



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ KALP
YETERSİZLİĞİ İLE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. KENAN ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T. C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ KALP
YETERSİZLİĞİ İLE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. KENAN ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. MESUT AYDIN

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof Dr Sait ALAN'a, tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Yrd Doç Dr Mesut Aydın'a, değerli hocalarım Prof Dr Nizamettin TOPRAK'a, Doç Dr Habib ÇİL'e, Doç Dr Faruk ERTAŞ'a, Doç Dr Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç Dr Mehmet Ali ELBEY'e, Doç Dr Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç Dr Zuhale ARITÜRK ATILGAN'a, Doç Dr Hasan KAYA'ya, Yrd Doç Dr M. Ata AKIL'a, Yrd Doç Dr M. Zihni BİLİK'e, Yrd Doç Dr Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd Doç Dr Nihat POLAT'a ve Yrd Doç Dr Halit ACET'e Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmış ve ayrılmış saygı değer hocalarım Prof Dr Serdar SOYDİNCİ ve Prof Dr M. Sıddık ÜLGEN'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; sevgili aileme teşekkür ederim.

Şubat 2015

Dr Kenan ATEŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ KALP YETERSİZLİĞİ.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.1.2. Terminoloji ve Sınıflandırma	2
2.1.3. Patofizyoloji	5
2.1.4. Klinik	8
2.1.5. Tanı	12
2.2. EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU	15
2.2.1 Anatomi ve Fizyoloji	15
2.2.2. Patofizyoloji	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Populasyonu.....	20
3.2 Yöntem.....	21
3.3 Ekokardiyografi ve Epikardiyal Yağ Dokusu	22
3.4. İstatistiksel Analiz	24
3.5. Çalışma Protokolü	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Temel Klinik Bilgiler	25
4.2. Ekokardiyografi Bulguları	27
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	29
5.TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR	36

ÖZET

Amaç: Epikardial yağ dokusu (EYD) visceral yağ dokusunun kalp etrafında depolanmış özel şeklidir. Kalp hastalıkları ve metabolik hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmıştır. EYD ile obezite, metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, gibi korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) için risk faktörü oluşturan hastalıklarla ilişkisi olduğundan, EYD'nin, KEF-KY'yi öngörmede önemini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2013 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi'ne başvuran 50-80 yaş aralığındaki hastalardan; kalp yetersizliği(KY) tanısı ile kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yatan 30 hasta KY grubunu, kardiyoloji polikliniğine kardiyovasküler risk faktörleri olup kalp yetersizliği semptomları ile başvuran 30 hasta da kontrol grubu olarak seçildi. Demografik ve klinik özellikler açısından benzer özellikli gruplar oluşturulmaya çalışıldı. Çalışmaya alınan hasta grubundaki hastalar, Avrupa Kardiyoloji Demeği 2012 kalp yetersizliği kılavuzundaki tanı kriterlerine göre belirlendi. EYD ekokardiyografi (GE Vivid S6) cihazı kullanılarak parasternal uzun akstan ölçüldü. EYD iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Epikardial yağ dokusu, KEF-KY'li hastalarda, kontrol grubuna göre artmıştı (9.21 ± 0.82 mm ile 7.13 ± 1.39 mm $p<0.001$). SV hipertrofisi ile ilgili ekokardiyografik bulgular olan IVS (13.03 ± 0.57 mm ile 12.11 ± 2.22 mm $p=0.013$), LVMI (131.13 ± 18.00 gr/m² ile 117.90 ± 20.30 gr/m² $p=0.010$) ve SV diyastolik disfonksiyon ile ilgili bulgular olan LAVI (60.71 ± 21.53 ml/ m², 44.92 ± 9.93 ml/m² $p<0.001$), E/é (13.87 ± 3.88 , 10.12 ± 2.44 $p<0.001$), KY grubunda daha yüksek bulundu. Obezite göstergesi olarak VKİ anlamlı değilken ($p=0.097$), visceral obezite göstergesi bel çevresi anlamlı olarak bulundu ($p<0.001$). KY grubunda anlamlı olarak bulunan EYD, yaş, LVMI, belçevresi, LAVI, E/é parametrelerinin lojistik regresyon analizinde EYD anlamlı bulundu ($p=0.012$). Bel çevresi sınırdan anlamlı bulunurken ($p=0.045$) diğer parametreler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Sonuçlar: Epikardiyal yağ dokusunu, KY grubunda artmış olarak saptadık. EYD'yi KEF-KY için öngördürücü olarak belirledik. EYD, KEF-KY grubunda artmış olarak bulunduğu için, KEF-KY'nin patofizyolojisindeki inflamasyon biyobelirteçleri arasında gösterilebilir.

Anahtar kelimeler; Epikardiyal yağ dokusu, KEF-KY, Komorbid hastalıklar, Obezite, İnflamasyon



ABSTRACT

Background: Epicardial fat tissue (EFT) is a special form of visceral fat surrounding the heart. It is associated with heart and metabolic diseases. EFT is associated with HFPEF risk factors like obesity, metabolic syndrome, hypertension, diabetes. So in this study we searched the importance of EFT as a predictor of HFPEF.

Material and methods: We chose the patients between 50-80 ages who were admitted to Dicle University Medicine Faculty Heart Hospital between November 2013 and August 2014. Heart failure group was 30 patients who were admitted to cardiac intensive care unit, control group was 30 patients who were admitted to cardiology polyclinics. We care about patients demographic and clinical features to be similar. HF patients diagnosed according to European Cardiology Society 2012 Heart failure guideline. EFT was measured with transthoracic parasternal long axis with Echocardiography device (GE Vivid S6). We compare EFT between the two groups.

Results: Epicardial fat tissue in patients with HFPEF was increased compared to the control group (9.21 ± 0.82 mm and 7.13 ± 1.39 mm $p < 0.001$). Echocardiographic findings associated with LV hypertrophy; IVS (13.03 ± 0.57 mm and 12.11 ± 2.22 mm $p = 0.013$), LVMI (131.13 ± 18.00 gr/m² and 117.90 ± 20.30 gr/m² $p = 0.010$) and findings associated with LV diastolic dysfunction were LAVI (60.71 ± 21.53 ml/m² and 44.92 ± 9.93 ml/m² $p < 0.001$) and E/e' (13.87 ± 3.88 and 10.12 ± 2.44 $p < 0.001$) were increased in HFPEF compared with control group. BMI as an indicator of obesity was not significant ($p = 0.097$), but waist circumference as an indicator of visceral obesity was significant ($p < 0.001$). Results of logistic regression analyses of EFT, age, LAVI, LVMI, waist circumference, E/e' which were significant in HF group; EFT was significant ($p = 0.012$), waist circumference significance was borderline ($p = 0.045$).

Conclusions: Epicardial fat tissue was increased in HF group. We found EFT as a predictor in HFPEF. In HFPEF group increased EFT means we can use EFT as a biomarker of inflammation in the pathophysiology of the HFPEF.

Keywords; Epicardial fat tissue, HFPEF, Comorbidities, Obesity, Inflammation

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AF	: Atriyal fibrilasyon
ARB	: Anjiyotensin resptör blokörü
DASH	: Hipertansiyonu durdurmaya odaklanmış diyet
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DM	: Diyabetes mellitus
EYD	: Epikardiyal yağ dokusu
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
Gc	: Guanilat siklaz
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IL-6	: İnterlökin 6
IVS	: İnterventriküler septum
İKH	: İskemik kalp hastalığı
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KY	: Kalp yetersizliği
LAVI	: Sol atriyal hacim indeksi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVEDVI	:Sol ventrikül diyastol sonu hacim indeksi
LVMİ	: Sol ventrikül kütle indeksi
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
NO	: Nirik oksit
NT-proBNP	: N-terminal pro B tipi natriüretik peptit
PAI-1	: Platelet aktivasyon inhibitörü 1
MKP-1	: Monosit kemotaktik factor 1
PKG	: Protein kinaz G
RAS	: Renin anjiyotensin sistemi

SA	: Sol atriyum
SV	: Sol ventrikül
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
sGMP	: Siklik guanozin monofosfat
TAPSE	: Triküspit anüler plan sistolik sapma
TDI	: Doku Doppler görüntüleme
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TNF-α	: Tümör nekrozis factor alfa
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	: NYHA işlevsel sınıflaması
Tablo 2	: KEF-KY belirti ve bulguları
Tablo 3	: KEF-KY tanı kriterleri
Tablo 4	: KEF-KY tipik belirti ve bulguları
Tablo 5	: KEF-KY ekokardiyografi bulguları
Tablo 6	: Çalışmada dışlanma kriterleri
Tablo 7	: Hastaların demografik ve klinik özellikleri
Tablo 8	: Hastaların kullandığı kardiovasküler ilaçlar
Tablo 9	: Hastaların ekokardiyografi bulguları
Tablo 10	: Hastaların laboratuvar bulguları
Tablo 11	: Multivariate lojistik regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	: KEF-KY patofizyolojik mekanizmaları
Şekil 2	: EYD makroskopik görünümü
Şekil 3	: EYD'nin transtorasik ekokardiyografi ile ölçümü
Şekil 4	: ROC analizi eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği sık görülen bir hastalık olup, gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde görülmekte, bu oran 70 yaş ve üzeri bireylerde %10'a kadar yükselmektedir. Buhastaların yaklaşık yarısını, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) oluşturmaktadır (1,2). Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda KEF-KY'de mortaliteyi azaltacak kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmamaktadır, ancak kalp yetersizliğinde semptomları azaltıp yaşam kalitesini artırmak ve hastane yatışlarını azaltıp tedavi maliyetlerini düşürmek tanı ve tedavinin asıl amacıdır.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) viseral yağ dokusunun kalp etrafında depolanmış özelşeklidir. EYD'nin kalp hastalıkları ve metabolik hastalıklarla ilişkisi kanıtlanmıştır. EYD'nin obezite, metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, ateroskleroz ile ilişkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. EYD ile obezite, metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, gibi KEF-KY risk faktörü oluşturan hastalıklarla ilişkisi olduğundan; EYD'nin, KEF-KY'nin erken teşhisindeki önemini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EJEKSİYON FRAKSİYONU KORUNMUŞ KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kalp yetersizliği(KY), normal veya artmış dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (1). Klinik olarak KY; kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi tipik belirtiler ve artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi bulguların görüldüğü klinik bir sendrom olarak da tanımlanabilir. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ye rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde %10'dan fazla görülmektedir (2). Bu hastaların yarısını düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY), geri kalan yarısını da KEF-KY oluşturmaktadır.

2.1.2.Terminoloji ve Sınıflandırma

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), KY'yi tanımlamak için kullanılan en önemli terminolojidir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) diyastol sonu hacimden, sistol sonu hacmin çıkarılması yani atım hacminin diyastol sonu hacime bölünmesi ile elde edilir. Sol ventrikül kasılma işlevleri bozulan hastalarda, EF normale göre azalır ve atım hacminin korunması için genellikle diyastol sonu hacim artar ve zamanla kalpte genişleme olur. EF, yalnızca prognostik değerinden dolayı değil, aynı zamanda çoğu klinik çalışmada hastaların EF'ye göre seçilmesinden dolayı da önemlidir. Sistolik KY veya düşük EF'si olan hastalarla (DEF-KY) yapılan temel klinik çalışmalara, genellikle EF $\leq$ %35 olan hastalar dâhil edilmiştir ve günümüzde etkinliği kanıtlanmış tedavilerin sadece bu grup hastalarda etkin olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, yakın zamanda, EF $>$ %40-45 olan ve kapak hastalığı ya da perikart hastalığı gibibaşka kardiyak bozukluğu olmayan KY hastaları ile de çalışmalar yapılmıştır. Bu hastaların bazılarında, EF tamamen normal değerlerde olmamakla beraber, sistolik işlevlerde de büyük bir azalma

görülmemektedir. Bu grup hastalarda EF genellikle %50 ve üzerindedir. Bu nedenle, bu hastaları tanımlamak için KEF-KY terimi geliştirilmiştir. EF değeri %35-50 arasında kalan hastalar da gri alanı temsil etmektedir ve büyük olasılıkla birincil olarak hafif sistolik işlev bozukluğuna sahiptirler. KEF-KY tanısı büyük oranda bir dışlama tanısı olduğundan, DEF-KY tanısına göre daha zordur. Öncelikle anemi ve kronik akciğer hastalığı gibi, hastanın belirtilerine yol açabilecek kalp dışı olası nedenler dışlanmalıdır (3,4). Sıklıkla bu hastaların kalpleri geniş değildir ve çoğunda sağ ventrikül (SV) duvar kalınlıkları ile sol atriyum (SA) boyutları artmıştır. Çoğunda, bu hastalardaki KY'nin nedeni olarak kabul edilen diyastolik işlev bozukluğunun kanıtları mevcuttur (3,4). Bu yüzden, önceden bu hastaları tanımlamak için diyastolik KY terimi kullanılmıştır. EF değerinin ve normal aralığının belirlenmesinin, uygulanan görüntüleme tekniğine, analiz yöntemine ve uygulayıcıya bağlı olduğu unutulmamalıdır. Diğer taraftan, daha hassas yöntemlerle sistolik işlev ölçümü, korunmuş ve normal EF değeri olan hastalarda anormallikler gösterebilir. Bu yüzden korunmuş ya da azalmış sistolik işlev terimi yerine korunmuş ya da azalmış EF terimi tercih edilmektedir (5,6).

New York Kalp Cemiyeti(NYHA) sınıflaması; KY'nin semptomatik ciddiyetini gösteren işlevsel bir sınıflamadır. NYHA işlevsel sınıflaması (Tablo 1) neredeyse tüm randomize KY tedavi çalışmalarında hasta seçimi için kullanılmıştır ve bu yüzden etkin tedavilerden fayda gören hastaları tanımlamak için de kullanılır. NYHA sınıf I hastaların kalp hastalığına bağlı belirtileri yoktur; NYHA sınıf II, III, IV hastaların ise sırasıyla hafif, orta ve ciddi belirtileri vardır. Belirtilerin ciddiyeti ile ventrikül işlevleri arasında zayıf bir ilişki olduğu unutulmamalıdır. Bu yüzden, belirtilerin ciddiyeti ile sağkalım arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen, hafif belirtileri olan hastalar yinede hastaneye yatış ve ölüm açısından göreceli olarak yüksek mutlak risk altında olabilirler (7-9). KY'de belirtiler hızla değişebilir; örneğin hafif belirtileri olan kararlı bir hastada bir aritminin ortaya çıkmasıyla istirahatte ani nefes darlığı oluşabilir ve akut akciğer ödemi ya da NYHA sınıf IV belirtileri olan, akut olarak kötüleşmiş bir hasta diüretik uygulaması sonrası hızla iyileşebilir. Belirtilerde kötüleşme artmış hastaneye yatış ve ölüm riskine işaret etmektedir ve acil tıbbi dikkat ve tedavi gerektirir.

Tablo 1.New York Kalp Cemiyeti işlevsel sınıflaması

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
Sınıf II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
Sınıf III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliksürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

Asemptomatik SV sistolik işlev bozukluğu, tipik KY belirti ve bulgularını hiçbir zaman sergilememiş olan hastaları tanımlamaktadır. Kronik KY; bir süredir KY tanısı konulup tedavi alan hastaları tanımlar. Kompanse KY terimi; belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY kötüleşirse, hasta dekompanse olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvuruyu gerektirecek şekilde akut olarak gelişebilir. Dekompanse KY'nin ciddi prognostik önemi vardır. Yeni gelişen KY, örneğin akut miyokart enfarktüsü sonucu olarak akut bir şekilde ya da bilinmeyen bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide, subakut tarzda karşımıza çıkabilir ve klinik tablo devam edebileceği gibi, iyileşerek hasta kompanse hale de gelebilir. Hastaların belirti ve bulguları gerilese de, altta yatan kardiyak işlev bozukluğu düzelmeyebilir ve bu durumda hastalar tekrarlayan dekompensasyon için risk altına girerler. Konjestif KY terimi, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde hala zaman zaman kullanılmaktadır ve su ve tuz tutulumu kanıtları olan akut ya da kronik KY'yi tanımlamaktadır. Konjesyon, bazı diğer KY belirtilerinin aksine, diüretik tedavisi ile gerileyebilir. Bu terimlerin çoğu veya tümü, hastalığın evresine göre aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilmektedir.

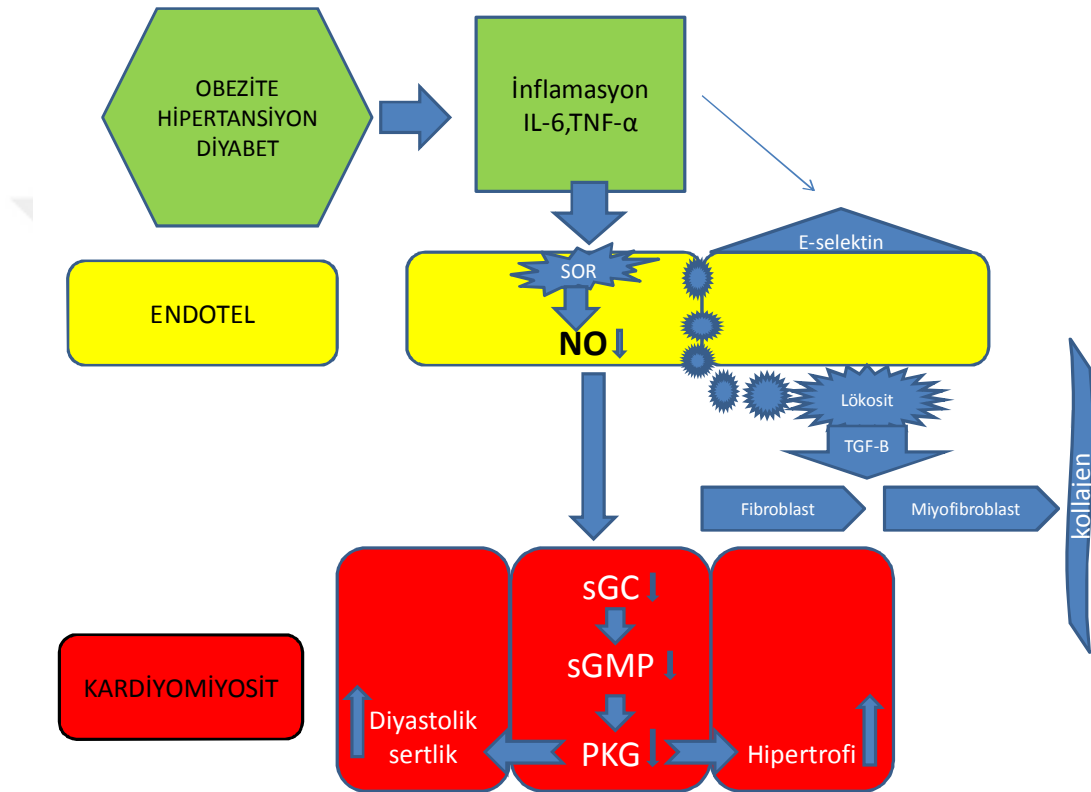
2.1.3. Patofizyoloji

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde temel patofizyolojik mekanizmalar, SV konsantrik remodelingi ve SV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdir (10,11). Yapısal değişiklikler kardiyomiyosit hipertrofisi, interstisyel fibrozis, olurken (12,13); fonksiyonel değişiklikler de miyokardiyal kas bantlarının azalmış gevşemesi ve artmış kardiyomiyosit sertliğidir (14,15). Moleküler düzeyde incelendiğinde ise anormal intramiyokardiyal sinyaller endotel hücrelerinden adezyon molekülleri salgılamak, inflamatuvar hücreler de profibrotik transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) salgılamakta ve oksidatif stres oluşturup NO yıkımını artırmaktadır (16,17). Bilimsel çalışmalarda miyokardiyal yapı, fonksiyon ve sinyal iletimindeki bu yeni saptanan mekanizmalar; KEF-KY’de miyokardiyal remodeling ve diyastolik disfonksiyonla ilgili yeni bir paradigma yaratmıştır.

Bu yeni paradigmadaki mekanizmalar Şekil 1’de gösterilmiştir. Komorbid hastalıklar ve özellikle obezite sistemik proinflamatuvar durum yaratmaktadır. Bu proinflamatuvar durum koroner mikrovasküler endotel hücrelerin serbest oksijen radikalleri üretmesine neden olup kardiyomiyositlerdeki NO biyoyararlanımını azaltmaktadır. Azalmış NO biyoyararlanımı kardiyomiyositlerdeki protein kinaz G (PKG) aktivitesini azaltmaktadır. Azalmış PKG aktivitesi dev hücre iskelet proteini titinin hipofosforilasyonuna neden olur ve SV konsantrik remodelingi ve kardiyomiyosit sertliğini tetikler. Kardiyomiyosit sertliği ve miyofibroblastların yarattığı artmış kollajen depolanması, KEF-KY’deki temel fonksiyonel bozukluk olan diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır.

Komorbid hastalıklar sistemik inflamatuvar duruma neden olup koroner mikrovasküler endotel hücrelerinden vasküler hücre adezyon molekülleri ve E-selektin salgılamaktadır (17,18). Bu salgılar lökositlerin aktivasyonu ve subendotelial bölgeye göç etmesine neden olur. Proinflamatuvar durum aynı zamanda endotel hücrelerinin serbest oksijen radikali üretmesine neden olur (19). Bu serbest oksijen radikallerinden biri olan superoksit anyonu miyokard hücrelerinde NO’yu peroksinitrite çevirerek

aktivitesini azaltır. Kardiyomiyositlere bitişik endotel hücrelerinde azalmış NO biyoyararlanımı ve artmış peroksinitrit düzeyleri, guanilat siklaz (Gc) enzimi tarafından, siklik guanozin monofosfat (sGMP) üretiminin azalmasına neden olur (20). Azalan sGMP düzeyleri de PKG aktivitesini azaltır.



Şekil 1: KEF-KY’de remodeling mekanizmaları

(SOR: Serbest oksijen radikalleri, NO: Nitrik oksit, PKG: Protein kinaz G, GC: Guanilat siklaz, sGMP: Guanozin monofosfat, TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü Beta)

Deneysel ve klinik çalışmalarda PKG’nin kardiyomiyosit hipertrofisine neden olduğu saptanmıştır. Hayvan deneylerinde, fosfodiesteraz-5 enzimini inhibe edip sGMP düzeyleri artıran ve dolayısıyla PKG aktivitesini artıran sildenafil, farelere verildiğinde kardiyomiyosit hipertrofisini ve interstisyel fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (21). Diyabetik kardiyomiyopati ve SV remodelingi olan hastalara sildenafil verildiğinde SV kütle/hacim oranı azalmıştır (22). Benzer bir durum da, diyabet ve aort stenozu olan

hastalarda, azalmış PKG aktivitesi ve artmış kardiyomiyosit hipertrofisi ilişkisi saptanmıştır (23).

Endotelden miyokarda doğru olan bozulmuş NO-sGMP-PKG sinyal iletimi, miyokardiyal gevşemeyi de etkilemektedir. Endokardiyal endoteldeki bozulma, gevşemenin başlamasını geciktirir (24). Yüksek peroksinitrit düzeyleri protein fosfataz 2a'nın aktivitesini artırıp fosfolambamın fosforilasyonuna neden olur. Bu durum sarkoplazmik retikuluma Ca^{+2} girişini azaltıp, diyastolde hücre içi Ca^{+2} miktarını artırır (25). Bu durum, KEF-KY hastalarından alınan izole kalp kası bantlarında dinlenme durumunda yüksek basınçlara neden olmaktadır.

Endotelden miyokarda doğru olan bozulmuş NO-sGMP-PKG sinyal iletimi aynı zamanda miyokardiyal sertliğe neden olmaktadır. Aort stenozu veya dilate kardiyomiyopati hastalara koroner infüzyonla verilen NO, akut olarak SV diyastolik sertliği azaltmıştır (26). Sildenafil, KEF-KY hastalarında ve pulmoner hipertansiyonu olan KEF-KY hastalarında, diyastolik SV sertliğini azaltmıştır (27). Sildenafil ile yaşlı bir köpekte yapılan çalışmada benzer sonuç alınmıştır (28). Bu köpekte diyastolik SV sertliğindeki azalma titinin fosforilasyonu ile olmuştur. Titin hücre iskeletini oluşturan dev bir proteindir. Erken ve geç diyastolde protein kinazların fosforilasyonu ile şekil değiştirir ve miyosit sertliğini düzenler (29). Bu protein kinazların en önemlisi protein kinaz G'dir.

Yakın zamanlı bir histolojik çalışmada KEF-KY hastalarının miyokardında kollajen miktarı, tip I kollajen salınımı ve kollajen çapraz bağlantıları artmış olarak saptanmıştır. Bu durum diyastolik SV disfonksiyonuna neden olmaktadır (13). Mikrovasküler endotele doğru göç eden monositlerden salınan TGF- β , fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürerek, KEF-KY'de miyokardiyal kollajen depolanmasına neden olmaktadır (30,31). Mikrovasküler inflamasyona neden olan fibroblastların, miyofibroblastlara dönüşümüne aynı zamanda azalmış NO biyoyararlanımı (32), artmış profibrotik endotelin-1, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri de neden olmaktadır (33).

2.1.4. Klinik

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda, DEF-KY'li hastalarda olduğu gibi azalmış egzersiz kapasitesi, azalmış yaşam kalitesi ve nöroendokrin aktivasyon oluşmaktadır (34). Sempatik sinis sistemi ve Renin Anjiyotensin Sisteminin aktivasyonu sonucu Na ve su tutulumu ile oluşan pulmoner ve sistemik konjesyon nedeni ile Tablo 2'de görülen kalp yetersizliğinin belirti ve bulguları oluşur. Klinik belirtiler ve bulgular; KEF-KY ile DEF-KY nin ayırıcı tanısında kullanılamaz, bu yüzden görüntüleme yöntemleri ile EF hesaplanması gerekir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları, demografik özellikler ve komorbid hastalıklar açısından DEF-KY hastalarından farklıdır. Bu hastalar genellikle 65 yaşından büyük ve %50-70 oranında kadınlardan oluşmaktadır. Hastaların çoğunda hipertansiyon öyküsü bulunur. Hastalarda obezite %30-50, diyabet %30-50, atriyal fibrilasyon %20-40 arasında görülür. Böbrek hastalığı DEF-KY hastalarında olduğu sıklıkta, koroner arter hastalığı ise DEF-KY hastalarına göre daha az görülür. Tedavide benzer ilaçlar kullanılmakta ve bunlar; diüretikler, ACE inhibitörleri, beta blokörler, digoxin, spirinolakton, kalsiyum kanal blokörleri, diğer antihipertansif ve antiaritmik ilaçlardır.

Yaş ile beraber kardiyovasküler hastalık olmasa da diyastolik disfonksiyon oluşmaktadır (35). Yaşlandıkça damar serliği artmakta, bu durum efor sırasında belirgin şikayetlere neden olmaktadır. Apoptozis ile kardiyomiyosit sayısında azalma gibi yapısal ve beta adrenerjik reseptör duyarlılığında azalma ile kalsiyum metabolizmasındaki değişimler gibi işlevsel değişiklikler, diyastolik disfonksiyon mekanizmalarında rol oynamaktadır (36).

Cinsiyet olarak bu hasta grubunda kadınlar daha fazladır. Yaşlı kadınlarda KEF-KY daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (37). Ancak yaşla beraber erkeklere oranla kadınlarda damar sertliğinde daha fazla artış olması bir neden olabilir (35).

Tablo 2. Kalp yetersizliğinin belirti ve bulguları

Belirtiler	Bulgular
Nefes darlığı	Jügüler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojügüler reflü
Paroksizmal noktürnal dispne	Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi)
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vurusunun sola kayması
Halsizlik, yorgunluk, egzersizsonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp seslerinde üfürüm
Ayak bileği şişliği	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Gece gelen öksürük	Akciğerlerde krepitasyon
Hışıltı (<i>wheezing</i>)	Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral efüzyon)
Kilo artışı (>2kg/hafta)	Taşikardi
Kilo kaybı (ileri kalp yetersizliğinde)	Düzensiz nabız
Şişkinlik hissi	Taşipne (>16 solunum/dk)
İştahsızlık	Hepatomegali
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Asit
Depresyon	Zayıflama (kaşeksi)
Çarpıntı	-
Senkop	-

Hipertansiyon KEF-KY hastalarında en sık bulunan kardiyovasküler hastalıktır. Kronik kan basıncı yüksekliği kalpte yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olmaktadır. Hipertansif kalp hastalığının sonucu olarak sol ventrikül hipertrofisi, damar sertliğinde artış, sistolik ve diyastolik sertlikte artış, ventrikül gevşemesinde bozulmaya neden olur. Bunlar da KEF-KY patogenezindeki mekanizmaları oluşturmaktadır (38). Hipertansif

kalp hastalıklarında iskemi oluşması dolum basınçlarını daha da artırır, KEF-KY hastalarında her iki durum genellikle beraber görülür, daha çok hangisinin neden olduğu ise araştırma konusudur.

Koroner arter hastalığı veya miyokardiyal iskemi KEF-KY hastalarında yaygın olarak görülür (39). Akut iskeminin diyastolik disfonksiyona neden olduğu kesin olarak bilinmekle beraber, koroner arter hastalığının diyastolik disfonksiyondaki rolü tartışmalıdır. Revaskülarizasyonun, KEF-KY hastalarında prognozu pozitif yönde etkilemesi patogeneizde iskeminin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden kalp yetersizliği kılvezlerinde, diyastolik disfonksiyon nedeni olarak iskemi düşünülüyorsa revaskülarizasyon önerilmektedir (40,41). Koroner diffüz hastalık ve artmış endotelial disfonksiyon, kadınlarda KEF-KY patogenezinde araştırılması gereken konulardır. Epikardiyal koroner arter hastalığı olmasa bile yaş, hipertansiyon ve diyabet mikrovasküler disfonksiyona neden olup egzersiz sırasında koroner kan akımında bozulmaya ve diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (42).

Atriyal fibrilasyon, KEF-KY hastalarındaki dekompanstasyonun sık nedenleri arasındadır. Atriyal fibrilasyon, diyastolik disfonksiyonun olduğu kalp yetersizliklerinde dekompanstasyona neden olurken, diyastolik disfonksiyon da atriyal fibrilasyon için risk faktörünü oluşturur (43). Bu yüzden KEF-KY, diyastolik disfonksiyon, atriyal fibrilasyon yaşlılarda yaygın görülen ilişkili patofizyolojik mekanizmalara sahiptir.

Obezite, kalp yetersizliği için risk faktörüdür. KEF-KY hastaları diğer kalp yetersizliği olan hastalara kıyasla daha obez hastalardır. Obez hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı artmaktadır. Artmış yağlanma, sadece kalbe hemodinamik yük oluşturmakla kalmayıp aynı zamanda kronik inflamasyona neden olan birçok biyolojik aktif peptid ve peptid olmayan mediyatörün kaynağıdır.

Artmış vücut kitle indeksi, KEF-KY ile ilişkili hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Obez hastalarda doku Doppler görüntüleme veya invaziv sol ventrikül basınç ölçümleri ile ilgili çalışmalarda, kalp yetersizliği olmadan da diyastolik disfonksiyon ve artmış dolum basınçları saptanmıştır (44).

Diyabet, kalp yetersizliği için risk faktörüdür. Diyabet prevelansı, KEF-KY ve DEF-KY’de benzerdir. Diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve böbrek yetersizliği için predispozan bir durum olmasına rağmen, diyabet ve hipergliseminin miyokard yapı ve fonksiyonları üzerinde direk etkileri vardır. Yapısal olarak miyosit hipertrofisi, ekstrasellüler matriks ve fibroziste artış, intramiyokardiyal mikroanjiyopatiye neden olur. Fonksiyonel olarak da endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, bozulmuş sol ventrikül gevşemesi, artmış pasif diyastolik sertleşme ve kontraktıl disfonksiyon görülür. Yapısal ve fonksiyonel koroner vasküler ve miyokardiyal değişiklikler farklı mekanizmalarla oluşur bunlar; metabolik değişiklikler, proinflatuvar ve profibrotik mediyatörlerin aktivasyonu, kardiyak otonomik nöropati, glikasyon ile ürünlerinin neden olduğu kollajen depolanması, kollajen sertliğinde artış, yaşla ilişkili miyokardiyal ve damar sertliğinde artıştır.

Böbrek yetersizliği, kalp yetersizliğinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir (45). Çalışmalarda böbrek yetersizliğinin ciddiyeti azalmış veya normal EF’de benzerdir (46-48). Ayrıca kalp yetersizliği tedavisi ile oluşan böbrek yetersizliği de benzerdir. KEF-KY’ye eşlik eden en sık hastalığın hipertansiyon olduğu düşünüldüğünde, böbrek yetersizliğinin dirençli hipertansiyon nedeni olması da kalp yetersizliği oluşmasını daha da artırır.

Pulmoner hipertansiyon, nefes darlığı ile başvuran normal EF’si olan hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Bu hastalar çoğu zaman pulmoner hipertansiyon kliniklerine pulmoner arteriyel vazodilatatör tedavi için yönlendirilirler. Kılavuzlar, pulmoner hipertansiyon nedeni ve ciddiyeti için sağ kalp kataterizasyonu önerirler (49). Bu hastaların çoğunda olan pulmoner hipertansiyon dinlenme veya egzersiz ile oluşan pulmoner venöz hipertansiyondur ve pulmoner vasküler direnç normal veya hafif artmış olarak bulunur (50,51). Kronik pulmoner venöz hipertansiyon pulmoner basınçlar üzerinde hemodinamik etkilere ve reaktif pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyona neden olur, bu durum kalp yetersizliği tedavisi ile dolum basınçları azaldığı zaman yavaşça çözülür. Zamanla, kronik pulmoner hipertansiyon pulmoner vasküler remodeling ve geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyona neden olur. Bu mekanizmalar ve değişiklikler

DEF-KY ve mitral kapak hastalıklarında iyi bilinmektedir ancak KEF-KY hastalarında nadiren düşünülür. KEF-KY de pulmoner hipertansiyon prevalansı %86'ya kadar yükselmektedir ve kötü prognozla ilişkilidir (52,53). Bu hasta grubuyla ilgili bir yaklaşım yakın zamanda yayınlandı (49) ve ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon kanıtları olan hastalara ampirik pulmoner arteriyel vazodilatatör tedavi başlanması önerilmemektedir.

2.1.5. Tanı

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanısı; Tablo 3'te gösterilen tipik belirtiler ve bulgular ile uyum gösteren kalp yetersizliğinin yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının saptanması ile konulur. Yapısal ve fonksiyonel bozuklukların tanısı görüntüleme teknikleri ile konulur ve bunun için en sık ekokardiyografi kullanılır. KEF-KY'de ayrıca diyastolik dolum basınçları tanısız değilse ($8 < E/e' < 15$), natriüretik peptidlerin tanıda kullanılması gerekir

Tablo 3: KEF-KY tanı kriterleri

KEF-KY tanı kriterleri
1. Tipik KY belirtileri
2. Tipik KY bulguları
3. Normal veya sadece hafifçe azalmış SVEF ve dilate olmayan SV
4. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SV hipertrofisi/SA genişlemesi) ve/veya diyastolik işlev bozukluğu
KY: Kalp yetersizliği, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SV: Sol ventrikül, SA: Sol atriyum

Kalp yetersizliği belirti ve bulgularının çoğu Na ve su tutulumuna bağlı olduğu için özgül değildir. Bu yüzden KEF-KY'nin tanısında tipik belirti ve bulgular kullanılmalıdır. KY'nin tipik belirti ve bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir. Kalp yetersizliğinin tipik olan belirtileri; nefes darlığı, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne,

egzersiz toleransında azalma halsizlik, yorgunluk ve egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması ile ayak bileği şişliğidir. KY'nin tipik bulguları ise; yüksek jügüler ven basıncı, hepatojügüler reflü, üçüncü kalp sesi (gallop ritmi), kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi ve kalp seslerinde üfürümdür.

Tablo 4: KEF-KY tanısında kullanılan tipik belirtiler ve bulgular

Tipik belirtiler	Tipik bulgular
Nefes darlığı	Jügüler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojügüler reflü
Paroksizmal noktömal dispne	Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi)
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vurusunun sol kayması
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp seslerinde üfürüm
Ayak bileği şişliği	-

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinden şüphelenilen hastalarda; doğruluk, ulaşılabilirlik, güvenlik ve maliyet nedenleriyle seçilecek yöntem ekokardiyografidir (54-61). Ekokardiyografi, kardiyak anatomi ve işlevler ile ilgili bilgiler sağlamaktadır. EF'yi ölçmede önerilen ekokardiyografik yöntem apikal biplan diskler yöntemidir, diğer bir ifadeyle modifiye Simpson kuralıdır (54-61, 62). KEF-KY hastalarında en sık görülen ekokardiyografik bozukluklar ve klinik yansımaları Tablo 5'te sunulmuştur. KEF-KY hastalarında patofizyolojik bozukluğun SV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünüldüğü için tanıda SV diyastolik işlev bozukluğunun teşhisi esastır (54-61,63,64). KEF-KY hastalarında yaygın olarak ölçülen Doppler ekokardiyografi diyastolik göstergeleri Tablo 5'te verilmiştir. Önemli olarak, hiçbir ekokardiyografik parametre tek başına SV diyastolik işlev bozukluğu tanısını koymada yeterli ölçüde kesin ve tekrarlanabilir değildir. Bu yüzden, tüm ilişkili iki boyutlu ve

Doppler verilerini içeren kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme önerilmektedir (63,64). Bu inceleme, hem yapısal (SV hipertrofisi, SA genişlemesi), hem işlevsel bozuklukların değerlendirilmesini içermelidir. Doku Doppler görüntülerden elde edilen ve mitral anulustan ölçülen erken diyastolik miyokardiyal hızlar (e'), miyokardiyal relaksasyonun değerlendirilmesini sağlar. Normal bir e' (gerçek zamanlı pulse TDI ile ölçülen, septal <8 cm/s, lateral <10 cm/s veya ortalama <9 cm/s) KY hastalarında çoknadirdir. E/e' oranı, LV doluş basınçları ile ilişkilidir (63,64). Bu yüzden, LV diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik kanıtı azalmış e' (e' ortalama <9 cm/s) veya artmış E/e' oranı (>15) veya bu parametrelerin birleşiminden oluşur (Tablo 5). En az iki anormal ölçüm ve/veya AF varlığı tanı olasılığını kuvvetlendirir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanısında, ekokardiyografide diyastolik basınçlar tanısal değilse ($8 < E/e' < 15$), natriüretik peptitlerden yararlanılır. Herhangi bir kalp boşluğundaki yük arttığında, yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesi olan natriüretik peptitlerin kan konsantrasyonu artmaktadır (65-68). Tedavi almamış hastalarda, normal natriüretik peptit seviyeleri, belirgin kalp hastalığını hemen hemen dışlar ve ekokardiyografi yapılmasına gerek kalmayabilir. Çok sayıda çalışma iki en sık kullanılan natriüretik peptit tipi; B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) için, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır (69-76). Dışlama değerleri, akut ortaya çıkan veya belirtilerin kötüleştiği hastalarda ve belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalarda farklılık göstermektedir. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir (77). Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri, NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (69-76).

Tablo 5: KEF-KY tanısında kullanılan ekokardiyografik bulgular

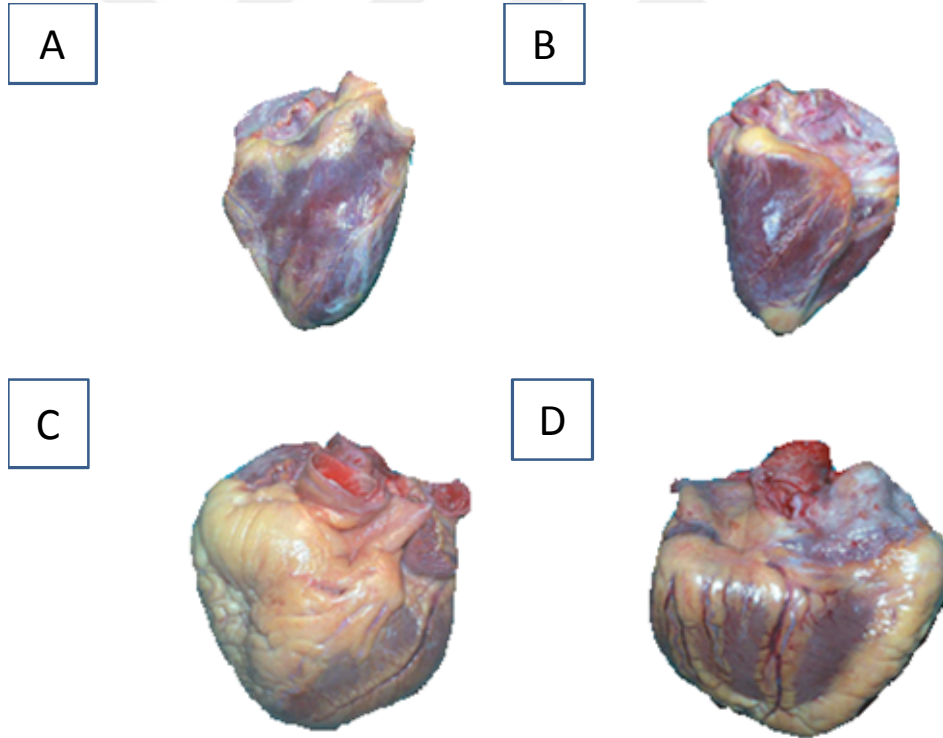
SV ejeksiyon fraksiyonu(SVEF)	Korunmuş (>%50)	SV sistolik işlevleri korunmuş
SV diyastol sonu hacim indeksi(LVEDVI)	Normal (hacim<97 ml/m ²)	SV hacim yüklenmesi yok
SA hacim indeksi(LAVI)	Artmış (hacim >34 ml/m ²)	SV doluş basıncında artış
SV kütle indeksi(LVMI)	Artmış (kadınlarda >95gr/m ² , erkeklerde >115 gr/ m ²)	SV aşırı basınç yükü
é	Azalmış (<8 cm/s septal, <10 cm/s lateral, <9 cm/s ortalama)	Gecikmiş SV relaksasyonu
E/é oranı	Artmış (>15)	Yüksek SV doluş basıncı
-	Azalmış (<8)	Normal SV doluş basıncı
-	Orta (8-15)	Gri zon (ek parametreler gerekli)

2.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

2.2.1 Anatomi ve Fizyoloji

Epikardiyal yağ dokusu; visceral yağ dokusunun kalbin etrafını saran özelleşmiş bir parçasıdır. Epikardiyal ve intraabdominal yağlar olan mezenterik ve omental yağ dokuları embriyogenezis sırasında mezodermden gelişir (78). Kalbin farklı bölgelerinde farklı oranda bulunur. En fazla izlendiği yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbestduvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru koroner arter dalları çevresindedir (79). Kalbin yağ ve kas içeriği arasında fonksiyonel ve anatomik bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu yağ ve kas içeriği aynı koroner kanlanmayı paylaşır. Ancak yağ ve miyokard tabakaları arasında fasya bulunmaz. Epikardiyal yağ dokusu koroner damarlar ile miyokardiyum arasında, yağ

asidi metabolizmasının yoğun olduğu bir yapıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında, lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Diyetle enerji alımının fazla olduğu durumlarda, kardiyomiyositleri aşırı miktardaki serbest yağ asitlerinden korumak için serbest yağ asitlerini yakalayıp depoladığı, ihtiyaç durumunda da acil enerji kaynağı olarak serbest bıraktığı ortaya konmuştur (80). Marchington ve ark.(80), çeşitli hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücudun diğer yağ depolarındaki toplam yağ dokusu miktarı arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır. Bu bulgu insanlardaki ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve otopsi bulgularıyla paralellik göstermektedir ve epikardiyal yağ miktarının, toplam yağ miktarından ziyade visceral yağ miktarı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (80-86).



Şekil 2:Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü **A:** Normal kalbin anterior görünümü **B:** Normal kalbin posterior görünümü **C:** Hipertrofik kalbin anterior görünümü **D:** Hipertrofik kalbin posterior görünümü

Epikardiyal yağ dokusu ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar giderek artmaktadır. İlk yapılan çalışmalarda 1950'ler ve 1960'larda Reiner ve ark. (87,88) normal, hipertansif ve iskemik kalplerde EYD'yi araştırmışlar ve epikardiyal yağların kalbin yapısal bir parçasını oluşturduğunu göstermişlerdir. Daha sonra Corradi ve ark. (85) insan kalbinde yapılan bir otopsi çalışmasında, normal, iskemik, hipertrofik veya hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki ventriküler miyokardiyal kütle ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sol, sağ ve her iki ventrikülün toplam yağ ağırlıkları, hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla bulunmuş fakat iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Epikardiyal yağ miktarı ile ventrikül kütlesi arasında bir ilişki saptanmıştır. Sol ventrikül kütlesi sağ ventrikül kütlesinden oldukça fazla olmasına rağmen, sol ve sağ ventriküllerdeki yağ dokusu miktarı aynı bulunmuştur. Sonuç olarak, yağın miyokardiyum ağırlığına oranı kalbin sağ tarafında sol tarafına oranla daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Şekil 2'deki otopsi materyalindeki kalbin makroskopik görünümünde, hipertrofik kalplerde epikardiyal yağ dokusunun arttığı gösterilmiştir.

Hipertrofik olmayan kalplerde, VKİ ile epikardiyal yağ kütlesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmasına rağmen, hipertrofik kalplerde böyle bir korelasyon saptanmamıştır. Bundan dolayı Corradi ve ark.(85), her ventrikülde iskemi ve hipertrofidan etkilenmeyen belli bir yağ/kas oranı bulunduğu sonucunu çıkarmışlardır. İacobellis ve ark.(89), fazla yağlanması olan altmış sağlıklı insan üzerinde yaptıkları ekokardiyografinin kullanıldığı çalışmada epikardiyal yağ miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuşlardır.

2.2.2. Patofizyoloji

Epikardiyal yağ dokusu, yağ dokusunun temel hücresi olan adipositler, inflamatuvar hücreler ve hücrelerarası matriksten oluşur. Adipositlerin salgılarına adipokin denilmektedir. Adipokinler; adipositlerden salınan hormon, sitokin veya kemokinlerin genel adıdır (90). Adipositlerinin asıl görevi, diyet ile enerji alımına ve enerji ihtiyacına göre serbest yağ asitlerini depolamak veya serbest bırakmaktır. EYD; IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PAI-1, MKP-1, TGF- β ve VEGF gibi inflamatuvar sitokinleri

daha fazla içerirken adiponektin ve leptin gibi antiinflamatuvar adipokinleri daha az içerir (91-93). IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ,ve VEGF hücrelerarası matriks tarafından üretilir (90,93). Leptin ve adiponektin haricinde birçok inflamatuvar sitokin matriks tarafından üretilir (90). EYD vazokrin ve parakrin mekanizmalar ile etki gösterir. Adventisya çevresindeki EYD tarafından üretilen adipokinler, parakrin yolla dışardan içeriye doğru difüze olur ve vasküler düz kas hücrelerine, endotel ve intimal plağa ulaşır. Deneysel olarak adventisya çevresine uygulanan IL-1, intimal tabakaya difüze olarak inflamatuvar değişikliklere neden olur (94), arteriyel duvar kalınlığı hücre proliferasyonu ve plak oluşumu ile artar (95). Bu durumda parakrin yolla olan difüzyon sınırlanır. Adipokinler, serbest yağ asitlerive inflamatuvar hücreler vaza vazorumda direkt olarak salınır ve bu yolla arteriyel duvara ulaşırlar. Buna vazokrin yol denir (96,97). Obezitede visseral yağ dokusu, EYD ve cilt altı yağ dokusu adipositleri tarafından salgılanan TNF- α ve MKP-1'e cevap olarak makrofaj içeriği artan yağ dokusu inflamatuvar dokuya dönüşür (98). Periadventisyal makrofaj ve aktive olan endotel proinflamatuvar sitokinlerden; TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 salgılar (98,99). TNF- α , otokrin yolla insülin direncine velipolize neden olur, aynı zamanda adiponektin üretimini önler (100,101). Adiponektin insulün duyarlılığını artırması ve antiinflamatuvar ve antiaterojenik aktivite ile vazoprotektif etkiye sahiptir (102,103). Endotel ve adipositler VEGF salgılayarak anjiogeneze neden olurlar (98).

Mazurek ve ark.(104) insan epikardiyal koroner arterlerini çevreleyen dokularda, TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin bulunmasının, vasküler inflamasyon artışına, apoptoz vasıtası ile plak instabilitesine ve neovaskülerizasyona yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Endotoksin, MKP-1, IL-1 veya okside LDL'nin periadventisyal olarak arter duvarına uygulanması, koroner vazospazma veya intimal lezyonlara, inflamatuvar hücre akımını başlatır. Bu hareket perikoroner dokulardaki biyoaktif moleküllerin arteriyel hemostazı değiştirdiğini akla getirir (105,106). Diyabetik hayvanlarda ve koroner arter hastalığı olan hastalarda, mediyal ve intimal plak neovaskülerizasyonunun, adventisyal inflamasyon ve vaza vazorumdaki neogenezis nedeniyle oluştuğu saptanmıştır (107,108). Vaza vazorum neogenezinde, intima ve media tabakasındaki T

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu

Kasım 2013 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi'ne başvuran 50-80 yaş aralığındaki; kalp yetersizliği nedeni ile kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar KY grubu, kardiyoloji polikliniğine kardiyovasküler risk faktörleri olup kalp yetersizliği semptomları ile başvuran hastalar da kontrol grubu olarak değerlendirildi. KEF-KY tanısı için hastalardan hemogram, biyokimya gibi rutin testlerin yanında NT-proBNP, Ekg ve Ekokardiyografi testleri yapıldı. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için imzalı onam formu alındı. Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi.

Çalışmaya alınan hastalar, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 kalp yetersizliği kılavuzu esas alınarak Tablo 3'te görülen tanı kriterlerine göre belirlendi (111). Çalışmada dışlanma kriterlerini de Tablo 6'da görülen KEF-KY ile benzer kliniği olan hastalıklar, ağır sistemik hastalıklar ve ekokardiyografik değerlendirmenin güç olduğu hastalardı.

Tablo 6: Çalışmadan dışlanan hastalar

• 1.Ciddi kalp kapak hastalığı
• 2. Ejeksiyon fraksiyonun azaldığı kalp yetersizliği
• 3.Kronik akciğer hastalıkları (kronik obstrüktif akciğer hastalığı,astım)
• 4.Anemi (hct <30)
• 5.Kronik karaciğer hastalığı
• 6.Kronik böbrek hastalığı (son dönem böbrek yetersizliği, GFR<15)
• 7.Malignite öyküsünün olması
• 8.Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon geçirmiş olması
• 9. Optimal TTE ile epikardiyal görüntü alınamaması

TTE: Transtorasik ekokardiyografi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Hct: Hematokrit

3.2. Yöntem

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi [vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m^2)], bel çevresi, sigara kullanımı, DASH diyeti (hipertansiyonu durdurmaya odaklanmış diyet) (112), HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya iki kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl üzerinde olması), kalp kapak hastalıkları (ciddi darlık ve/veya yetersizliği de dahil olmak üzere doğal veya protez kalp kapak hastalıkları), iskemik kalp hastalığı öyküsü (miyokard enfarktüsü öyküsü, perkütan koroner girişim öyküsü ve koroner arter bypass cerrahisi öyküsü veya invaziv ve invaziv olmayan tetkiklerle koroner arter hastalığı tanısının konulmuş olması), atrial fibrilasyon, daha önce geçirilmiş iskemik inme veya geçici iskemik atak öyküsü sorgulandı. 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey Ekg kayıtları alındı.

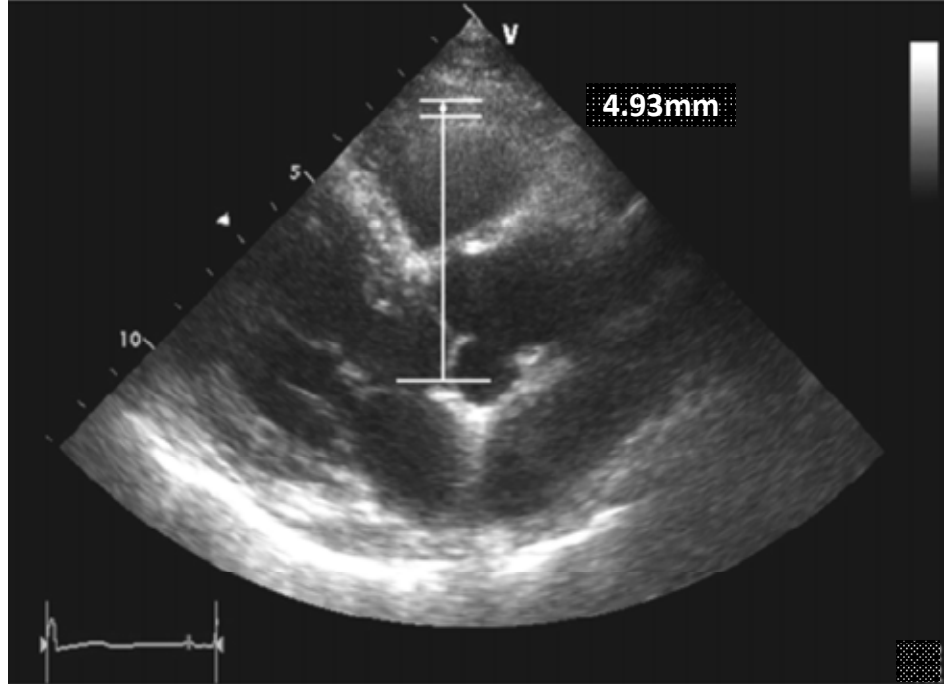
Hastalardan alınan kan örneklerinden hemogram; Wbc (beyaz küre), Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), Plt (trombosit), biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri, üre, kreatin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), lipid profili; total kolesterol, LDL (düşük dansiteli lipoprotein), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), trigliserid ve NT-proBNP çalışıldı. Ayrıca Cockcroft-Gault formülüyle GFR (glomeruler filtrasyon hızı) hesaplandı.

Tüm hastalara ekokardiyografik özellikleri belirlemek için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Ekokardiyografi laboratuvarında standart 2 boyutlu ve M-mod kayıt yapabilen ekokardiyografi cihazı (Vivid S6 General Electric Vingmed ultrasound Horten, Norway) ile 2.5-3.25 MHz transuder prob kullanılarak, Avrupa Ekokardiyografi Cemiyetinin tavsiyelerine göre aynı kişi tarafından transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı (111). Hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF>%50 olması), sol ventrikül kütle indeksi (LVMI kadınlarda 95 gr/m² erkeklerde 115 gr/ m² üzerinde olması), sol ventrikül diyastol sonu hacin indeksi (LVEDVI>97 ml/m² olması), sol atrial volum indeksi (LAVI >34 ml/ m²), diyastolik disfonksiyon dereceleri (evre 1,2,3,4) diyastolik parametreler (E,A,Dt,E/é)sağ ventrikül sistolik fonksiyonu göstergesi olarak TAPSE, sistolik pulmoner arter basıncı ve interventriküler septum,sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sol atrium çapı, sağ ventrikül ve sağ atrium çapı değerlendirildi.

3.3 Ekokardiyografi ve Epikardiyal Yağ Dokusu

Ekokardiyografik değerlendirme sırasında EYD, sol lateral pozisyonda parasternal uzun aks görünümünde sağ ventrikülün serbest duvarının üstünden ölçüldü. Epikardiyal yağın sağ ventrikülden ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının daha fazla olduğunun farkına varılması (113); ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkân vermesidir. Ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri ile MRI ölçümleri yüksek

güvenilirlik göstermiştir (114). EYD iki boyutlu ekokardiyografi ile visceral perikart ile miyokard arasındaki ekosuz alan (veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görülebilir) olarak görülür. EYD kalınlığı 3-4 kalp döngüsü boyunca diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden aortik anulusa dik olan bir noktadan ölçüldü.



Şekil 3: Transtorasik ekokardiyografi ile parasternal uzun aksta sağ ventrikül ön duvarından epikardiyal yağ dokusunun ölçümü

Ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu kullanılarak ölçüldü. SV duvarkalınlıkları, sistolik ve diyastolik çapları parasternal uzun akstan M-mod ile ölçüldü. Ölçülen bu çaplar, Kanada Ekokardiyografi Derneği'nin de önerdiği hesaplama aracı kullanılarak LVMI hesaplandı (115,116). Hipertrofi için önemli olan IVS ölçümü de, M-mod ile ölçülen bu çaplardan elde edildi. SA ön-arka çapının ölçümü standart iki boyutlu ekokardiyografik değerlendirmede parasternal uzun akstan sistol sonunda yapıldı. LVEDVI (SV diyastol sonu hacim indeksi); SV diyastol sonu hacim, biplan disk yöntemi ile ölçülüp vücut yüzey alanına bölünerek elde edildi. LAVI; parasternal uzun aks ön-arka çapı, apikal dört boşluk yatay ve dikey çapları hesaplandı, bu üç ölçüm

sonucu 0.523 sabit katsayı ile çarpılıp elde edildi (117). Diyastolik parametreler; E,A,E/A,Dt,é gibi parametreler diyastol sırasında mitral kapak üzerinden Doppler teknikleri ile ölçüldü. Bu değerler baz alınarak diyastolik disfonksiyon evreleri 1,2,3,4 olarak tanımlandı. TAPSE (Triküspit anuler plan sistolik ekskürsion) ise apikal dört boşluk triküspit kapak lateral anulusun sistolik yer değiştirmesinin M-mod ile ölçülmesi ile hesaplandı. Sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) apikal dört boşluktan triküspit kapak üzerinden ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 18paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simironov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Pearson veya Spearman testleri kullanılarak korelasyon analizleri uygulandı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alındı (**Onay tarihi:** 05/08/2014 ve **numarası:**313). Çalışmaya alınan tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen, insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

4. BULGULAR

4.1. Temel Klinik Bilgiler

Çeşitli nedenlerden dolayı sağlıklı bilgi alınamayan veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmamıza toplam 60 hasta alındı. Bu hastaların 30'u KEF-KY hastalarıydı ve 30 tanesi de kontrol grubuydu. Çalışmaya alınan bireylerde ortalama yaş kalp yetersizliği olan grupta 71.60 ± 6.70 yıl, kontrol grubunda 63.70 ± 9.02 yıldır ($p < 0.001$). Çalışmaya katılanların 54'ü (%90) kadın ve 6'sı (%10) erkekti. KY grubunda kadın sayısı 26 (%87), erkek sayısı 4 (%13). Kontrol grubunda kadın sayısı 28 (%93), erkek sayısı 2 (%7), ancak cinsiyet açısından her iki grup kıyaslandığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p < 0.335$). VKİ; KY grubunda 32.79 ± 4.72 kg/m², kontrol grubunda 30.86 ± 4.01 kg/m² ($p = 0.097$). Bel çevresi; KY grubunda 103.33 ± 8.95 cm, kontrol grubunda 93.06 ± 10.2 cm ($p < 0.001$). Sigara içenler; KY grubunda 3 (%10), kontrol grubunda 4 (%13) ($p = 0.500$). Diyet uygulayanlar; KY grubunda 8 (%27), kontrol grubunda 14 (%47) ($p = 0.090$). NYHA sınıfı; KY grubunda sınıf 1 hasta yok iken, kontrol grubunda 27 (%90) hasta vardı; KY grubunda sınıf 2 hasta sayısı 2 (%6), kontrol grubunda 3 (%10); KY grubunda sınıf 3 hasta sayısı 14 (%47), kontrol grubunda 0; KY grubunda sınıf 4 hasta sayısı 14 (%47), kontrol grubunda hasta yoktu ($p < 0.001$). İKH; KY grubunda 18 (%60) hastada, kontrol grubunda 8 (%27) hastada saptandı ($p = 0.009$). DM; KY grubunda 13 (%43) hastada, kontrol grubunda 10 (%33) hastada vardı ($p = 0.298$). İnme; KY grubunda 1 (%3) hastada, kontrol grubunda 4 (%13) hastada vardı ($p = 0.161$). AF; KY grubunda 10 (%33) hastada, kontrol grubunda 3 (%10) hastada vardı ($p = 0.028$).

Çalışmaya alınan hastalarda komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre; hipertansiyon (%93), İKH (%60), DM (%43), AF(%33) ve inme (%3) izlendi. Cinsiyet, sigara, diyet, HT, DM, inme, VKİ, KY grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı değilken; yaş, bel çevresi, NYHA sınıfı, İKH ve AF anlamlı fark vardı (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler		Kalp Yetersizliği N:30	Kontrol N:30	P
Yaş ort.(yıl)		71.60 ± 6.70	63.70 ± 9.02	<0.001
Cinsiyet	Kadın(%)	26(%87)	28(%93)	0.335
	Erkek(%)	4(%13)	2(%7)	
VKİ (kg/m ²)		32.79 ± 4.72	30.86 ± 4.01	0.097
Bel çevresi (cm)		103.33 ± 8.95	93.06 ± 10.2	<0.001
Sigara(%)		3(%10)	4(%13)	0.500
Diyet (%)		8(%27)	14(%47)	0.090
NYHA	SINIF 1	0	27(%90)	<0.001
	SINIF 2	2(%6)	3(%10)	
	SINIF 3	14(%47)	0	
	SINIF 4	14(%47)	0	
İKH(%)		18(%60)	8(%27)	0.009
HT(%)		28(%93)	30(%100)	0.246
DM(%)		13(%43)	10(%33)	0.298
İnme(%)		1(%3)	4(%13)	0.161
AF(%)		10(%33)	3(%10)	0.028

Kalp yetersizliği grubunda ilaç kullanımı daha fazla olup en çok kullanılan ilaçlar sırasıyla diüretik 27 (%90), ACE inhibitörü veya ARB 25 (%83), beta blokör 22 (%73) ve antiagregan ilaçlardı 21 (%70). Her iki grup kıyaslandığında ACE inhibitörü veya

ARB kullanımı ile kalsiyum kanal blokörü kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken; beta blokör, digoksin, spirinolakton, antiagregan, antikoagülan, statin kullanımları anlamlı olarak farklıydı (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların kullandığı kardiovasküler ilaçlar

Kullanılan ilaç grubu	Kalp Yetersizliği N:30	Kontrol N:30	P
Diüretik	27(%90)	16(%53)	0.002
ACE/ARB	25(%83)	20(%67)	0.136
Beta Blokör	22(%73)	12(%40)	0.009
Kalsiyum Kanal Blokörü	9(%30)	5(%17)	0.222
Statin	11(%37)	4(%13)	0.037
Antiagregan	21(%70)	10(%33)	0.004
Antikoagülan	6(%20)	0(%0)	0.010
Digoksin	5(%17)	0(%0)	0.020
Spirinolakton	4(%13)	0(%0)	0.038

4.2. Ekokardiyografi Bulguları

Kalp yetersizliği olan hastalarda SVEF; 58.73 ± 4.11 , kontrol grubunun 60.96 ± 3.70 olarak saptandı ($p=0.031$). EYD; KY grubunda 9.21 ± 0.82 mm, kontrol grubunda 7.13 ± 1.39 mm ($p < 0.001$). SA çapı; KY grubunda 40.30 ± 10.92 mm, kontrol grubunda 35.57 ± 6.50 mm ($p=0.047$). IVS; KY grubunda 13.03 ± 0.57 mm, kontrol grubunda 12.11 ± 2.22 mm ($p=0.013$). LVMI; KY grubunda 131.13 ± 18.00 gr/m², kontrol grubunda 117.90 ± 20.30 gr/m² ($p=0.010$). LVEDVI; KY grubunda 44.39 ± 10.42 ml/m², kontrol grubunda 40.20 ± 6.24 ml/m² ($p=0.064$). LAVI; KY grubunda 60.71 ± 21.53 ml/m², kontrol grubunda 60.71 ± 21.53 ml/m² ($p < 0.001$). E/é; KY grubunda 13.87 ± 3.88 , kontrol grubunda 10.12 ± 2.44 ($p < 0.001$). Diyastolik disfonksiyon evrelerinden evre 1

olan hasta sayısı KY grubunda 11 (%58), kontrol grubunda 19 (%70); evre 2 olan hasta sayısı KY grubunda 8 (%42), kontrol grubunda 8 (%30) ($p=0.531$). TAPSE; KY grubunda 2.71 ± 3.30 cm, kontrol grubunda 2.74 ± 0.37 cm ($p=0.961$). SPAB; KY grubunda 32.66 ± 6.67 mmHg, kontrol grubunda 26.20 ± 3.75 mmHg ($p<0.001$).

Tablo 9: Hastaların ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi Parametresi		Kalp Yetersizliği N:30	Kontrol N:30	P
SVEF(%)		58.73 ± 4.11	60.96 ± 3.70	0.031
EYD(mm)		9.21 ± 0.82	7.13 ± 1.39	<0.001
SA(mm)		40.30 ± 10.92	35.57 ± 6.50	0.047
IVS(mm)		13.03 ± 0.57	12.11 ± 2.22	0.013
LVMI(gr/m^2)		131.13 ± 18.00	117.90 ± 20.30	0.010
LVEDVI(ml/m^2)		44.39 ± 10.42	40.20 ± 6.24	0.064
LAVI(ml/m^2)		60.71 ± 21.53	44.92 ± 9.93	<0.001
E/é		13.87 ± 3.88	10.12 ± 2.44	<0.001
Diyastolik disfonksiyon	Evre 1	11(%58)	19(%70)	0.531
	Evre 2	8(%42)	8(%30)	
TAPSE(cm)		2.71 ± 3.30	2.74 ± 0.37	0.961
SPAB(mmHg)		32.66 ± 6.67	26.20 ± 3.75	<0.001

Ekokardiyografik parametrelerden diyastolik disfonksiyon evresi, LVEDVI ve TAPSE her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, SA çapı, SVEF, EYD, IVS, LVMI, LAVI, E/é ve SPAB ise iki grup arasında farklıydı. KY grubunda EF daha düşük EYD ise artmış olarak bulundu. KY grubunda EF düşük olmakla beraber tüm hastaların EF'leri %50 ve üzerindeydi. KY grubunda EYD, SA çapı, IVS, LVMI,

LAVI, E/é, SPAB daha yüksek olarak bulundu. Atriyal fibrilasyon diyastolik disfonksiyon evreleri dışında değerlendirildi.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar parametrelerinden Hgb, NT-proBNP, GFR ve kreatinin iki grup arasında istatistiksel olarak farklıydı diğer parametrelerde fark yoktu. KY grubunda NT-proBNP daha yüksek bulunurken; Hgb, kreatin ve GFR daha düşük bulundu.

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Bulguları

Parametre	Kalp Yetersizliği N:30	Kontrol N:30	P
Wbc(/mm ³)	8.11 ± 2.49	10.95 ± 3.053	0.362
Hgb(g/dl)	11,21 ± 1.16	12,81 ± 0.95	<0.001
Plt (/mm ³)	248 ± 82.91	268 ± 101.06	0.420
NT-proBNP(pg/dl)	542.26 ± 361.33	74.93 ± 19.35	<0.001
GFR(ml/dk)	61.12 ± 24.68	76.30 ± 22.32	0.015
Kreatin(mg/dl)	1.20 ± 0.55	0.91 ± 0.43	0.028
ALT (IU/L)	24.13 ± 30.22	17.56 ± 5.85	0.247
AST(IU/L)	24.43 ± 11.57	22.90 ± 8.86	0.567
Totalkolesterol (mg/dl)	177.10 ± 57.56	198.26 ± 44.02	0.115
LDL (mg/dl)	132.37 ± 105.52	116.03 ± 38.21	0.429
HDL (mg/dl)	43.83 ± 40.76	45.43 ± 29.37	0.862
Trigliserid (mg/dl)	159.80 ± 90.48	167.50 ± 68.31	0.711

Kalp yetersizliği grubunda Wbc; 8.11±2.49/mm³, kontrol grubunda 10.95±3.053/mm³ (p=0.362). KY grubunda Hgb; 11,21±1.16 g/dl, kontrol grubunda 12,81±0.95 g/dl (**p=0.001**). KY grubunda Plt; 248±82.91/mm³, kontrol grubunda 268±101.06/mm³ (p=0.420). KY grubunda NT-proBNP; 542.26±361.33 pg/dl, kontrol

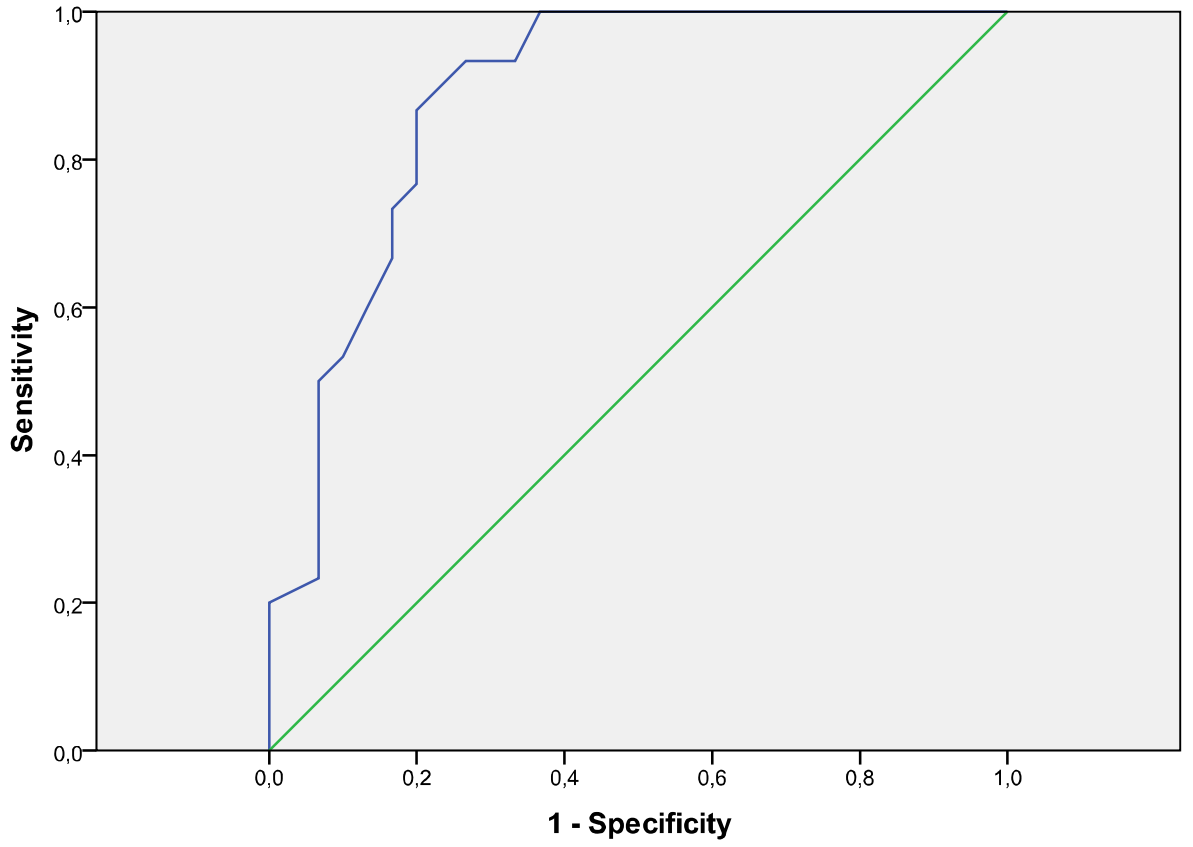
grubunda 74.93 ± 19.35 pg/dl ($p < 0.001$). KY grubunda GFR; 61.12 ± 24.68 ml/dk, kontrol grubunda 76.30 ± 22.32 ml/dk ($p = 0.015$). KY grubunda keratin; 1.20 ± 0.55 mg/dl, kontrol grubunda 0.91 ± 0.43 ml/dl ($p = 0.028$). KY grubunda ALT; 24.13 ± 30.22 IU/L, kontrol grubunda 24.13 ± 30.22 IU/L ($p = 0.247$). KY grubunda AST; 24.43 ± 11.57 IU/L, kontrol grubunda 22.90 ± 8.86 IU/L ($p = 0.567$). KY grubunda Total Kolesterol 177.10 ± 57.56 mg/dl, kontrol grubunda 198.26 ± 44.02 mg/dl ($p = 0.115$). KY grubunda LDL 132.37 ± 105.52 mg/dl, kontrol grubunda 116.03 ± 38.21 mg/dl ($p = 0.429$). KY grubunda HDL 43.83 ± 40.76 mg/dl, kontrol grubunda 45.43 ± 29.37 mg/dl ($p = 0.862$). KY grubunda Trigliserid; 159.80 ± 90.48 mg/dl, kontrol grubunda 167.50 ± 68.31 mg/dl ($p = 0.711$).

Tablo 11: Multivariate lojistik regresyon analizi

Parametre	OR	%95 CI	P
Yaş	1.082	0.970-1.207	0.157
EYD	3.890	1.345-11.252	0.012
LVMI	0.993	0.944-1.046	0.799
Bel çevresi	1.117	1.002-1.245	0.045
LAVI	1.033	0.943-1.131	0.488
E/é	1.132	0.895-1.431	0.302

EYD: Epikardiyal yağ dokusu LAVI: Sol atrial hacim indeksi, LVMI: Solventrikülerkütle indeksi, OR: odds oranı, CI: güvenlik aralığı

İstatistiksel analizlerin sonucunda KEF-KY grubunda artmış olarak bulunan; Yaş, EYD, LVMI, Bel çevresi, LAVI, E/é parametrelerinin multivariate lojistik regresyon analizinde (Tablo 11) EYD anlamlı bulundu ($p = 0.012$). Bel çevresi de sınırda anlamlı bulundu ($p = 0.045$).



Şekil 4: ROC analizi eğrisi

Verilerin ROC analizinde (Şekil 4) EYD ile KY arasında korelasyon mevcuttu ($p<0.001$). EYD'nin 8.1 mm değeri %86 sensitivite ve %80 spesifite ile KY için öngördürücüdür.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada EYD ile KEF-KY arasındaki ilişki incelenmiş, EYD'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde KEF-KY grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. KEF-KY'nin patofizyolojik mekanizmalarından SV konsantrik remodeling ile ilişkili parametreler; IVS ve LVMI, KY grubunda artmış olarak bulundu. Diyastolik dsifonksiyon ile ilişkili parametreler; SA çapı, LAVI, E/e ve atriyal fibrilasyon da KY grubunda artmış olarak bulundu.

Çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı farka neden olan parametrelerden yapılan lojistik regresyon analizinde ise EYD istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bel çevresi de sınırda anlamlı olarak bulundu.

Kalp yetersizliği sık görülen bir hastalık olup gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2 görülmekte bu oran 70 yaş ve üzeri bireylerde %10 kadar yükselmektedir. Buhastaların yaklaşık yarısını KEF-KY oluşturmaktadır (1). Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda KEF-KY'de mortaliteyi azaltacak kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Bu yüzden KEF-KY'yi öngörmek daha önemli hale gelmektedir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde temel patofizyolojik mekanizmalar; SV konsantrik remodelingi ve SV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili yapısal ve fonsksiyonel değişikliklerdir (10,11). Komorbid hastalıklar ve özellikle obezite sistemik proinflamatuvar durum yaratmaktadır. Bu proinflamatuvar durum koroner mikrovasküler endotelyal hücrelerin serbest oksijen radikalleri üretmesine neden olup kardiyomiyositlerdeki NO biyoyararlanımını azaltmaktadır. Azalmış NO biyoyararlanımı kardiyomiyositlerdeki PKG aktivitesini azaltmaktadır. Azalmış PKG aktivitesi dev hücre iskelet proteini titinin hipofosforilasyonuna neden olur ve SV konsantrik remodelingi ve kardiyomiyosit sertliğini tetikler. Kardiyomiyosit sertliği ve miyofibroblastların yarattığı artmış kollajen depolanması KEF-KY'deki temel fonksiyonel bozukluk olan diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (118).

Ather ve ark (119), KEF-KY ve DEF-KY hasta gruplarında komorbid hastalıkların sıklığı ile ilgili yaptıkları çalışmada, sistemik inflamatuvar durumu yaratan

komorbid hastalıkların prevalansını KEF-KY grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Bunlar başta obezite olmak üzere hipertansiyon, diyabet, anemi ve böbrek yetersizlikleridir. Viseral obezitede makrofajlar yağ dokusunu infiltre edip, proinflatuvar sitokin salınımı yapar ve sistemik inflamatuvar duruma neden olur (120). Bununla ilgili Jelic ve ark.(121) obstrüktif uyku apne hastalığı ve obezitesi olan hastalarda yaptıkları çalışmada her iki hastalığın da endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve oksidatif strese neden olduğunu saptamışlardır. Yine benzer şekilde I-PRESERVE çalışmasında obezite ve KEF-KY arasındaki ilişki araştırılmış ve VKİ'si yüksek olan KEF-KY'de daha fazla olumsuz sonuçlara rastlanmıştır (122). Kalogeropoulos ve ark. (123) yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştırmış ve komorbid hastalıkların neden olduğu sistemik inflamatuvar durum KEF-KY için bir prediktör olabileceği sonucuna varmışlardır.

Komorbid hastalıklar arasında obezitenin sistemik inflamatuvar duruma neden olması ve obezite ile KEF-KY arasında karşılıklı ilişki olması obeziteyi KEF-KY hastalarında araştırılması gereken önemli bir konu haline getirmektedir. Obezite aynı zamanda metabolik sendromun bir parçasıdır. Obezitenin objektif göstergesi olarak vücut kitle indeksi kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak görülen metabolik sendrom ise viseral obezite ile ilişkilidir. Viseral obezitenin bir parçasını da abdominal yağlanma oluşturur ve bel çevresi ölçülerek saptanır. Bu yüzden bel çevresi metabolik sendromun tanı kriterlerinden biridir ve artmış bel çevresi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Viseral obezitenin diğer bir parçasını da EYD oluşturur ve çeşitli görüntüleme yöntemleri ile ölçülebilir.

Epikardiyal yağ dokusu ile ilgili yapılan araştırmalarda; Corradi ve ark.(85) yaptığı çalışmada, epikardiyal yağ miktarı ile ventrikül kütlesi arasında birilişki saptanmıştır. İacobellis ve ark. (89) fazla yağlanması olan altmış sağlıklı insan üzerinde yaptıkları ekokardiyografinin kullanıldığı çalışmada epikardiyal yağ miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuştur. Bu iki çalışma komorbid hastalıklardan obezitenin sistemik inflamatuvar duruma neden olup bir dizi patofizyolojik mekanizma sonucunda SV konsantrik remodelinge neden olduğunu desteklemektedir (118). Yine Mohammed ve ark.(124) yaptığı çalışmada

komorbid hastalıkların arteriyel hipertansiyondan daha fazla miyokardiyal yapı ve fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu bulmuştur.

Marchington ve ark. (80,81) çeşitli hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücudun diğer yağ depolarındaki toplam yağ dokusu miktarı arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır. Bu bulgu insanlardaki ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve otopsi bulgularıyla paralellik göstermektedir ve epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade visceral yağ miktarı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (80-86).

Obezite göstergesi olarak VKİ, visceral obezite için ise bel çevresinin kullanıldığı düşünüldüğünde; çalışmamızda VKİ'nin iki grup arasında anlamlı farka neden olmayıp, bel çevresinin KY grubunda anlamlı olarak artmış olması literatür ile uyumluydu.

6. SONUÇLAR

Epikardiyal yağ dokusunu, KY grubunda artmış olarak saptadık. EYD'yi KEF-KY için öngördürücü olarak belirledik. EYD'nin KEF-KY grubunda artmış olarak bulunduğu için EYD, KEF-KY'nin patofizyolojisindeki inflamasyon biyobelirteçleri arasında gösterilebilir.



7.KAYNAKLAR

- 1.Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.
- 2.Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(7):1137–1146.
- 3.Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32(6):670–679.
- 4.Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539–2550.
- 5.Marwick TH, Raman SV, Carrio I, et al. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):429–439.
- 6.Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, et al. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26(2):132–143.
- 7.McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362(3):228–238.
- 8.Chen J, Normand SL, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* 2011;306(15):1669–1678.
- 9.Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(18):1695–1702.
- 10.Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124(23):2491–2501.

11. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH, et al. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350(19):1953–1959.
12. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006;113(16):1966–1973.
13. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction *J Am Coll Cardiol* 2011;57(8):977–985.
14. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, et al. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulation* 2010;121(8):979–988.
15. Selby DE, Palmer BM, LeWinter MM, et al. Tachycardia induced diastolic dysfunction and resting tone in myocardium from patients with a normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(2):147–154.
16. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012;126(7):830–839.
17. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):44–52.
18. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117(1):43–51.
19. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M, et al. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86(5):494–501.
20. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, et al. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008;10(6):1115–1126.

21. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005;11(2):214–222.
22. Giannetta E, Isidori AM, Galea N, et al. Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging. *Circulation* 2012;125(19):2323–2333.
23. Falcão-Pires I, Hamdani N, Borbély A, et al. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124(10):1151–1159.
24. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev* 2003;83(1):59–115.
25. Kohr MJ, Davis JP, Ziolo MT et al. Peroxynitrite Increases Protein Phosphatase Activity and Promotes the Interaction of Phospholamban with Protein Phosphatase 2a in the Myocardium. *Nitric Oxide* 2009;20(3):217–221.
26. Paulus WJ. The role of nitric oxide in the failing heart. *Heart Fail Rev* 2001;6(2):105–118.
27. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):8–17.
28. Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF, et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphorylate titin and improve diastolic distensibility in vivo. *Circulation* 2011;124(25):2882–2891.
29. LeWinter MM, Granzier H. Cardiac titin: a multifunctional giant. *Circulation* 2010;121(19):2137–2145.
30. López B, González A, Díez J, et al. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010;121(14):1645–1654.
31. González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(18):1833–1843.

32. Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, et al. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide, and cyclic GMP inhibit the growth-promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* 1998;101(4):812–818.
33. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10(1):71–78.
34. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288(17):2144-2150.
35. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age and gender related ventricular vascular stiffening: a community based study. *Circ Heart Fail* 2005;112(15):2254-2262.
36. Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A, et al. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circ Heart Fail* 2004;110(13):1799-1805.
37. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):531-539.
38. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28(3):191-202.
39. Choudhury L, Gheorghiade M, Bonow RO, et al. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2002; 89(6):719-722
40. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. Heart Failure Society of America; Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12(1):10-38.
41. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and

- Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):154-235.
- 42.Hoenig MR, Bianchi C, Rosenzweig A, et al. The cardiac microvasculature in hypertension, cardiac hypertrophy and diastolic heart failure. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6(4):292-300.
 - 43.Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1636-1644.
 - 44.Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, et al. Association of obesity with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction in patients without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98(1):116-120.
 - 45.Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(10):1987-1996.
 - 46.Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251-259.
 - 47.Hogg K, Swedberg K, McMurray J et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):317-27.
 - 48.Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355(3):260-269.
 - 49.Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:85-96.
 - 50.Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, et al. Exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118(21):2183-2189.
 - 51.Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM, et al. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007;131(1):94-100.

- 52.**Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al: Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(13):1119-1126.
- 53.**Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99(8):1146-1150.
- 54.**Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
- 55.**Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(11):857–864.
- 56.**Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(5):381–396.
- 57.**Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(4):307–332.
- 58.**Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(3):223–244.
- 59.**Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(8):893–905.

60. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(3):220–227.
61. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):415–437.
62. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79–108.
63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(2):165–193.
64. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527–1533.
65. Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, et al. Meta analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38(2):101–113.
66. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164(68):1978–1984.
67. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):537–541.
68. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10(9):824–839.
69. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56(526):327–333.

70. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;6(3):194–200.
71. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350(9088):1349–1353.
72. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111(4):274–279.
73. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97(12): 959–963.
74. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17(9):729–734.
75. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:15–20.
76. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, et al. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(7):619–628.
77. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2062–2076.
78. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM, et al. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989;94:225–232.
79. Silver M. Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. Ed: Schoen F. In *Cardiovascular Pathology*, pp. 1–29, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001.

80. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids on vitro. *Int J Obes* 1990;14(12):1013-1022.
81. Jacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11(2):304–310.
82. Jacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5163–5168.
83. Jacobellis G, Leonetti F, Di Mario U, et al. Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity. *Clin Cardiol* 2003;26(5):237.
84. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension* 2004;44(2):127–133.
85. Corradi D, Maestri R, Callegari S, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13(6):313–316.
86. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, et al. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):1068–1079.
87. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL, et al. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 1955;60(4):369–373.
88. Mazzoleni A, Reiner L, Rodriguez FL et al. The weight of the human heart. III. Ischemic heartdisease. *Arch Pathol* 1964;77:205–217.
89. Jacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004;94(8):1084–1087.
90. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the non-fat cells. *Vitam Horm* 2006;74: 443-477.
91. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95(5):2409-2415.

92. Weisberg PS, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-1808.
93. Skurk T, Herder C, Kraft I, et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005;146(3):1006-1011.
94. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with IL-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. *J Clin Invest* 1996;97(3):769-776.
95. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al. Non-invasive in vivo human coronary lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102(5):506-510.
96. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD, et al. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005;365(9473):1817-1820.
97. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(10):2054-2061.
98. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-1788.
99. Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(1):8-13.
100. Suganami T, Nishida I, Ogawa Y, et al. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(10):2062-2068.
101. Bruun JM, Lih AS, Verdicch C, et al. Regulation of adipose tissue-derived cytokines: invivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:527-533.
102. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.

103. Piscon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of acute myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291(14):1730-1737.
104. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circ* 2003;108(20):2460-2466.
105. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(11):2351–2358.
106. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with interleukin-1 β induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest* 1996;97(3):769–776.
107. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12):2293-2399.
108. Hayden MR, Tyagi SC. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atheroscleropathy: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetol* 2004;3:1-16.
109. Stoll LL, Romig-Martin SA, Harrelson AL, et al. Isolation and characterization of human epicardial adipocytes: potential role in vascular inflammation. *Exp Biol* 2006;20:1074.
110. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(7):442-445.
111. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart Journal* 2012;33(14):1787-847.
112. Levitan EB, Lewis CE, Tinker LF, et al. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ heart fail* 2013;6(6):1116-1123.
113. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43:490–499.

114. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2007;121(1):132-134.
115. Lang RM, Bierig M, Devereux RB 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1454-1457.
116. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57(6):450-458.
117. Jiamsripong P, Honda T, Reuss CS, et al. Three methods for evolution of left atrial volume; *Eur J Echocardiogr* 2008;9(3):351-355.
118. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):263–271.
119. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
120. Taube A, Schlich R, Sell H, et al. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:2148–2165.
121. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010;121:1014–1021.
122. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011;4:324 -331.
123. Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2129–2137.

124. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study. *Circ Heart Fail* 2012;5(6):710–719.

