



Ekokardiyografik Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ile Klinik & Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki

The Relationship Between Echocardiographic Epicardial Fat Tissue Thickness and Clinical & Haematological Parameter

İsmail Ateş^{1,2}

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Antalya Medicalpark Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye.

Özet

Amaç: Son zamanlarda özellikle iskemik kalp hastalıkları olmak üzere pekçok hastalıkta risk ve prognoz tayininde yeni belirteçler araştırma konusu olmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu ve hematolojik parametreler (trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi(MPV), retikulosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR)) bu belirteçlerdendir. Çalışmamızda ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Materyal-Metot: Çalışmaya 136 erkek 87 kadın olmak üzere 223 kişi dahil edildi. İskemik kalp hastalığı tanısı olanlar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin başvuru anında hematolojik parametreleri ölçüldü ve standart teknik ile transtorasik ekokardiyografi yapılarak epikardiyal yağ dokusu kalınlıkları hesaplandı. Çalışmaya katılanlar epikardiyal yağ dokusu kalınlıklarına göre iki gruba ayrıldı, <0,7cm olan 107 hasta grup 1 ve ≥ 0,7 olan 116 hasta grup 2 olarak belirlendi. Epikardiyal yağ kalınlığı ile hematolojik parametreler arasındaki ilişki istatistiksel yöntemler ile değerlendirildi.

Bulgular: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı fazla olan grup daha yaşlı (ortalama yaş 57,02±10,91 vs. 62,79±9,85; p=0,001) ve daha kilolu (vücut kitle indeksi 28,40±4,18 vs. 30,68±5,59; p=0,001). Grup 2’de diabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığı fazlaydı. Hematolojik parametrelerden yalnızca NLR değeri grup 2’de grup 1’e göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (1,88±0,72 vs. 2,15±0,85; p=0,028). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile NLR değeri arasında istatistiksel anlamlılığa yakın korelasyon saptandı (R:0,143 p=0,055).

Sonuç: Ekokardiyografik epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile hematolojik parametrelerden yalnızca NLR arasında ilişki saptanmıştır. Çalışma sonucu bu iki belirtecin daha önceki çalışmalarda ortaya konmuş risk ve prognoz tayinindeki rolünü desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Epikardiyal Yağ Dokusu, Trombosit Sayısı, Ortalama Trombosit Hacmi, Retikulosit Dağılım Genişliği, Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı.

Abstract

Objective: Recently numerous markers for risk assessment are being investigated for many diseases especially in ischemic heart diseases. Epicardial adipose tissue (EAT) and hematological parameters (platelet count, mean platelet volume (MPV) , reticulocyte distribution width (RDW), neutrophil lymphocyte ratio (NLR) , platelet- lymphocyte ratio (PLR)) are some of these markers. In our study the relations between EAT measured by echocardiography and hematologic parameters were evaluated.

Material-Method: A total of 223 consecutive subjects (136 males and 87 females) were enrolled to the study. The subjects who were diagnosed with ischemic heart disease were excluded from the study. Hematological parameters and EAT thickness which was measured with standard echocardiographic technique of all the subjects who were included in the study were measured at the time of admission to the hospital. The participants were divided into two groups according to their EAT thickness; 107 subjects with <0,7 cm were identified as group1, 116 subjects ≥0,7 cm were identified as group 2. The relationship between EAT and hematological parameters were evaluated.

Results: The group 2 was older (mean age 57.02±10.91 vs. 62.79±9.85; p=0.001) and more obese (body mass index 28.40±4.18 vs. 30, 68±5.59; p=0.001) than group 1. Group 2 had greater prevalence of hypertension and diabetes mellitus. Only NLR values from hematological parameters were found significantly higher in group 2 compared to group 1 (1,88±0,72 vs. 2,15±0,85; p=0,028). A correlation close to statistical significance between EAT thickness and NLR was determined (R:0,143 p=0,055).

Conclusions: NLR was the only hematological parameter which a relation was determined with EAT thickness. The study result has strengthened the role in determining the risk and prognosis of these two markers.

Keywords: Epicardial Adipose Tissue; Platelet Count; Mean Platelet Volume; Reticulocyte Distribution Width; Neutrophil Lymphocyte Ratio; Platelet- Lymphocyte Ratio.

Giriş

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) miyokard ile perikardın visceral yaprağı arasında yer alır (1, 2). EYD ile altındaki koroner arterler ve miyokard arasında lokal etkileşim vardır (3). EYD salgıladığı proaterojen ve proinflamatuvar sitokinler ile endokrin ve inflamatuvar bir organ olarak tanımlanmaktadır (4–6). EYD ile metabolik sendrom, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı ilişkisi pek çok çalışmada gösterilmiştir (7–9) EYD miktarının ölçümü için çok çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (10, 11). Transtorasik ekokardiyografi (TTE) kolay ulaşılabilirliği, ucuz olması, radyasyon maruziyeti olmaması ve diğer kardiyak parametrelerin de eş zamanlı elde edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle EYD ölçümünde tercih edilen metoddur (8). TTE ile ölçülen EYD kalınlığının manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen epikardiyal ve abdominal visceral yağ hacmi, antropometrik ve metabolik parametrelerle korelasyonu gösterilmiştir (8).

Retikülosit dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki varyasyonu gösteren kantitatif bir değerdir (12). RDW değerlerindeki artış koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği, akut pulmoner embolide kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (12–14). Bu hastalıklarda inflamatuvar sitokinlerin salınımlarının arttığı, bununla kemik iliği fonksiyonlarını etkileyerek RDW değerlerinin yükselmesine neden olduğu düşünülmektedir (12).

Trombosit aktivasyonu başladığında boyutları büyür (15). Daha büyük olan trombositler küçük olanlara göre çok daha yapışkan ve agregasyona meyillidir (15). Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit aktivasyonunun bir belirteçidir (16). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsünde MPV'nin arttığı gösterilmiştir (17).

Ateroskleroz gelişiminin her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (18). Lökositler bu inflamatuvar süreçte çok önemli bir role sahiptir (18). Bunun yanında klinik çalışmalar nötrofillerin kararsız anjina pektoris ve akut miyokard enfarktüsünde aktive olduğunu göstermiştir (19). Öte yandan akut miyokard enfarktüsü hastalarında artmış endojen kortizol salınımı nedeniyle rölatif lenfopeni izlenmektedir (20). Kardiyovasküler olay gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olan artmış nötrofil/lenfosit oranı (NLR) bu iki beyaz küre alt tipini tek bir parametre altında birleştirmektedir (21, 22). Bunun yanında yeni bir inflamasyon markırı olan trombosit/lenfosit oranı (PLR) inflamasyon, ateroskleroz ve trombosit aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir (23).

Çalışmamızda ekokardiyografi ile ölçülen EYD kalınlığı ile hematolojik parametrelerden RDW, MPV, PLR ve NLR arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Materyal-Metot

Antalya Medikalpark Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine müracaat eden 304 hastanın demografik, ekokardiyografik ve hematolojik verileri değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma protokolü lokal etik komite tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki deklarasyonu tarafından belirtilen etik kurallara uygun olarak yürütüldü.

Aktif enfeksiyon tablosu olanlar (CRP>10 mg/l, WBC>10,5x1000), sistemik inflamatuvar hastalığı, ailesel hiperlipidemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği (kreatinin değeri>2,0 mg/dl), akut koroner sendrom, herhangi bir koroner girişim öyküsü, efor stress testinde iskemi, ejeksiyon fraksiyonu <40% olan kalp yetmezliği hastaları, ciddi kalp kapak hastalığı, atrial fibrilasyon, malignansi, dislipidemi, anemi (hemoglobin düzeyi <12g/dl) çalışmadan dışlandı.

Dışlama kriterleri nedeniyle 81 hasta çalışma dışında tutuldu. Final çalışma popülasyonu 136 erkek 87 kadın olmak üzere 223 hastadan oluşmaktaydı. Tüm hastaların istirahat 12 lead elektrokardiyografisi (EKG) 25 mm/sn çekildi. Hastaların demografik verileri, eşlik eden komorbid hastalıklar, sürekli kullandığı ilaçlar ilk müracaatta kaydedildi. Labaratuvar analizleri için hastaların tamamından kan örnekleri başvuru anında 12 satlık açalıktan sonra alındı. Kan örnekleri, dipotasyum edetik asit (dipotassium edetic acid (EDTA)) bulunan standart test tüplerine alındı. Kan örneklerinin tamamı Sysmex K-X- 21N oto analiz cihazı ile analiz edildi. Hematolojik parametreler ölçüldü.

Tüm hastalara standart teknik ile transtorasik ekokardiyografi (Vivid system S5, GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) yapıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun aks pencerede sağ ventrikül komşuluğundaki ekosuz alanın sağ ventrikül duvarına dik olarak ölçümü ile hesaplandı (24). Hastalar epikardiyal yağ dokusu kalınlığına göre iki grupta incelendi, <0,7cm olan 107 hasta grup 1 ve ≥0,7 olan 116 hasta grup 2 olarak belirlendi (25).

İstatistiksel değerlendirme SPSS 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Sürekli değişkenler mean±SD olarak, kategorik değişkenler yüzdesel olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin farklılıkları, dağılım özelliklerine göre Student's t testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Parametrik değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastalar ekokardiyografik epikardiyal yağ dokusu kalınlıklarına göre iki grupta incelendi, <0,7cm olan 107 hasta (mean age 57,02±10,91) grup 1 ve ≥0,7 olan 116 hasta (mean age 62,79±9,85) grup 2 olarak belirlendi (p=0,001). Her iki grupta erkek/kadın oranları benzerdi (Tablo 1). EYD kalınlığı fazla olan grupta diabetes mellitus (21% vs. 44%; p=0,001) ve hipertansiyon (43% vs. 73%; p=0,001) sıklığı grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksekti. Benzer şekilde vücut kitle indeksleri hesaplandı. Grup 2'nin daha obez olduğu saptandı (28,40±4,18 vs. 30,68±5,59; p=0,001).

Gruplar statin ve asetilsalisilik asit kullanımı açısından karşılaştırıldı. Statin (21% vs 39%; p=0,004) ve asetilsalisilik asit (34% vs. 53%; p=0,005) kullanımının grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Her iki grup hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldı. Biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu grup 2'de grup 1'e göre anlamlı düzeyde

yüksek saptandı (115,04±46,26 vs. 146,13±75,34; p=0,001). Diğer biyokimyasal parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut değildi (Tablo 2).

Beyaz küre (Wbc), trombosit sayısı ve hemoglobin değerleri her iki grupta benzerdi (Tablo 2). Her iki grup arasında MPV, RDW ve PLR değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 2). Yalnızca NLR değeri EYD kalınlığı daha fazla olan grup 2'de EYD kalınlığı az olan grup 1'e göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (1,88±0,72 vs. 2,15±0,85; p=0,028). Ekokardiyografik EYD kalınlıkları ile ilişkili sürekli değişkenlerin tespiti için yapılan korelasyon analizinde yalnızca NLR değeri ile istatistiksel anlamlılığa yakın korelasyon saptandı (Tablo 3) (R:0,143 p=0,055).

Tablo 1. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığına göre klinik ve demografik özellikler

| | Grup 1 N=107 | Grup2 N=116 | P |
|---|-----------------|----------------|-------|
| Yaş (yıl) (ortalama±SD) | 57,02±10,91 | 62,79±9,85 | 0,001 |
| Erkek / Kadın (n) | 62/45 | 74/42 | 0,372 |
| VKI (kg/m ²) (ortalama±SD) | 28,40±4,18 | 30,68±5,59 | 0,001 |
| DM (%) | 21 | 44 | 0,001 |
| HT (%) | 43 | 73 | 0,001 |
| Sigara (%) | 24 | 25 | 0,692 |
| Statin (%) | 21 | 39 | 0,004 |
| ASA (%) | 34 | 53 | 0,005 |

VKI: Vücut kitle indeksi; DM: Diabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; ASA: Asetilsalisilik asit

Tablo 2. Epikardiyal yağ dokusu kalınlıklarına göre hematolojik ve biyokimyasal parametreler

| | Grup 1 N=107 (ort±SD) | Grup2 N=116 (ort±SD) | P |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------|
| Glukoz(mg/dl) | 115,04±46,26 | 146,13±75,34 | 0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,81±0,21 | 0,85±0,249 | 0,207 |
| CRP (mg/l) | 2,55±1,95 | 2,87±2,36 | 0,356 |
| Total Kolesterol (mg/dl) | 191,68±39,64 | 195,14±44,68 | 0,571 |
| TG(mg/dl) | 162,23±103,57 | 193,98±107,98 | 0,039 |
| HDL (mg/dl) | 46,28±10,98 | 45,36±11,80 | 0,581 |
| LDL (mg/dl) | 113,57±36,57 | 110,93±39,91 | 0,636 |
| Wbc x1000 (K/UI) | 7,47±1,31 | 7,21±1,74 | 0,248 |
| Hb (g/dl) | 14,73±1,53 | 14,43±1,43 | 0,168 |
| MCV (fl) | 85,53±4,84 | 84,83±5,83 | 0,380 |
| RDW | 13,01±0,61 | 13,51±0,98 | 0,441 |
| Plateletx1000 (K/UI) | 232,99±52,06 | 219,98±58,46 | 0,110 |
| MPV | 10,08±0,98 | 10,10±1,04 | 0,884 |
| NLR | 1,88±0,72 | 2,15±0,85 | 0,028 |
| PLR | 100,18±33,59 | 106,85±33,10 | 0,182 |

TG: Trigliserit; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HT: Hipertansiyon; Hb: Hemoglobin; DM: Diabetes Mellitus; MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Trombosit/lenfosit oranı, RDW: Retikülosit dağılım genişliği; MCV:Ortalama eritrosit hacmi; Wbc: Beyaz Küre

Tablo 3. Sürekli değişkenler ile epikardiyal yağ dokusu arasındaki korelasyon analizi

| | Korelasyon katsayısı | P |
|------------------|-------------------------|-------|
| Glukoz | 0,246 | 0,001 |
| Kreatinin | 0,018 | 0,802 |
| CRP | 0,049 | 0,529 |
| Total Kolesterol | 0,016 | 0,823 |
| TG | 0,111 | 0,124 |
| HDL | -0,056 | 0,440 |
| LDL | -0,026 | 0,725 |
| RDW | 0,244 | 0,151 |
| MPV | 0,006 | 0,935 |
| NLR | 0,143 | 0,055 |
| PLR | 0,034 | 0,645 |

TG: Trigliserit; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, PLR: Trombosit/lenfosit oranı, RDW: Retikülosit dağılım genişliği; CRP: C reaktif protein

Tartışma

Çalışma sonucunda EYD ile hematolojik parametrelerden yalnızca NLR arasında anlamlı ilişki saptandı. NLR epikardiyal yağ kalınlığı fazla olan grupta yüksekti. Diğer hematolojik parametreler ile EYD kalınlığı arasında ilişki görülmedi.

Jeong JW. ve ark. 202 hastada yaptıkları çalışmada ekokardiyografi ile ölçülen EYD kalınlığı ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında önemli düzeyde korelasyon saptamışlar ve koroner arter hastalığı olanlarda risk sınıflamasında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (26). Ahn ve ark. ilk kez koroner anjiyografi işlemi uygulanan 527 hastada ekokardiyografi ile EYD kalınlığını ölçmüşler ve EYD kalınlığı ile koroner arter hastalığı aktivasyonu ve yaygınlığı arasında ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (27). Ayrıca aynı çalışmada epikardiyal yağ kalınlığının insülin rezistansı ve inflamasyon ile ilişkisi de gösterilmiştir (27). Ulucan ve ark. yaptıkları çalışmada EYD hacmindeki artışın uzun dönem majör adverse kardiyovasküler olay sıklığında artışla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (28).

Çalışmamızda EYD kalınlığı ile yaş ve obezite arasında ilişki saptanmıştır. Ateroskleroz riski ile ileri yaş ve obezite ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (29, 30). Bu çalışma sonuçları göz önüne alındığında yaşlı ve obez bireylerde EYD kalınlığının fazla olması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda gruplar arasında kolesterol değeri açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak EYD kalınlığı fazla olan grupta statin kullanımı daha fazlaydı. Bu bulgu bize EYD kalınlığı fazla olan grubtaki hastaların kardiyovasküler riskinin daha yüksek olarak değerlendirildiği ve bu nedenle statin başlanmış olabileceğini düşündürmektedir.

RDW kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir risk göstergesi olarak gittikçe artan bir ilgi uyandırmaktadır. Yüksek RDW değerleri nutrisyonel yetersizlik, demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, kronik karaciğer hastalığı ve kan transfüzyonu gibi bazı durumlarda doğal olarak beklenen anizositozu yansıtır (31, 32). Süregelen sistemik inflamasyona kemik iliğinin yanıtını yansıtan RDW ile akut ve kronik iskemik

kalp hastalıkları prognozu arasında ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (12, 33, 34). RDW ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan patofizyolojik mekanizma net değildir; olası mekanizmalar ise oksidatif stres, inflamasyon ve nörohumoral aktivasyonu içermektedir (35–37). Çalışmamızda EYD kalınlığı ile RDW arasında ilişki saptanmamıştır.

Trombosit çapı ve aktivitesindeki değişiklikler intrakoroner trombus oluşumunda ve akut miyokard infarktüsü gelişiminde etkili olmaktadır (38). Akut miyokard infarktüsünde başvuruda MPV artışı saptanan hastalarda mortalite ve revaskülarizasyon gereksiniminin daha fazla olduğu gösterilmiştir (38, 39). Ancak koroner arter hastalığı risk faktörleri olan ve olmayan bireylerin MPV'lerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda fark bulunmamıştır (40, 41). Çalışmamızda EYD kalınlığı ile MPV değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu MPV artışının özellikle akut koroner sendrom durumlarında trombus oluşumu ve trombus aktivasyonu ile ilişkili olması ile açıklanabilir.

Birçok çalışmada beyaz küresayısı ve tiplerinin kardiyovasküler sonuçları tahmin etmede önemli birer enflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir (42, 43) ST yükselmeli miyokard enfarktüslü hastalarda nötrofil seviyelerindeki artışın, kısa dönem prognozu ve enfarktüs genişliği ile ilişkili olduğu; nötrofillerin akut miyokard hasarı sonucu gelişen enflamatuvar yanıtı aracılık ettikleri bildirilmiştir (44). Akut koroner sendrom esnasında görülen göreceli lenfopeninin ise stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu ve miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda erken belirteçlerden biri olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (45). Bunun yanında kararlı koroner arter hastalığı olan hastalarda NLR'nin kardiyak olay ve mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (46). Akıl ve ark. yaptıkları çalışmada EYD ve NLR'nin iskemik infarktüs hastalarda artmış olduğunu ve bunun yanında EYD ile NLR arasında önemli düzeyde korelasyonu göstermişlerdir (47). Akbaş ve ark. Tip 2 DM hastalarında yaptıkları diğer bir çalışmada EYD kalınlığı ile NLR ve PLR arasında korelasyon saptamışlardır (48). Çalışmamızda yalnızca EYD ve NLR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. NLR'nin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi, akut ve kronik iskemik kalp hastalığında bağımsız öngördürücü olması göz önüne alındığında beklenen bir sonuçtu.

Sonuç

Çalışma sonucunda ekokardiyografi ile değerlendirilen EYD kalınlığı ile hematolojik parametrelerden yalnızca NLR arasında ilişki saptanmıştır. Çalışma sonucu bu iki belirtecin daha önceki çalışmalarda ortaya konmuş risk ve prognoz tayinindeki rolünü desteklemektedir.

Kaynaklar

1. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol.* Ekim 1978;66(2):579–85.
2. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* Ekim 2005;2(10):536–43.

3. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab.* Kasım 2011;22(11):450–7.
4. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand.* Ağustos 2005;184(4):285–93.
5. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, vd. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 18 Kasım 2003;108(20):2460–6.
6. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DTL. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* Aralık 2014;4(6):416–29.
7. Cetin M, Cakici M, Polat M, Suner A, Zencir C, Ardic I. Relation of epicardial fat thickness with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:769175.
8. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, vd. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2003;88(11):5163–8.
9. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, vd. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* Mart 2009;19(3):211–7.
10. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Leberherz C, Lehrke M, Broedl UC, vd. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Mayıs 2009;29(5):781–6.
11. Flüchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Köhl HP, Neff W, vd. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obes Silver Spring Md.* Nisan 2007;15(4):870–8.
12. Isik T, Ayhan E, Kurt M, Tanboga IH, Kaya A, Aksakal E. Is red cell distribution width a marker for the presence and poor prognosis of cardiovascular disease? *Eurasian J Med.* Aralık 2012;44(3):169–71.
13. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 15 Şubat 2009;277(1–2):103–8.
14. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FMK, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, vd. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 01 Ocak 2012;109(1):128–34.
15. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Roik M, Piatkowski R, vd. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res.* Mayıs 2010;125(5):406–12.
16. Schoene NW. Design criteria: tests used to assess platelet function. *Am J Clin Nutr.* Mayıs 1997;65(5 Suppl):1665S–1668S.
17. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar

- S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res.* Ekim 2012;3(4):272–5.
18. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology.* Kasım 2007;58(5):513–22.
19. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, vd. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation.* 03 Aralık 2002;106(23):2894–900.
20. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 15 Mart 1997;79(6):812–4.
21. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, vd. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 15 Ağustos 2010;106(4):470–6.
22. Verdoia M, Barbieri L, Giovine GD, Marino P, Suryapranata H, De Luca G, vd. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study. *Angiology.* 29 Mart 2015;
23. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 30 Aralık 2014;1–2.
24. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, vd. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res.* Şubat 2003;11(2):304–10.
25. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, vd. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* Haziran 2009;10(4):549–55.
26. Jeong J-W, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, vd. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* Nisan 2007;71(4):536–9.
27. Ahn S-G, Lim H-S, Joe D-Y, Kang S-J, Choi B-J, Choi S-Y, vd. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart Br Card Soc.* Mart 2008;94(3):e7.
28. Ulucan S, Kaya Z, Efe D, Keser A, Katlandur H, Aygun F, vd. Epicardial Fat Tissue Predicts Increased Long-Term Major Adverse Cardiac Event in Patients With Moderate Cardiovascular Risk. *Angiology.* 26 Ağustos 2014;
29. Aballay LR, Eynard AR, Díaz M del P, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev.* Mart 2013;71(3):168–79.
30. Chang Y, Sung E, Yun KE, Jung H-S, Kim C-W, Kwon M-J, vd. Weight change as a predictor of incidence and remission of insulin resistance. *PloS One.* 2013;8(5):e63690.
31. Yang W, Huang H, Wang Y, Yu X, Yang Z. High red blood cell distribution width is closely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Şubat 2014;26(2):174–8.
32. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med.* 1991;9 Suppl 1:71–4.
33. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C, vd. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* Mayıs 2011;22(3):138–44.
34. Su C, Liao L-Z, Song Y, Xu Z-W, Mei W-Y. The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* Ekim 2014;6(10):1429–40.
35. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol.* 18 Nisan 2006;47(8 Suppl):C19-31.
36. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 05 Mart 2002;105(9):1135–43.
37. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal.* Kasım 2008;10(11):1923–40.
38. Dehghani MR, Taghipour-Sani L, Rezaei Y, Rostami R. Diagnostic importance of admission platelet volume indices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* Aralık 2014;66(6):622–8.
39. Niu X, Yang C, Zhang Y, Zhang H, Yao Y. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Angiology.* Mayıs 2015;66(5):456–63.
40. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Bellomo G, Marino P, Sinigaglia F, vd. Impact of age on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: a single-centre cohort study. *Exp Gerontol.* Şubat 2015;62:32–6.
41. Halbmayr WM, Haushofer A, Radek J, Schön R, Deutsch M, Fischer M. Platelet size, fibrinogen and lipoprotein(a) in coronary heart disease. *Coron Artery Dis.* Mayıs 1995;6(5):397–402.
42. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tchong JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, vd. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart Br Card Soc.* Ekim 2003;89(10):1200–4.
43. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, vd. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 17 Mayıs 2005;45(10):1638–43.
44. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 01 Mart 2004;93(5):532–6.
45. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, vd. Incremental value of the leukocyte

differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 01 Mart 1995;122(5):335–41.

46. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* Eylül 2008;395(1–2):27–31.

47. Akıl E, Akıl MA, Varol S, Özdemir HH, Yücel Y, Arslan D,

vd. Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio are novel inflammatory predictors of cerebral ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* Ekim 2014;23(9):2328–34.

48. Akbas EM, Hamur H, Demirtas L, Bakirci EM, Ozcicek A, Ozcicek F, vd. Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:55.