu, epikardiyal yağ dokusunun anteriorunda visseral ve paryetal perikard arasında bulunan hipoekoik alandır (82, 84).

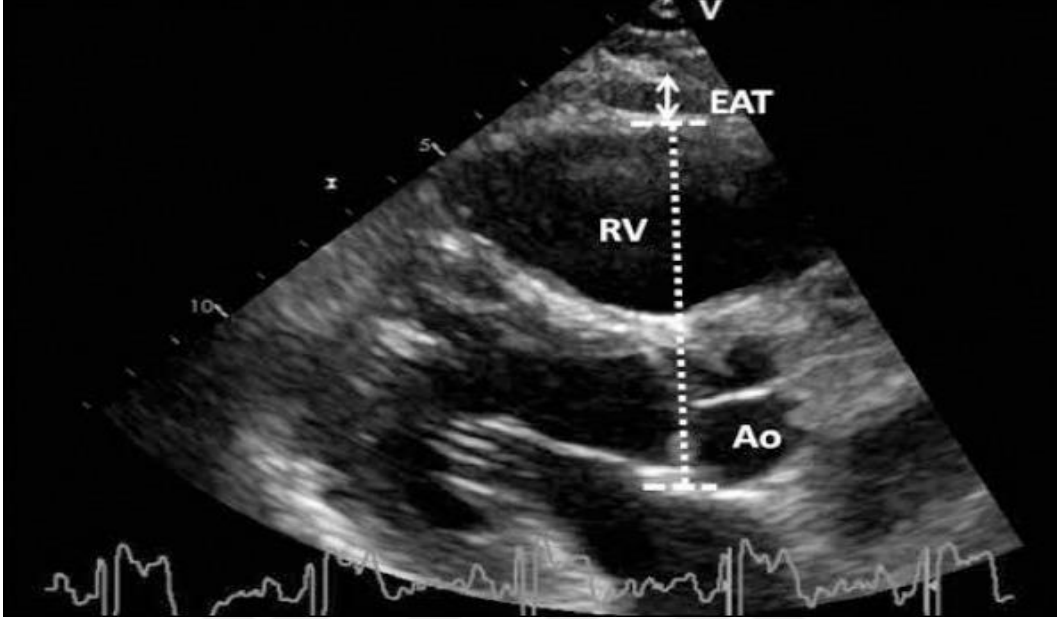
Çalışmalarda epikardiyal yağ kalınlığının 1-23 mm arasında olabileceği izlenmiştir (88). Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta epikardiyal yağ doku ortalama kalınlığı erkeklerde 7 mm, kadınlarda 6,3 mm olarak bulunmuştur (23).

Şekil 3. 2D EKO ile Parasternal Uzun Aks Görüntüde EYD (84)



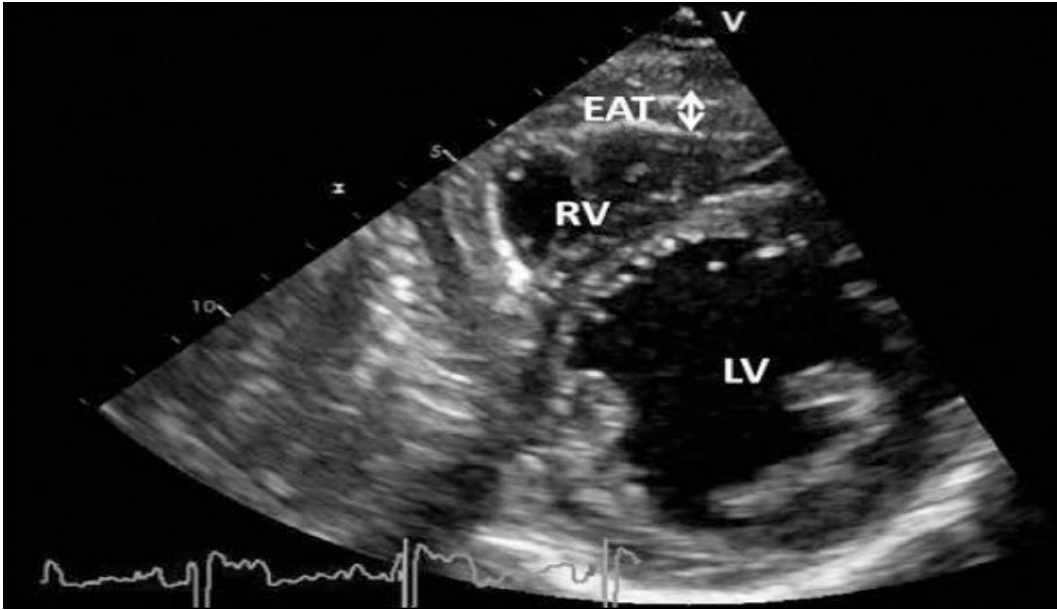
Epikardiyal yağ dokusunun transtorasik ekokardiyografik görünümü. Epikardiyal yağ dokusu, epikardiyal yüzey ile paryetal perikard arasında sağ ventrikül serbest duvarın önünde, eko-lusen bir alandır ve şekilde beyaz ok ile gösterilmiştir.

Şekil 4 2D EKO ile Parasternal Uzun Aks Görüntüde EYD Kalınlığının Ölçümü (84)



Parasternal uzun aks görüntüde sağ ventrikül serbest duvarından aort kapak anülüsüne çizilen dik hat kullanılır. Sağ ventrikül serbest duvarı ile parietal perikardiyum arasındaki dikey uzunluk ölçülür.

Şekil 5 2D EKO ile parasternal kısa eksen görünümünden epikardiyal adipöz doku kalınlığının ölçümü (84, 87).



2.2.4. Epikardiyal Yağ Dokunun Patofizyolojik ve Klinik Özellikleri

Epikardiyal yağ dokunun, çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu ve bu hastalıkların patofizyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir (85, 89, 90). EYD'daki artış, atriyal dilatasyon, biventriküler hipertrofi, biventriküler diyastolik gevşeme ve doluştaki bozulmayla ilişkili bulunmuştur (13, 91). EYD kalınlığındaki artış ile ilişkili olan patolojik durumlar tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. EYD Kalınlığı ile İlişkili Patolojik Durumlara Ait Çalışmalar

Metabolik sendrom (85)	Obstruktif uyku apne ciddiyeti (92)
İnsülin rezistansı (85)	Psöriazis (93)
Koroner arter hastalığı (89, 94)	Atriyal fibrilasyon (95)
Subklinik ateroskleroz (96)	Kardiyak sendrom X (90)
Düşük koroner akım rezervi (97)	Ventriküler erken vuru (98)
Karotis ateroskerozu (99)	Sol ventrikül sistolik senkronisitesi (100)
Yağlı karaciğer hastalığı (101)	Esansiyel Hipertansiyon (102)
No-reflow fenomeni (103)	İnflamasyon (104)
Mikroalbüminüri (25, 105)	Fragmante QRS (106)
Hemodiyaliz hastaları (107, 108)	

2.3.1. Kontrast Madde Nefropatisi Tanımı ve Gelişimi

Tanısal ve tedavi edici yöntemlerin artması nedeniyle kontrast ajanlar günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontrast maddeler tanıya önemli katkılar sağladığı için bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, manyetik rezonans

görüntüleme gibi pek çok farklı inceleme sırasında kullanılmaktadır. Kontrast madde nefropatisi (KMN), intravasküler radyokontrast madde uygulanması sonrasında ortaya çıkan genellikle geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği (ABY) formudur (109). Kontrast madde ile ilişkili ABY, hem yatan hem de ayaktan hastalarda son yıllarda giderek artan oranda görülmektedir (110). KMN gelişen hastalarda kreatinin seviyesindeki küçük bir yükselme bile morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (10, 111). Kontrast madde nefropatisi; intravasküler radyografik kontrast madde kullanılan olgularda, işlemden sonraki 48 saat içerisinde, herhangi bir klinik semptom veya hemodiyaliz gereksiniminin olup olmamasına bakılmaksızın, akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişmesi olarak tanımlanır (112, 113). KMN'nin farklı bir tanımı ise; başka bir etiyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verilmesinden sonraki üç gün içinde serum kreatinin düzeyinde başlangıca oranla %25 veya 44 µmol/L (0.5mg/dl) artış olmasıdır (9, 114, 115). KMN gelişimi klinik olarak uzun ve kısa dönem sağkalım ile ilişkili olup; hemodiyaliz ihtiyacı, hastane yatışında uzama, maliyet artışı, mortalite ve morbiditede artma ile bağlantılıdır (116, 117).

2.3.2. Kontrast Madde Nefropatisi Epidemiyolojisi

KMN'nin görülme sıklığı, akut böbrek yetmezliğini tanımlamak için kullanılan kriterlere, kontrast maddenin veriliş yoluna, radyolojik işlemin ve kullanılan kontrast maddenin tipine ve risk faktörlerinin varlığına göre değişiklik gösterir. Kontrast maddenin intraarteriyel verilmesi, intravenöz verilmesine göre KMN riskini daha fazla arttırır. Herhangi bir risk faktörü bulunmayan hastalar için KMN riski, intraarteriyel enjeksiyondan sonra bile düşük olup % 2 civarındadır **(118)**. Anjiyografi ve perkütan koroner girişim KMN'ye yol açan en önemli nedenler olup bu işlemlerden sonra KMN riski; böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda %2 civarında iken, bazal kreatinin seviyesi 2 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda %20-30'lara kadar çıkmaktadır (117). Tüm ABY vakalarının %13'ünün kontrast madde kullanımına ikincil olduğu, hastane içinde meydana gelen ABY'nin ise en sık üçüncü nedeninin KMN olduğu gösterilmiştir (119).

2.3.3. Kontrast Madde Nefropatisi Gelişimi İçin Risk Faktörleri

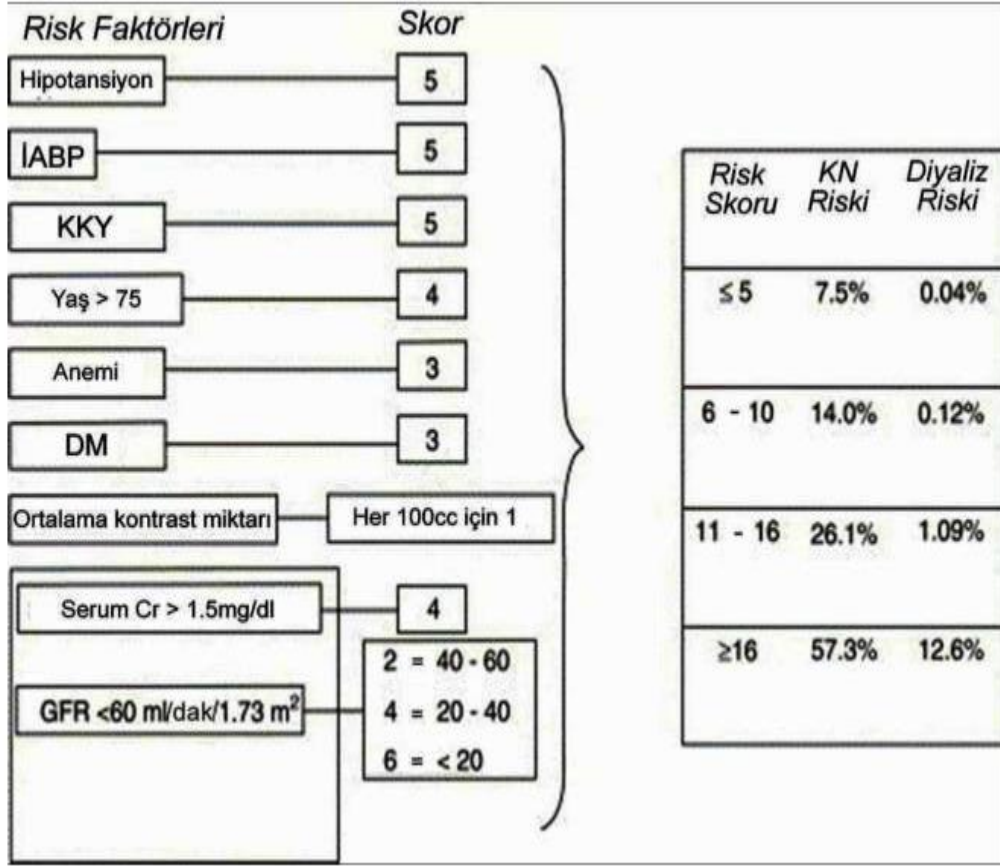
KMN'nin gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Yaş, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), önceden varolan böbrek yetersizliği, kontrast maddenin tipi, miktarı, verilmiş yeri (İV, İA) ve verilmiş sıklığı, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) Evre III-IV konjestif kalp yetersizliği ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, azalmış intravasküler volüm, dehidratasyon, kardiyojenik şok ve hipotansiyon risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 7 KMN ile ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli risk faktörleri

Hasta ile ilişkili	Hastadan bağımsız
Kronik böbrek hastalığı	Kontrast madde özellikleri
Diabetes mellitus	Yüksek ozmolar kontrast
Acil/elektif cerrahi	İyonik kontrast
İntraaortik balon pompası	Kontrast viskozitesi
Konjestif kalp yetersizliği	Kontrast miktarı
Yaş	
Hipertansiyon	
Düşük hematokrit	
Hipotansiyon	
LVEF < %40	

KMN gelişme riskini değerlendirmek için çeşitli risk skoru sistemleri geliştirilmiş olup, Mehran risk skorlaması bunlar arasında en fazla kabul gören risk skorlama sistemidir (120).

Şekil 6. Mehran Risk Skorlaması



2.3.4. Kontrast Madde Nefropatisi Patofizyolojisi

Kontrast ajana bağlı böbrek hemodinamisinde bozulma ve oksidatif stres, renal tübüler hasar, medüller kan akımının vazokonstrüksiyona bağlı azalması temel nedenler olarak tanımlanmıştır (121). Böbrek hemodinamisinin değişmesi ve kontrast maddenin doğrudan tübüler toksik etkisinin KMN'nin esas nedeni olduğu kabul edilmektedir. Kontrast madde uygulamasının ardından böbrek kan akımında gözlenen geçici bir artış ve sonrasında ortaya çıkan uzun süreli azalma ile medüller iskeminin oluşması kontrast madde nefropatisi patogenezinde önemlidir. Diğer olası mekanizmalar ise immün aracılıklı oluşan tübüler hasar, kristal madde depolanmasına bağlı gelişen intratübüler obstrüksiyon ve eritrosit morfolojisindeki değişime bağlı kan vizkozitesinin artmasıdır (122). Kontrast madde nefropatisinin; renal vazokonstrüksiyon (vazopressin, anjiyotensin II, dopamin-1, endotelin ve adozin) yapan moleküllerin artmasına ve renal

vazodilatasyon yapan moleküllerin (nitrik oksid ve prostaglandinler) azalmasına bağlı geliştiği ileri sürülmektedir (123).

2.3.5. Kontrast Maddenin Özellikleri

Kontrast maddenin tipi KMN gelişiminde önemli bir faktördür. Kontrast maddelerin ozmolalite, kimyasal yapı ve özellikleri birbirlerinden farklılıklar göstermektedir (Tablo 8’de özetlenmiştir) (124).

Tablo 8. Sık kullanılan kontrast maddelerin özellikleri

TİPİ	JENERİK ADI	OZMOLALİTE	VİSKOZİTE
<u>Yüksek ozmolalar</u>			
İyonik monomer	Sodyum iyothalamat	1843	2,75
İyonik monomer	Megiumine diatrizoat	1530	5,0
<u>Düşük ozmolalar</u>			
İyonik dimer	Megiumine iyoksaglat	580	7,5
İyonik dimer	Sodyum iyoksaglat	580	7,5
Non-iyonik monomer	İyopamidol	616	4,7
Non-iyonik monomer	İyoheksol	640	6,3
Non-iyonik monomer	İyoversol	645	5,5
Non-iyonik monomer	İyopromid	610	4,6
<u>İzoozmolar</u>			
Non-iyonik monomer	İotrolan	320	8,1
Non-iyonik monomer	İodixanol	290	11,4

Düşük ozmolalar kontrast maddelerin daha düşük KMN sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük ozmolalar ajan olan iyoheksol ile izoozmolar ajan olan iyodixanolun karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrast maddenin ozmolalitesindeki

azalma ile beraber böbrek koruması (nefroproteksiyon) sağlandığı gösterilmiştir (125).

İyonik ve iyonik olmayan kontrast maddenin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, KMN gelişme oranı açısından aralarında fark olmadığı gösterilmiştir (124).

2.3.6. Glomerül Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Günümüzde renal fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem serum kreatinin ölçümüdür. Serum kreatinin düzeyi; yaş, cinsiyet, kas kütlesi gibi faktörlerden etkilenmesi ve tübüler sekresyona uğraması nedeniyle glomerül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde tek başına yeterli olmamaktadır (126). Çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde serum kreatinin konsantrasyonu ile birlikte yaş, cinsiyet, ırk ve vücut yapısını da değerlendiren formüllerin kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla sık kullanılan ve GFR'yi daha iyi tahmin ettiği gösterilen formüllerden birisi de CKD-EPI Kreatinin 2009 formülüdür (127).

2.3.7. Kontrast Madde Nefropatisinin Önlenmesi

Kontrast madde nefropatisi gelişmesini önlemek için yapılabilecek koruma uygulamaları Tablo 9'da sıralanmıştır (128). Tüm bu öneriler arasından volüm genişletilmesi ve düşük ozmolar kontrast madde kullanımı en etkili bulunan yöntemlerdir (129).

Tablo 9. Kontrast madde nefropatisi gelişmesini önlemek için yapılabilecek koruma uygulamaları

Volüm genişletilmesi
Hidrasyon (İV NaCl 0.9% veya 0.45% ile)
Mannitol infüzyonu
Atrial natriüretik peptid uygulanması
Loop diüretikleri
Kalsiyum antagonistleri
Teofilin
Dopamin
Asetilsistein
Dopamin-1 reseptör antagonisti fenoldopam
Yüksek osmolar iyonik kontrast yerine düşük osmolar iyonik olmayan kontrast madde kullanılması
Düşük osmolar iyonik olmayan veya yüksek osmolar iyonik kontrast yerine izozmolar iyonik olmayan kontrast madde kullanılması
Kontrast uygulanmasından sonra hemodiyaliz
Az miktarda kontrast madde uygulanması
İyot bazlı kontrast madde yerine gadolinyum bazlı kontrast madde kullanılması
Tekrar İV kontrast uygulanması gerekiyorsa aradaki sürenin en az 48 saat olması

2.3.8. Kontrast Madde Nefropatisinin Tedavisi

Kontrast madde nefropatisinin özel bir tedavisi yoktur. Klinik olarak gerekli olduğunda hemodiyalizden yararlanılabilir. KMN'nin akut tedavisi diğer nedenlere bağlı gelişen ABY'nin tedavisi ile benzerdir. Hiperkalemi açısından serum elektrolit düzeylerinin takibi, hipovolemi ve hipervolemi açısından sıvı alımı ve sıvı çıkışı takibi, günlük serum kreatinin takibi ve uygun beslenme ile günlük kilo takibi önerilir (129).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Popülasyonu ve Yöntemi

Çalışmada; 01/02/2017 ve 01/09/2017 tarihleri arasında AKS nedeniyle PKG yapılmış olan ve aynı zamanda ekokardiyografik parametreleri ölçülmüş olan hastalar geriye dönük, kesitsel olarak incelendi.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar, dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar, ekokardiyografik değerlendirme yapılamayanlar, malignitesi, sepsisi, pulmoner embolisi olanlar, PKG sonrası 48 saat içerisinde ölenler, PKG öncesinde ve kontrast madde uygulandıktan sonraki 48-72. saatte kreatinin değeri ölçülmeyen hastalar, kontrast madde uygulandıktan sonraki 48 saat içinde hastaneden ayrılan hastalar (taburcu, sevk, kendi isteği ile terk), PKG dışında başka bir tedavi yöntemi kullanılanlar, başka bir nedenle renal yetersizlik gelişenler, PKG sonrası başka bir nedenle kontrast madde kullanılanlar, kullanılan opak madde miktarı bilinmeyenler çalışma dışında bırakıldı. Toplam 302 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 245' inin cinsiyeti erkek 57' sinin cinsiyeti kadındı.

Kliniğimizde; AKS tanısı, kardiyak semptomlar, elektrokardiyografik bulgular ve miyokart hasarını yansıtan biyobelirteçler temelinde mevcut kılavuzlara uygun olarak tanımlanmaktadır. Dekompanse kalp yetmezliği semptomları olmayan hastalara PKG öncesinde EF'sine göre 0,5-1 ml/kg dozunda intravenöz serum fizyolojik başlanmakta ve 12 saat devam edilmektedir (130, 131).

Girişimsel işlemi kabul eden ve yazılı onam veren tüm STEMI hastalarına acil başvurusundan sonra en erken sürede, kararsız anjina pectoris (USAP) ve non ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (NSTEMI) hastalarına ilk 24 saat içinde, bunların içerisinde klinik instabilitesi olanlara güncel klavuzlara uygun olarak acil koroner anjiyografi ve/veya PKG yapılmaktadır.

PKG öncesinde tüm hastaların arteriyel sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı ölçülerek kaydedilmektedir.

Hastaların klinik özellikleri PKG işlemi öncesinde kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilir ve fizik muayenesi yapılır. Bazal özellikler olan hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), daha önce geçirilmiş koroner arter bypass grefti (KABG) operasyonu, daha önce yapılmış olan PKG ve stent, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), periferik arter hastalığı, ailede prematür koroner arter hastalığı öyküsü, sigara içip içmediği sorgulanarak kaydedilmektedir.

Kliniğimizde, koroner anjiyografi ve PKG işlemlerinde non-iyonik, düşük-osmolar kontrast madde (iohexol, Omnipaque 350 mg/mL; GE Healthcare, Cork, Ireland) kullanılmaktadır. Kullanılan opak miktarı hesaplanarak kaydedilmektedir. KAG sonrası, lezyonun en iyi görüldüğü açıdan anjiyografi yazılımı aracılığıyla lezyon ciddiyeti ve uzunluğu belirlenir. İskemiden sorumlu olan ciddi darlık veya darlıklara koroner arter bypass grefti (KABG) operasyonu endikasyonu yoksa aynı seansta PKG işlemi yapılır. PKG öncesinde tüm hastalar KABG gerekliliği yönünden kalp ekibi tarafından değerlendirilir.

Mehran risk skoru hesaplamasında kalkülatör kullanıldı (<http://www.pmidcalc.org/?sid=15464318&newtest=Y>) (120).

Çalışmada yer alan hastalardan kontrast madde uygulanmadan önce (0.saat) ve kontrast madde uygulandıktan sonraki 72 saat içinde ölçülen kreatinin değerleri arasında serum kreatininde % 25 veya 0.5 mg/dl (44.2 mmol/L) artış olanlar “Akut Böbrek Yetmezliği” (ABY) olarak kabul edildi (9). ABY gelişen olgular arasından, acil servise başvurdıkları anda ve/veya hastaneye yatmasına neden olan tanılar arasında ABY’ye neden olabilecek prerenal, renal ya da postrenal ek durumu (dehidratasyon, pankreatit, septik şok, kardiyopulmoner resüsitasyon gibi) olmayanlar “Kontrast Madde Nefropatisi” (KMN) olarak kabul edildi.

KMN gelişmiş ve gelişmemiş tüm hastaların ölçülmüş 2D ekokardiyografi, doku dopler parametreleri ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. AKS nedeniyle PKG yapılan hastalarda EYK ile KMN arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

3.2 Elektrokardiyografi

Tüm hastaların EKG'leri GE MAC 1200 marka EKG cihazı ile hastaneye yatış sırasında, PKG öncesinde ve sonrasında, ve ayrıca hastanede yattığı süre boyunca her gün sabah rutin olarak çekilmiş olup, hastaların dosyalarından EKG bulguları kaydedildi. EKG'de hastaların kalp ritmi ve kalp hızları değerlendirildi.

3.3 Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların ekokardiyografik ölçümleri General Elektronik Vivid S3 EKO cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüden alınmış olan LA çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları (SVSC ve SVDC), septum (IVS) ve arka duvar (PW) kalınlıkları ile birlikte EYK ölçümleri kaydedildi. Apikal dört boşluk görüntüden modifiye simpson metodu ile hesaplanmış olan SVEF kaydedildi (132). Sağ ventrikül (RV) ve sağ atriyum (RA) çapları, triküspit lateral anülüsü üzerine konan M-Mod ile TAPSE ölçümleri kaydedildi (133, 134). Triküspit yetmezlik jeti üzerinden ölçülmüş olan devamlı dopler akımı (CW)' na sağ atriyum basıncının eklenmesi ile hesaplanmış pulmoner arter basıncı (sPAB) kaydedildi. Parasternal kısa aks görüntüden ölçülmüş EYK miktarı kaydedildi. Parasternal uzun aks ve parasternal kısa aksan ölçülmüş olan EYK'nın ortalaması alındı (84).

Apikal dört boşluk görüntüleme, pulse wave spektral dopler ile mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden ölçülmüş; erken diyastolik dalga (E), geç diyastolik dalga (A) ve deselerasyon zamanı (DT), doku Doppler incelemede lateral mitral anülüs üzerinden erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') ve sistolik (S') dalgaları kaydedildi (135).

3.4 Biyokimyasal Parametreler

Hastalardan alınan serumdan ölçülmüş olan glukoz, kreatinin, CKD-EPI yöntemiyle hesaplanan GFR değerleri, CRP, tam kan sayımı parametreleri, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, total kolesterol, trigliserit düzeyleri, AST, ALT, GGT, ALP, ürik asit, bilirubin, HbA1c, 25-hidroksi vitamin d, fibrinojen, total protein, albümin, ck-mb, troponin, spot idrarda kreatinin/protein değerleri kaydedildi. Hastanemizde 50 ng/ml üzerindeki troponin değerleri >50 ng/ml olarak gösterildiğinden, bu hastaların değeri istatistiksel işlemler için 50 ng/ml olarak kaydedildi.

3.5 İstatiksel Analiz

Elde edilen veriler çalışma için hazırlanmış olan “Hasta Veri Formu”na ve “Statistical Package for Social Sciences for Windows 18.0” adlı standart programa kaydedildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi, sayımla belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Beklenen değer ≤ 5 olduğunda “Fisher’s Exact Testi” ile değerlendirildi. KMN tahmini için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Elde edilen verilerin p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik Veriler

Çalışmaya katılan 302 hastadan 61'inde (%20,1) KMN gelişti. KMN gelişen grubun yaş ortalaması (67.8±12.8) gelişmeyen gruba göre (61.5±10.9) daha yüksekti. (p=0.001). Hastaların %81'i erkek ve %19'u kadın idi.

KMN gelişen ve gelişmeyen grupların her ikisinde de STEMI oranı, BKİ, işlem başlangıcında sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı, cinsiyet, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, serebrovaskuler hastalık öyküsü, daha önce yapılmış KABG veya PKG öyküsü ve Killip skoru yönünden fark yoktu (Tablo 10).

Hipertansiyon, DM, sigara içme öyküsü, Mehran skoru KMN gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo 10).

Anjiyografi ve PKG Verileri

Her iki grupta kullanılan stent çapı, uzunluğu ve adedi, kontrast madde miktarı yönünden farklılık yoktu. No-reflow fenomeni KMN gelişen grupta daha fazla olma eğilimi gösterse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. (%1'e karşı 1.7; NS). Aynı şekilde KTO da KMN gelişen grupta daha fazla olma eğilimi gösterse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. (%6'ya karşı %12; NS) (Tablo 10).

Ultrasonografi ve Ekokardiyografi Verileri

KMN gelişmeyen grupta EF daha yüksek olma eğilimi gösterse de bu istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıyordu (53±11'e karşı 52±10; NS). EYD, KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha kalındı (7.7±2.1'e karşı 7.1±0.2; p=0.031). BKİ her iki grupta benzer olduğu halde EYK'da ki bu fark dikkat çekiciydi. Mitral anülüs kalsifikasyonu, KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha fazla idi (%17'ye karşı %33; p=0.006). Aort kapak sklerozu varlığı, KMN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha fazla idi (%63'e karşı %85; p=0.001). TAPSE,

KMN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü (23.6 ± 4.4 'ya karşı 22.0 ± 5.2 ; $p=0.018$). Bu durum RV fonksiyonlarının KMN gelişmeyen grupta daha iyi olduğunu düşündürüyordu. Diğer ekokardiyografik parametreler açısından her iki grupta fark yoktu. Karotis intima medya kalınlığı ortalaması her iki grupta benzer olarak bulundu (Tablo 10).

Labaratuar Verileri

HbA1c, KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (7.05 ± 1.83 'e karşı 6.55 ± 1.58 ; $p=0.037$). Ürik asit düzeyi, KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti (6.57 ± 1.83 'e karşı 5.87 ± 1.52 ; $p=0.002$). KMN gelişen grupta başvuru sırasındaki kreatinin düzeyi, anlamlı olarak daha yüksekti (1.07 ± 0.30 'a karşı 0.95 ± 0.32 ; $p=0.010$). Başvuru sırasında ki eGFR KMN gelişen grupta daha düşüktü (69 ± 21 'e karşı 81 ± 21 ; $p<0.001$). 25 OH D vitamini, CRP, spot idrar kreatini ve proteini, hemoglobin, lökosit, lipid profili, pik CK-MB, pik troponin düzeyi yönünden fark yoktu (Tablo 10).

Medikasyon ve Hastane İçi Mortalite

İnsülin ihtiyacı, KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha fazla idi (%15'e karşı %6; $p=0.015$). Ek olarak hastane içi ölüm KMN gelişen grupta daha yüksek oranda gerçekleşti (%0'a karşı %3; $p=0.005$) (Tablo 10)

Korelasyon analizi sonuçlarına göre: İleri yaş ($r=0.232$; $p<0.001$), epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ($r=0.209$; $p<0.001$), sol atriyum genişliği ($r=0.192$; $p=0.001$), ekspiriyumda VKİ çapı ($r=0.135$; $p=0.005$), inspiriyumda VKİ çapı ($r=0.173$; $p=0.005$), TAPSE ($r=-0.169$; $p=0.003$), başvuru sırasında ölçülen fibrinojen ($r=0.142$; $p=0.018$), CRP ($r=0.299$; $p<0.001$), glukoz ($r=0.239$; $p<0.001$), spot idrararda protein düzeyi ($r=0.209$; $p=0.001$), Mehran skoru ($r=0.371$; $p<0.001$) ve eGFR ($r=-0.248$; $p<0.001$) PKG sonrası kreatinin artışıyla ilişkiliydi. (Tablo 11). Bu sonuçlar arasından özellikle Mehran skorunun ($r=0.371$) en anlamlı değere ulaşması dikkat çekiciydi. KMN tanımlamasına göre hastaları sınıflandırdığımızda çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; aort sklerozu (OR= 2.935 (1.350-6.381); P= 0.007) , başvuru sırasında ki ürik asit düzeyi (OR= 1.348

(1.122-1.618); P=0.001), HbA1c (OR=1.242 (1.051-1.467); P=0.011) dışında diğer faktörler KMN gelişimini bağımsız bir şekilde ön gördürmüyordu (Tabo 12).

Tablo 10: Çalışma popülasyonunun özellikleri

Parametreler	KMN olmayan hastalar (241)	KMN gelişen hastalar (61)	P değeri
USAP-NSTEMI/STEMI	59/41%	56/44%	NS
Yaş (yıl)	61.5±10.9	67.8±12.8	<0.001
BKI (kg/m ²)	29.2±4.3	29.5±6.4	NS
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132±22	136±24	NS
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	78±14	77±12	NS
Kalp hızı (bpm)	78±15	80±14	NS
Cinsiyet (erkek)	83%	75%	NS
Hipertansiyon	57%	72%	0.030
Diabetes mellitus	29%	46%	0.012
Hiperlipidemi	39%	44%	NS
Sigara içiciliği	46%	30%	0.012
PAH	4.6%	4.9%	NS
SVH	4.6%	8%	NS
Önceki KABG	5%	12%	NS

Önceki PKG	18%	21%	NS
Killip Skoru	1.28±3.49	1.1±0.31	NS
Stent sayısı	1.3±0.6	1.2±0.5	NS
Stent uzunluğu (mm)	26.4±12.4	26.0±10.7	NS
Stent çapı (mm)	3.1±0.4	3.3±2.0	NS
CK MB-tepe (ng/ml)	77±97	92±105	NS
No-reflow	1%	1.7%	NS
Troponin-tepe (ng/ml)	23±21	26±21	NS
KTO	6%	12%	NS
Plasma kan şekeri (mg/dl) (başvuru)	148±72	170±88	NS
HbA1c (%)	6.55±1.58	7.05±1.83	0.037
Ürik asid (mg/dl)	5.87±1.52	6.57±1.83	0.002
Kreatinin- Başvuru (mg/dl)	0.95±0.32	1.07±0.30	0.010
Kreatinin- Son (mg/dl)	1.0±0.30	1.63±1.10	<0.001
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	81±21	69±21	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	195±45	198±52	NS
LDL (mg/dl)	126±39	126±43	NS
HDL (mg/dl)	39±9	40±9	NS
Trigliserid (mg/dl)	154±113	166±121	NS

Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	10.3±3.5	10.1±3.2	NS
CRP (mg/L)	1.34±2.23	2.16±3.43	NS
Hemoglobin (mg/dl)	14.2±1.9	13.9±2.0	NS
AST (U/L)	41±38	54±62	NS
ALT (U/L)	27±25	26±20	NS
GGT (U/L)	33±32	31±20	NS
Total bilirubin (mg/dl)	0.68±0.61	0.69±0.40	NS
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.21±0.11	0.24±0.16	NS
Fibrinojen (mg/dl)	383±89	423±126	0.029
Vitamin D (ng/ml)	14.1±6.3	14.2±8.6	NS
Spot idrar kreatinin (mg/dl)	87±64	69±50	NS
Spot idrar protein (mg/dl)	26±62	37±49	NS
Ekokardiografi			
Sol Ventrikül EF%	53±11	52±10	NS
Sol atriyum genişliği (mm)	38±5	39±6	NS
İnterventriküler septum (mm)	12.0±1.8	11.9±1.9	NS
Sol ventrikül arka duvar (mm)	11.0±1.5	11.1±1.7	NS
E dalgası (cm/sn)	70.6±19.8	77.0±26.5	NS
A dalgası (cm/sn)	81.7±25.6	85.7±37.8	NS
E deselaryasyon zamanı (msn)	217±46	217±43	NS

E' dalgası (cm/sn)	6,5±2.1	6.5±2.2	NS
A' dalgası (cm/sn)	8.5±2.6	7.6±3.4	NS
Mitral anülüs kalsifikasyonu	17%	33%	0.006
Aort kapak sklerozu	63%	85%	0.001
Epikardiyal yağ kalınlığı (EYK) (mm)	7.1±0.2	7.7±2.1	0.031
Vena Kava İnferiyor (ekspiryum) (mm)	15.4±4.1	15.2±4.4	NS
Vena Kava İnferiyor (inspiyum) (mm)	5.7±4.0	6.1±5.7	NS
TAPSE (mm)	23.6±4.4	22.0±5.2	0.018
Sağ ventrikül genişliği (mm)	33.2±4.6	33.3±4.2	NS
Kontrast miktarı (ml)	200±59	198±46	NS
Mehran skoru	11±7	16±14	0.007
Karotis intima media kalınlığı (CIMT) (mm)	8.7±1.8	8.3±2.2	NS
İlaç kullanımı			
Aspirin	100%	98.4%	0.045
Bata blokör	85%	87%	NS
Kalsiyum kanal blokörü	14%	18%	NS
ACE-i/ARB	91%	85%	NS

Aldosteron antagonisti	6%	3%	NS
Statin	99%	97%	NS
Oral antidiyabetik	24%	31%	NS
İnsulin	6%	15%	0.015
Hastane içi mortalite	0%	3%	0.005

KAH, Koroner arter hastalığı; BKİ, Beden kitle indeksi; HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein; NS, not significant; PKG, perkütan koroner girişim; CK, creatinine kinase.

Tablo 11: Korelasyon analizi sonuçları

Değişkenler	Delta-kreatinin	
	r	p
Yaş (yıl)	0.232	<0.001
EYK (mm)	0.209	<0.001
LA çap (mm)	0.192	0.001
VKİ ekspiryum çap (mm)	0.135	0.030

VKİ inspiriyum çap (mm)	0.173	0.005
TAPSE (mm)	-0.169	0.003
Glukoz (mg/dl)	0.239	<0.001
HbA1c (mg/dl)	0.129	0.028
Ürik asid (mg/dl)	0.181	0.002
Fibrinojen (mg/dl)	0.142	0.018
CRP (mg/dl)	0.299	<0.001
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	-0.248	<0.001
Spot idrarda protein (mg/dl)	0.209	0.001
Mehran skoru	0.371	<0.001

Tablo 12: KMN tahmini için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken: KMN	
	P değeri	OR (CI%95)
HbA1c (%)	0.011	1.242 (1.051-1.467)
Ürik asid (mg/dl)	0.001	1.348 (1.122-1.618)
Aort kapak sklerozu	0.007	2.935 (1.350-6.381)
Sabit	<0.001	0.004

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PKG yapılmış AKS hastalarında EYK, diğer ekokardiyografik veriler ve biyokimyasal parametreler ile KMN arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel analiz ile değerlendirildi.

Bu çalışmada; PKG yapılan AKS hastalarında ekokardiyografide aort sklerozu varlığının, başvuru sırasında ürik asit ve glikozile hemoglobin yüksekliğinin KMN gelişiminin bağımsız ön gördürücüsü olduğunu bulduk. Her ne kadar ürik asit (136) ve HgbA1c (137) yüksekliğinin daha önceki araştırmalarda KMN ile ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da aort sklerozunun KMN ile ilişkisi ilk kez bu araştırmayla ortaya konulmuştur. Ek olarak KMN gelişiminin bağımsız ön gördürücüsü olmasa da epikardiyal yağ kalınlığı, ileri yaş, sol atriyum genişliği, ekspiryum ve inspiryum da VKİ çapı, TAPSE, başvuru sırasında ölçülen fibrinojen, CRP, glukoz ve spot idrararda protein düzeyi, Mehran skoru ve eGFR PKG sonrası kreatinin artışıyla ilişkiliydi.

Kontrast madde, girişimsel kalp işlemlerinde sıkça kullanılmaktadır. Koroner anjiyografi, perkütan koroner girişim sayısının artması, kontrast madde kullanımının artması, kronik böbrek hastalığı, DM, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda uygulanan girişimsel kalp işlemlerinin gün geçtikçe artması nedeniyle KMN sıklığı da giderek artmaktadır (138). Tüm ABY vakalarının %13'ünün kontrast madde kullanımına ikincil olduğu, hastane içinde meydana gelen ABY'nin ise en sık üçüncü nedeninin KMN olduğu gösterilmiştir (119). KMN; başka bir etiyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verilmesinden sonraki üç gün içinde serum kreatinin düzeyinde başlangıca oranla %25 veya 44 µmol/L (0.5mg/dl) artış olmasıdır (9, 114, 115). KMN gelişimi için iyi bilinen risk faktörleri; ileri yaş, hipertansiyon (HT), diyabet (DM), önceden varolan böbrek yetersizliği, kontrast maddenin tipi, miktarı, veriliş yeri (İV, İA), veriliş sıklığı, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) evre III-IV konjestif kalp yetersizliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, azalmış intravasküler volüm, dehidratasyon, kardiyojenik şok ve hipotansiyondur (138, 139). KMN patofizyolojisinde; kontrast ajana bağlı böbrek hemodinamisinde

bozulma ve oksidatif stres, renal tübüler hasar, medüller kan akımının vazokonstrüksiyona bağlı azalması temel nedenler olarak tanımlanmıştır (121). KMN sonrası uygun tedavi ile genellikle böbrek fonksiyonları geri dönse de; KMN gelişimi klinik olarak uzun ve kısa dönem sağkalım ile ilişkili olup; hemodiyaliz ihtiyacı, hastane yatışında uzama, maliyet artışı, mortalite ve morbiditede artma ile bağlantılıdır (116, 117).

Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak KMN açısından her iki grupta kullanılan kontrast miktarlarında anlamlı fark yoktu (200 ± 59 'a karşı 198 ± 46 ; NS). Kliniğimizde; AKS nedeniyle KAG planlanan ve dekompanse kalp yetmezliği semptomları olmayan tüm hastalara işlem öncesinde SVEF'sine göre 0,5-1 ml/kg dozunda intravenöz serum fizyolojik başlanmakta ve 12 saat devam edilmektedir. Koroner anjiyografi ve PKG işlemlerinde non-iyonik, düşük osmolar kontrast madde (iohexol, Omnipaque 350 mg/mL; GE Healthcare, Cork, Ireland) kullanılmaktadır. Kullanılan opak miktarı hesaplanarak kaydedilmektedir. KMN' nin önlenmesinde volüm genişletilmesi ve düşük osmolar kontrast madde kullanımı en etkili bulunan yöntemlerdir (129). Dolayısıyla bizim çalışmamızda, işlem öncesinde intravenöz (i.v.) serum fizyolojik infüzyonuna ve işlemde düşük osmolar kontrast madde kullanımına rağmen KMN gelişmiş hastalardan elde ettiğimiz veriyi daha da değerli kılmaktadır.

HbA1c, hemoglobin ve kan glukozunun bir ürünüdür. Uzun süreli glisemik kontrolü daha doğru bir şekilde yansıtır ve tanı konmamış diyabetik hastaların tespit edilmesine yardımcı olur (140). Barbieri ve arkadaşlarının (137) yaptığı bir çalışmada; koroner anjiyografi veya PKG yapılan, diyabeti olmayan hastalar arasında, kan glukoz seviyesi normal iken HbA1c düzeyinin artmasının KMN ile bağımsız olarak ilişkili bir faktör olduğu gösterilmiştir. McCullough ve arkadaşlarının (116) yaptığı bir çalışmada koroner anjiyografi veya perkütan koroner girişim gerektiren kardiyovasküler hastalığı olan diyabetli hastalarda diyabet, koroner anjiyografi sonrası akut böbrek hasarı için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Qin YH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hem akut hipergliseminin hem de HbA1c yüksekliğinin KAG sonrası KMN gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (141). Bizim çalışmamızda da PKG yapılan AKS

hastalarında, HbA1c'nin KMN'nin bağımsız ön gördürücüsü olduğu sonucuna ulaşıldı. Hiperglisemi, kortizol ve katekolamin salınımına neden olan ve renal medullada iskemiye yol açan sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı strese cevap fenomeni olabilir. Hiperglisemi, serbest oksijen radikali üretimini artırır ve kan akışına bağlı vasküler dilatasyonu önler, bu da hipoksi ve iskemiye yol açar. Akut hiperglisemi, ozmotik bir diüretik olarak da işlev görebilir, bu da böbrek perfüzyonunda yetersizliğe neden olarak KMN riskini artırır (142). Özellikle akut miyokart enfarktüsülü hastalarda, çeşitli nörohormonların yanı sıra immün ve enflamatuvar yollar da aktive olur ve böbrek hasarına yol açar (143). Stres hiperglisemisi, dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artmasıyla ilişkili ve aynı zamanda böbrek hasarına neden olan insülin eksikliğine de bir cevaptır. Özetle, kontrast madde ve yüksek glukoz seviyelerinin KMN üzerinde sinerjistik bir etkisi vardır (144).

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür. Serum ürik asit seviyesi, pürinlerin parçalanması ve ürik asit atılımı arasındaki dengenin bir göstergesidir. Hiperürisemi ile böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesi arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (145, 146). Chen ve arkadaşlarının (147) yaptığı bir çalışmada 6 mg / dL'nin altındaki bir serum ürik asit seviyesinin 40 yaş ve üzeri erişkinlerde daha az böbrek fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ürik asit, aynı zamanda endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak bilinen nitrik oksiti de inaktive ederek endotelial disfonksiyona neden olur. Hayvan modellerinde, yüksek serum ürik asit seviyelerinin preglomerüler arteriolopatiye, bozulmuş otoregülasyona, glomerüler hipertansiyon ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı bulunmuştur. Sıçanlarda böbrek hasarının, kan basıncından ziyade renin-anjiyotensin ve siklooksijenaz-2 sistemi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (148). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PKG yapılan AKS hastalarında serum ürik asit seviyesinin KMN'nin bağımsız ön gördürücüsü olduğunu bulduk.

Aort kapak sklerozu (AVS) aort kapakta ciddi obstruksiyon olmaksızın aort kapağında fokal veya diffüz kalınlaşma ve/veya kalsifikasyon gelişmesi olarak tarif edilir. Aort kapak velositesi her ne kadar artış gösterebilirse de tanıda

$V_{max} < 2.5$ m/s olması gereklidir. 65 yaş üzerinde %29 oranında görülür ve yaşla birlikte sıklığı artar (149). Kardiyovasküler yönden artmış risk faktörü olanlarda daha sık görülür. Chandra HR ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, göğüs ağrısıyla hastaneye başvuran hastalarda %50 oranında aort sklerozu olduğu belirlenmiştir (150). Biz çalışmamızda, AKS gelişen tüm hastalarda aort sklerozu oranını %66 ve KMN gelişen grupta %85 olarak bulduk. Araştırmaya alınan hasta grubunun kardiyovasküler yönden yüksek riskli olduğu göz önüne alınırsa oranın bu denli yüksek olması beklenen ve literatür verilerine uygun bir sonuçtu. AVS tanısı, genelde ekokardiyografi ve/veya bilgisayarlı tomografi incelemesi sırasında rastlantısal olarak konur. Zamanla aort stenozuna ilerleyebilmesi dışında (151) hem herhangi bir nedene bağlı mortalite hem de kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede artışla ilişkilidir (149). Ayrıca yeni gelişen anjina, miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği veya inme gibi morbidite faktörlerinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (149).

Aort kapak sklerozu ile KMN gelişimi arasında daha önce yapılmış araştırmalar olmadığından olası mekanizma spekülatiftir fakat aort sklerozu gelişim mekanizmasının bu ilişkiyi aydınlatmada yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz. Daha önce yapılan klinik araştırmalar erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve DM'nin AVS gelişiminde risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Dikkat çekici bir şekilde bu risk faktörleri koroner arter hastalığı risk faktörleriyle oldukça benzerlik göstermektedir (152). Böbrek hastalığı, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında ki bozukluklar bu süreci hızlandırabilmektedir. Histopatolojik incelemelerdeyse AVS' nin ateroskleroz morfolojisine çok benzerlik gösterdiği ve inflamatuvar bir süreç olduğu belirlenmiştir (153). Bunların yanında inflamasyon AVS hastalarında daha belirgindir ve CRP düzeyi artmıştır (154).

Yee-Moon Wang ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada son dönem böbrek yetmezliği bulunan ve diyaliz tedavisi gören 155 hastanın %66.5' inde aort sklerozu, %17,5' inde aort kapak stenozu tespit etmişler (155). Bu araştırma bize kronik böbrek yetmezliğinin, AVS gelişimi ile ilişkisini göstermektedir. Ayrıca daha önce belirtildiği gibi yaş, inflamasyon, DM, hipertansiyon gibi KMN

gelişiminde rol oynadığı belirlenen risk faktörleri, AVS risk faktörleri ile benzerlik göstermektedir (156). Ek olarak daha önce kliniğimizde yapılan bir araştırmada aort sklerozunun endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu ortaya koyulmuştu (157). Aspelin P. ve arkadaşları böbrek damarlarında endotel disfonksiyonunun KMN gelişiminde rol oynadığını göstermişlerdir (158). Dolayısıyla bu veriler bize böbrek yetmezliğinin AVS' yi artırmasının yanında her iki patolojik sürecin gelişiminde ortak risk faktörlerinin ve mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla AVS; KMN gelişiminde bir neden değil, benzer nedenlerle ortaya çıkan birer sonuç gibi görünmektedir.

Epikardiyal yağ dokusu, epikart ve visseral perikart arasında bulunan kahverengi yağ dokusudur. Epikardiyal yağ tabakası metabolik olarak aktif bir dokudur (14). EYD; vasküler remodellinge, kan basıncı kontrolüne, miyokardiyal hipertrofiye katkı yapan; adipogenez, proaterojenik, antiaterojenik, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikte bir çok mediyatör salgılamaktadır. EYD, fazla serbest yağ asitlerini depolayarak kalbi bu yağ asitlerinin toksik etkilerine karşı korur. Kalbin enerji ihtiyacını karşılamak için gerekli durumlarda EYD serbest yağ asidi salgılar. Ayrıca antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellik gösteren çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organdır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgılamakla birlikte; adiponektin, adrenomedullin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı bilinmektedir (21, 76).

Günümüzde EYD miyokarda olan yakın anatomik komşuluğu, birçok inflamatuvar faktörü salgılayabilmesi ve acil enerji deposu olarak kullanılması nedeniyle parakrin endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Yağ dokusu artık, enerji metabolizmasının yanı sıra vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları derinden etkileyebilen bir dizi biyoaktif molekülün önemli bir kaynağı olarak bilinmektedir. Bu faktörlerin birçoğu sitokin benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle adipokin terimi artık bunları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Kardiyovasküler sistemin çalışmasını etkileyen birçok mediyatörün EYD'den

salgılandığı bildirilmiştir (13). Mahabadi AA. ve arkadaşlarının 4000'den fazla hasta ile yaptığı Heinz Nixdorf Recall çalışmasında EYD miktarının, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden ve koroner kalsiyum skorundan bağımsız olarak, ölümcül veya ölümcül olmayan koroner olayların ön gördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (159). Anlabeledi TS. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; EYD miktarının 65 yaş ve üzeri hastalarda mitral anülüs ve aort kapak içindeki kalsiyum birikintileriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (160). Mazurek T. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaygın koroner arter hastalarında epikardiyal yağ dokusunda artmış inflamatuvar yanıtlar gösterilmiştir (22). Öztürk M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise mikroalbuminüri ve hipertansif hastalarda, normoalbuminüri olanlara göre EYK' nın artmış olduğu gösterilmiştir. (25). Tscharre M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EYK kardiyovasküler ölüm belirteçleriyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca üç yıllık kardiyovasküler sonlanımlar için ön gördürücü olduğu saptanmıştır (161). Tüm bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi epikardiyal yağ dokusu kardiyovasküler kötü sonlanımlar ile ilişkilidir. Literatürde direkt olarak EYK ile KMN ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda EYK'nın, KMN ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulundu, ancak EYK, KMN için bağımsız ön gördürücü saptanmadı. BKİ her iki grupta benzer olduğu halde, EYK'nin KMN gelişen grupta anlamlı olarak daha kalın olması dikkat çekiciydi. Epikardiyal yağ dokunun, salgıladığı mediyatörler ve neden olduğu patofizyolojik değişiklikler aracılığıyla KMN gelişiminde risk faktörleri olarak sayılan bir çok parametre ile ilişkisi bulunmaktadır.

Primer PKG yapılan STEMI hastaları üzerinde yapılan başka bir araştırmada Santos PR ve arkadaşları çok değişkenli analiz sonucunda KMN gelişiminin ön gördürücüleri olarak ileri yaş, LVEF \leq 40% ve killip \geq 2 olarak buldular (162). Fakat bu araştırmada aort sklerozu, HgbA1c, ürik asit gibi bizim araştırmamıza eklediğimiz değişkenlerden birçoğu eklenmemiştir ve yalnızca STEMI hastaları üzerinde yapılmıştır. Benzer bir sonuç olarak Mehran skoru bizim araştırmamızdaki gibi KMN gelişiminin bağımsız ön gördürücüsü değildi. Aynı grup üzerinde yapılan başka bir araştırmada Beibei H. ve arkadaşları korunmuş

sol ventrikül sistolik fonksiyonu olanlarda LV diyastolik disfonksiyonunun ve Mehran skorunun KMN gelişiminin ön gördürücüsü olduğunu buldular (163). Bu araştırmada ise bizim araştırmamızı destekler şekilde çok değişkenli lojistik regresyon analizinde HbA1c, KMN gelişimi ile ilişkiliydi ve hastaların %23'ünde KMN gelişmişti (163). Caspi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer PKG yapılan veya fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda KMN gelişimi için ön gördürücü olarak bazal eGFR, yaş, kalp yetmezliği ve hemodinamik olumsuzluklar ve LVEF <45% olması bulundu (164). Her üç klinik araştırmada da kullanılan kontrast miktarı KMN gelişimi ile ilişkili bulunmamıştı.

Her ne kadar KMN gelişimiyle bağımsız bir ilişkiye sahip olmasa da KMN gelişen grupta sağ ventrikül fonksiyonunun göstergesi olarak TAPSE daha düşüktü. Bu sonuç sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulmanın KMN gelişimini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca KMN gelişen grupta epikardiyal yağ dokusu daha kalın ve MAK daha sık görülmekteydi. VKİ indeksi (165) intravasküler volümün iyi bir göstergesidir. İntravasküler volüm eksikliği olanlarda KMN gelişim riskinin arttığına dair veriler göz önünde bulundurulduğunda riskli hastaları belirlemede yol gösterici olabilir. Bu nedenle Güngören F. ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada VKİ indeksin kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda KMN gelişiminin bağımsız ön gördürücüsü olduğu gösterilmiştir (166). Bizim araştırmamızda VKİ indeksi KMN' nin bağımsız ön gördürücüsü değildi. Kreatinin değişimiyle VKİ inspiriyum çapı, VKİ ekspiriyum çapı arasında bir ilişki olsa da aynı ilişki VKİ indeksinde yoktu. Bu sonucun ortaya çıkmasında kliniğimizde AKS hastalarında hidrasyonun tüm hastalarda uygulanmasının da rolü olabileceğini düşünüyoruz. Volüm durumunu ve KMN gelişimini belirleme yönünden VKİ çap ölçümünün yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz. Özellikle kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda gereksiz sıvı replasmanından ve olası akciğer ödeminden kaçınmak için de yardımcı olabilir.

Çalışmaya alınan hasta sayısının az oluşu, çalışmanın retrospektif olması, kesitsel olması, tek merkezli olması, randomize olmaması, EYK ölçümünde altın standart olarak BT/MR kullanılmasına rağmen, EYK'nın EKO ile ölçülmüş

olması, çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ancak BT çekimi ile hastalar radyasyona maruz kalmakta, MRG çekimi için ise hastaların çekime uyumlu olmaları gerekmektedir. BT ve MRG tetkiklerinin planlanması, verilerin elde edilmesinin uzun sürmesi ve bu tetkiklerin pahalı olması nedeni ile bu tetkikler; epikardiyal yağ ölçümü için rutin kullanıma uygun değildir. Ekokardiyografinin rutin olarak yüksek riskli kardiyak hastalarda yapılıyor olması, bu objektif ölçümün hiçbir ek ücret ödemediği kolayca sağlanabileceği anlamına gelir. Kliniğimizde; AKS hastalarına, KMN'den korunmada etkinliği kanıtlanmış, KAG ve PKG öncesi izotonik sodyum klorür infüzyonu yapılmış olması ve işlem sırasında non-iyonik, düşük ozmolar kontrast madde kullanılmış olması da elde ettiğimiz datayı güçlendirdi.

Çalışmamızda; PKG yapılan AKS hastalarında, EYK'nin direkt olarak KMN ile ilişkisini araştırdık. Ayrıca diğer ekokardiyografik ve biyokimyasal parametrelerin KMN ile olası ilişkisini de inceledik. EYK'nın KMN ile ilişkili olduğunu bulduk. Ürik asit, aort kapak sklerozu ve HbA1c'nin de KMN için çok değişkenli analiz ile bağımsız ön gördürücüler olduğu bilgisine ulaştık. Bu sonuç, rutin EKO parametreleri ölçümü sırasında kolay ve az zaman alacak olan EYK ölçümünün, ayrıca aort kapak sklerozu varlığının, HbA1c ve ürik asit düzeylerinin KMN gelişimini ön görmede faydalı olabileceğini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Griffin BP. Kardiyovasküler Hastalıklar El kitabı Dördüncü Baskı. 2014:2-124.
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2001;29(1):8-19.
3. S. P. Akut Koroner Sendromların Klinik Epidemiyolojisi, MI kulübü, Akut Koroner Sendromlar El Kitabı.9-27.
4. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2016;37(3):267-315.
5. Aroesty JM, Simons M, Breall JA. Overview of the acute management of non-ST elevation acute coronary syndrome. Uptodatecom. 2018.
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(24):e44-e122.
7. Centemero MP, Sousa AG. Predicting contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Do we need formulas? A cardiological perspective. Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology. 2018.
8. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. American Journal of Kidney Diseases. 2002;39(5):930-6.
9. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(15):1419-28.
10. Turgut FH, Kavvasoğlu GH. Kontrast Madde Nefropatisi. Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics. 2014;7(1):45-50.
11. Maliborski A, Żukowski P, Nowicki G, Bogusławska R. Contrast-induced nephropathy—a review of current literature and guidelines. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2011;17(9):RA199.

12. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(7):645-54.
13. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2011;22(11):450-7.
14. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro-and anti-inflammatory organ. *Hormone and metabolic research*. 2008;40(07):442-5.
15. Baker AR, Da Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5(1):1.
16. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature Reviews Cardiology*. 2005;2(10):536.
17. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(9):2223-34.
18. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2011;22(11):450-7.
19. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907-17.
20. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Current pharmaceutical design*. 2007;13(21):2180-4.
21. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
22. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European heart journal*. 2014;36(13):795-805.
23. Jeong J-W, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2007;71(4):536-9.

24. Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, Heywood SE, Rosenmeier JB, Andersen UB, et al. Epicardial, pericardial and total cardiac fat and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(14):1517-24.
25. Ozturk MT, Ebinç FA, Okyay GU, Kutlugün AA. Epicardial adiposity is associated with microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(1):74.
26. Rudnick MR. Prevention of contrast nephropathy associated with angiography. *uptodatecom*. Temmuz, 2018.
27. Kerr JD, Holden RM, Morton AR, Nolan RL, Hopman WM, Pruss CM, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2013;14(1):26.
28. Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581-98.
29. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Kolu MEETÇ, Grubu Y. Üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımı. *Türk KardiyolDern Arş*. 2013:129-45.
30. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European heart journal*. 2003;24(17):1601-10.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(8):488-500.
32. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England journal of medicine*. 2002;347(20):1557-65.
33. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(17):1595-604.
34. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 1998;9(5):441-8.
35. Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Annual review of nutrition*. 1999;19(1):123-39.

36. Kocatürk E. Akut koroner sendrom prognoz tayininde multi biyomarkır yaklaşımı. 2013.
37. Murphy JG. Mayo Clinic cardiology review: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
38. Corti R, Fuster V, Badimon JJ, Hutter R, Fayad ZA. New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;947(1):181-98.
39. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Current opinion in lipidology*. 2001;12(4):383-9.
40. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *New England journal of medicine*. 1992;326(4):242-50.
41. Webster WM, Chesebro JH, Smith HC, Frye RL, Holmes DR, Reeder GS, et al. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(2 Supplement A):A218.
42. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(21):2004-13.
43. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2012;1(1):60-74.
44. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2482-94.
45. Members ATF, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
46. Hamm C, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H. Isıarcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) Tedavi Kılavuzları. *Turk Kardiyoloji Derneği Arş*. 2011:73-128.
47. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: an update. *Current Medical Research and Opinion*. 2001;17(1):18-26.
48. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):248-53.

49. Coven DL. Acute Coronary Syndrome Clinical Presentation. emedicinemedscapecom/article/1910735-clinical. 2018.
50. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522-3.
51. Van Domburg RT, Van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(7):1534-9.
52. Hamm C, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) Tedavi Kılavuzları ESCklavuzu. *TurkKardiyolDern Arş*. 2011:73-128.
53. DeVon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000586.
54. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010:hrt. 2010.203059.
55. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack Jr CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *The American journal of cardiology*. 2006;97(4):437-42.
56. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(22):2173-95.
57. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maftrici A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama*. 1999;281(8):707-13.
58. Members ATF, Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2008;29(23):2909-45.
59. Omoigui NA, Califf RM, Pieper K, Keeler G, O'Hanesian MA, Berdan LG, et al. Peripheral vascular complications in the coronary angioplasty versus excisional atherectomy trial (CAVEAT-I). *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(4):922-30.
60. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(6):1756-824.

61. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(24):e139-e228.

62. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2014;19(1):25-37.

63. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity research*. 2003;11(1):5-16.

64. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, Zamboni G, Chirumbolo S, Zoico E, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mechanisms of ageing and development*. 2014;136-137:129-37.

65. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine*. 2013;19(10):1252-63.

66. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*. 2004;84(1):277-359.

67. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell metabolism*. 2009;9(2):203-9.

68. Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):104-12.

69. Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2000;1500(1):88-96.

70. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2000;21(6):697-738.

71. Sharma AM. Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertension*. 2004;44(2):117-8.

72. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of medical science: AMS*. 2017;13(4):864.
73. 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(2):225-32.
74. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, 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(6):313-6.
75. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine*. 2005;2(10):536-43.
76. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4620-7.
77. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460-6.
78. Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat - Noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2012;2(2):85-93.
79. Davidovich D, Gastaldelli A, Sicari R. Imaging cardiac fat. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):625-30.
80. Saremi F, Mekhail S, Sefidbakht S, Thonar B, Malik S, Sarlaty T. Quantification of epicardial adipose tissue: correlation of surface area and volume measurements. *Academic radiology*. 2011;18(8):977-83.
81. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45.
82. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obesity research*. 2003;11(2):304-10.

83. Sicari R, Sironi AM, Petz R, Frassi F, Chubuchny V, De Marchi D, et al. Pericardial rather than epicardial fat is a cardiometabolic risk marker: an MRI vs echo study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(10):1156-62.
84. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(5):416.
85. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(4):887-92.
86. Saura D, Oliva MJ, Rodríguez D, Pascual-Figal DA, Hurtado JA, Pinar E, et al. Reproducibility of echocardiographic measurements of epicardial fat thickness. *International journal of cardiology*. 2010;141(3):311-3.
87. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9.
88. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887-92.
89. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(3):211-7.
90. Gedikli O, Ozturk M, Turan OE, Ilter A, Hosoglu Y, Kiris G. Epicardial adipose tissue thickness is increased in patients with cardiac syndrome X. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(1):194-8.
91. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, A MS. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *International journal of cardiology*. 2007;115(2):272-3.
92. Mariani S, Fiore D, Barbaro G, Basciani S, Saponara M, D'Arcangelo E, et al. Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2244-9.
93. Akyildiz ZI, Seremet S, Emren V, Ozcelik S, Gediz B, Tastan A, et al. Epicardial fat thickness is independently associated with psoriasis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2014;228(1):55-9.
94. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2008;94(3):e7.

95. Iacobellis G, Zaki MC, Garcia D, Willens HJ. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2014;46(8):587-90.
96. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(4):549-55.
97. Sade LE, Eroglu S, Bozbas H, Ozbicer S, Hayran M, Haberal A, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):580-5.
98. Kiris A, Turan OE, Kiris G, Ilter A, Ozturk M, Aydin M, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and frequent ventricular premature beats. *Kardiologia polska*. 2015;73(7):527-32.
99. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(3):339-45.
100. Kiris A, Kiris G, Turan OE, Ozturk M, Sahin M, Ilter A, et al. Relationship between epicardial fat tissue and left ventricular synchronicity: An observational study. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(12):990-4.
101. Lai YH, Yun CH, Yang FS, Liu CC, Wu YJ, Kuo JY, et al. Epicardial adipose tissue relating to anthropometrics, metabolic derangements and fatty liver disease independently contributes to serum high-sensitivity C-reactive protein beyond body fat composition: a study validated with computed tomography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(2):234-41.
102. Drapkina J, Drapkina O. Epicardial fat as the predictor for essential hypertension and early vascular damage in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Endoscopic ultrasound*. 2014;3(Suppl 1):S2.
103. Zencirci A, Zencirci E, Değirmencioğlu A, ErDEm A. Predictive value of the no-reflow phenomenon and epicardial adipose tissue for clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56:311-9.
104. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2360-72.

105. Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, Heywood SE, Rosenmeier JB, Andersen UB, et al. Epicardial, pericardial and total cardiac fat and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(14):1517-24.
106. Yaman M, Arslan U, Bayramoglu A, Bektas O, Gunaydin ZY, Kaya A. The presence of fragmented QRS is associated with increased epicardial adipose tissue and subclinical myocardial dysfunction in healthy individuals. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(6):469-75.
107. Graham-Brown MP, McCann GP, Burton JO. Epicardial adipose tissue in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2015;24(6):517-24.
108. Çolak H, Kilicarslan B, Tekce H, Tanrisev M, Tugmen C, Aktas G, et al. Relationship between epicardial adipose tissue, inflammation and volume markers in hemodialysis and transplant patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015;19(1):56-62.
109. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(3):143-9.
110. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(4):1292-8.
111. Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney international*. 2003;63(2):696-701.
112. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yeşil M. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. *Anadolu kardiyoloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology*. 2004;4(4):331-5.
113. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *American Journal of Cardiology*. 1989;64(9):E22-E6.
114. Morcos S, Thomsen H, Webb J. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *European radiology*. 1999;9(8):1602-13.
115. Gülel O. Kontrast Nefropatisi ve Önlenmesi. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2009;21(3):450-9.
116. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine*. 1997;103(5):368-75.

117. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *circulation*. 2002;105(19):2259-64.
118. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Investigative radiology*. 1999;34(11):685.
119. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *The American journal of medicine*. 1983;74(2):243-8.
120. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1393-9.
121. Heyman S. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Exp Nephrol*. 1994;2:153-7.
122. Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney international*. 1996;49(5):1268-75.
123. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Megerian C, Spielman WS. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1987;110(4):406-11.
124. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Network AKD. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *Jama*. 2006;295(23):2765-79.
125. Barrett B, Carlisle E. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188(1):171-8.
126. Agarwal R. Estimating GFR from serum creatinine concentration: pitfalls of GFR-estimating equations. *American journal of kidney diseases*. 2005;45(3):610-3.
127. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(4):622.
128. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *American journal of kidney diseases*. 2004;44(1):12-24.

129. Thomsen H, Morcos S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *The British journal of radiology*. 2003;76(908):513-8.
130. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2017;39(2):119-77.
131. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016;18(8):891-975.
132. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
133. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
134. Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):527-34.
135. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
136. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Casseti E, Marino P, Suryapranata H, et al. Uric acid levels and the risk of Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(2):181-6.

137. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Cassetti E, Di Giovine G, Marino P, et al. Pre-diabetes and the risk of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or percutaneous intervention. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(3):458-64.
138. Modi K, Dulebohn SC. Contrast-Induced Nephropathy. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2018.
139. ERBP: a-hwgo, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(12):4263-72.
140. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(7):1761-73.
141. Qin YH, Yan GL, Ma CL, Tang CC, Ma GS. Effects of hyperglycaemia and elevated glycosylated haemoglobin on contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(1):377-83.
142. Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, Marazzi G, De Luca G, Tanzilli G, et al. Uric acid and contrast-induced nephropathy: an updated review and meta-regression analysis. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology*. 2018;14(4):399.
143. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *American heart journal*. 2010;160(6):1170-7.
144. O'Donnell DH, Moloney MA, Bouchier-Hayes DJ, Lee MJ. Contrast-induced nephrotoxicity: possible synergistic effect of stress hyperglycemia. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):W45-W9.
145. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. *Renal failure*. 2012;34(4):510-20.
146. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric acid levels predict future development of chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2011;33(4):352-7.
147. Chen Y-C, Su C-T, Wang S-T, Lee H-D, Lin S-Y. A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function. *Chang Gung Med J*. 2009;32(1):66-71.
148. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-

independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2002;282(6):F991-F7.

149. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(3):142-7.

150. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):169-75.

151. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with benign aortic valve thickening. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(20):2345-7.

152. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4.

153. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'brien KD. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.

154. Kwasa EA, Vinayak S, Armstrong R. The role of inflammation in contrast-induced nephropathy. *The British journal of radiology*. 2014;87(1041):20130738.

155. Wang AY-M, Wang M, Woo J, Lam CW-K, Li PK-T, Lui S-F, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(1):159-68.

156. Akyuz S, Ergelen M, Ergelen R, Uyarel H. Contrast-induced nephropathy: a contemporary and simplified review. *Interventional Cardiology*. 2010;2(2):233.

157. Erdoğan T, Cetin M, Kocaman S, Durakoğlugil M, Ergül E, Canga A. Aortic valve sclerosis is a high predictive marker of systemic endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Herz*. 2013;38(8):915-21.

158. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(6):491-9.

159. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(13):1388-95.

160. Alnabelsi TS, Alhamshari Y, Mulki RH, Codolosa JN, Koshkelashvili N, Goykhman I, et al. Relation Between Epicardial Adipose and Aortic Valve and Mitral Annular Calcium Determined by Computed Tomography in Subjects Aged \geq 65 Years. *The American journal of cardiology*. 2016;118(7):1088-93.
161. Tscharre M, Hauser C, Rohla M, Freynhofer MK, Wojta J, Huber K, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;6(8):750-2.
162. Santos PR, Carneiro Neto JD, Arcanjo FPN, Carneiro JKR, Carneiro RCdCP, Amaral CLd. Contrast-induced nephropathy after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2015;37(4):439-45.
163. Han B, Li Y, Dong Z, Wan Q, Shen H, Li J, et al. Diastolic dysfunction predicts the risk of contrast-induced nephropathy and outcome post-emergency percutaneous coronary intervention in AMI patients with preserved ejection fraction. *Heart and vessels*. 2018:1-10.
164. Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abergel E, et al. Acute kidney injury after primary angioplasty: is contrast-induced nephropathy the culprit? *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e005715.
165. Toprak O, Cirit M. Investigating the volume status before contrast nephropathy studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(2):464-.
166. Gungoren F, Besli F, Tanriverdi Z, Demirbag R. Inferior vena cava assessment can predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization: A single-center prospective study. *Echocardiography*. 2018;35(12):1915-21.