



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARDİYAK SENDROM X'Lİ HASTALARDA  
AORT ELASTİKİYETİ VE EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKU KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ONUR AKGÜN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Vahit DEMİR

YOZGAT – 2017

**T.C.**  
**BOZOK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK SENDROM X'Lİ HASTALARDA  
AORT ELASTİKİYETİ VE EPİKARDİYAL YAĞ  
DOKU KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ONUR AKGÜN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Vahit DEMİR**

**YOZGAT - 2017**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışması döneminde gerekli bilimsel zemini hazırlayarak danışmanlığımı yürüten başta tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Vahit Demir olmak üzere Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Bozok Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı emekli öğretim üyesi hocamız sayın Prof. Dr. Ali Rıza Erbay'a, Yrd. Doç. Dr. Yaşar Turan'a, Doç. Dr. Hüseyin Ede'ye, Yrd. Doç. Dr. Şıho Hidayet'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli mesai arkadaşlarımla Uzm. Dr. İsa Ardahanlı'ya, Uzm. Dr. Mehmet Ali Derya'ya, Dr. Davut Karakurt'a ve Dr. Murat Akdoğan'a, koroner yoğun bakım ve koroner anjiyografi ünitelerinde çalışan tüm sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde ve tüm yaşamım boyunca her türlü fedakârlığı gösteren, her daim bana destek olan annem Münevver Akgün'e, babam Yemliha Akgün'e ve tüm hayatım boyunca izinden gittiğim ablam Uzm. Dr. Fatma Akgün Şahin'e teşekkür ederim.

Asistanlığım dahil hayatımın en zor günlerinde her zaman yanımda olan en büyük destekçim, hayat arkadaşım, eşim Feyza Demir Akgün'e ve varlığı ile hayatımıza anlam katan oğlumuz Mustafa Akgün'e sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Onur AKGÜN

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| Önsöz ve Teşekkür .....                                     | i    |
| İçindekiler .....                                           | ii   |
| Tablolar .....                                              | vi   |
| Şekiller .....                                              | vii  |
| Kısaltmalar ve Simgeler .....                               | viii |
| 1. GİRİŞ .....                                              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                     | 3    |
| 2.1. Kardiyak Sendrom X .....                               | 3    |
| 2.1.1. Klinik Özellikler .....                              | 4    |
| 2.1.2. Fizyopatoloji .....                                  | 4    |
| 2.1.3. Tanı .....                                           | 8    |
| 2.1.4. Ayırıcı Tanı .....                                   | 9    |
| 2.1.5. Tedavi .....                                         | 13   |
| 2.1.5.1. Anti-iskemik Farmakolojik Tedaviler .....          | 13   |
| 2.1.5.1.1. Nitratlar .....                                  | 13   |
| 2.1.5.1.2. $\beta$ -Adrenerjik Reseptör Blokerleri .....    | 13   |
| 2.1.5.1.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri .....                  | 14   |
| 2.1.5.1.4. Ranolazin .....                                  | 14   |
| 2.1.5.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ..... | 14   |
| 2.1.5.3. Statinler .....                                    | 15   |
| 2.2. Aortik Stiffness .....                                 | 15   |
| 2.2.1. Aortun Yapısı .....                                  | 16   |

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.2.2. Aortik Stiffness Tanımı</b>                           | <b>17</b> |
| <b>2.2.3. Aortik Stiffness Ölçüm Teknikleri</b>                 | <b>18</b> |
| <b>2.2.4. Aortik Stiffness'in Pato-Fizyolojisi</b>              | <b>18</b> |
| <b>2.2.5. Aortik Stiffness'i Etkileyen Faktörler</b>            | <b>21</b> |
| <b>2.2.5.1 Aortik Stiffness'i Etkileyen Fizyolojik Etkenler</b> | <b>21</b> |
| <b>2.2.5.1.1. Yaş</b>                                           | <b>21</b> |
| <b>2.2.5.1.2. Cinsiyet</b>                                      | <b>21</b> |
| <b>2.2.5.1.3. Boy</b>                                           | <b>21</b> |
| <b>2.2.5.1.4. Hormonal Durum</b>                                | <b>22</b> |
| <b>2.2.5.1.5. Genetik Faktörler</b>                             | <b>22</b> |
| <b>2.2.5.2. Aortik Stiffness'i Etkileyen Çevresel Etkenler</b>  | <b>22</b> |
| <b>2.2.5.2.1. Beslenme</b>                                      | <b>22</b> |
| <b>2.2.5.2.2. Sigara</b>                                        | <b>23</b> |
| <b>2.2.5.2.3. Egzersiz</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>2.2.5.3. Aortik Stiffness'i Etkileyen Hastalıklar</b>        | <b>23</b> |
| <b>2.2.5.3.1. Hipertansiyon</b>                                 | <b>23</b> |
| <b>2.2.5.3.2. Hiperlipidemi</b>                                 | <b>24</b> |
| <b>2.2.5.3.3. Koroner Arter Hastalığı</b>                       | <b>25</b> |
| <b>2.2.5.3.4. Serebrovasküler Hastalıklar</b>                   | <b>25</b> |
| <b>2.2.5.3.5. Renal Yetmezlik</b>                               | <b>25</b> |
| <b>2.2.5.3.6. Diabetes Mellitus</b>                             | <b>25</b> |
| <b>2.2.6. Aortik Stiffness'in Klinik Önemi</b>                  | <b>26</b> |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu .....                                          | 27 |
| 2.3.1. Genel .....                                                         | 27 |
| 2.3.2. Anatomi .....                                                       | 28 |
| 2.3.3. Fizyopatoloji .....                                                 | 30 |
| 2.4. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Ekokardiyografi İle Belirlenmesi ..... | 33 |
| 2.4.1. Ventiküler Diyastol Evreleri .....                                  | 33 |
| 2.4.2. Ekokardiyografide Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri .....          | 37 |
| 2.4.3. Doku Doppler ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi .....  | 39 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                   | 40 |
| 3.1. Çalışma Protokolü .....                                               | 40 |
| 3.1.1. Hasta alım ve dışlanma kriterleri .....                             | 40 |
| 3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler .....                               | 41 |
| 3.1.3. Ekokardiyografik inceleme .....                                     | 41 |
| 3.1.4. Laboratuvar ölçümleri .....                                         | 43 |
| 3.2. İstatiksel Analiz .....                                               | 43 |
| 4. BULGULAR .....                                                          | 44 |
| 4.1. Genel Özellikler .....                                                | 44 |
| 4.2. Ekokardiyografik Veriler .....                                        | 45 |
| 4.3. Mitral Kapak Akım Velositeleri Ölçümü .....                           | 46 |
| 4.4. Doku Doppler Bulguları .....                                          | 46 |
| 4.5. Laboratuvar Ölçümleri .....                                           | 47 |
| 4.6. Grupların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması .....                | 47 |
| 4.7. Grupların Ekokardiyografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....     | 48 |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4.8. Mitral Kapak Akım Velositelerinin Değerlendirilmesi .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>4.9. Grupların Laboratuvar Ölçümlerinin Karşılaştırılması .....</b> | <b>51</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                               | <b>52</b> |
| <b>6. ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI .....</b>                                 | <b>57</b> |
| <b>7. SONUÇ .....</b>                                                  | <b>58</b> |
| <b>8. ÖZET .....</b>                                                   | <b>59</b> |
| <b>9. SUMMARY .....</b>                                                | <b>61</b> |
| <b>10. KAYNAKLAR .....</b>                                             | <b>63</b> |

## **Tablo Dizini**

**Tablo 2.1** Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik ve patofizyolojik özellikleri

**Tablo 3.1** Çalışmadan dışlanma kriterleri

**Tablo 4.1** Grupların demografik özellikleri

**Tablo 4.2** Hastaların ekokardiyografik ölçümleri

**Tablo 4.3** Mitral kapak akım velosite değerleri

**Tablo 4.4** Doku Doppler ölçümleri

**Tablo 4.5** Hastaların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri





## **Şekil Dizini**

**Şekil 1** Kardiyak sendrom X patofizyolojisi

**Şekil 2** Kardiyak sendrom X hastalığında mikrovasküler disfonksiyon patogenezi

**Şekil 3** Elastik arter histolojisi

**Şekil 4** Arteriyel kompliyans özellikleri

**Şekil 5** Elastik arter ve stiff arter karşılaştırılması

**Şekil 6** Ventriküler diyastol evreleri

**Şekil 7** Diyastolik disfonksiyon evreleri

**Şekil 8** Grupların aortik sertlik indekslerinin karşılaştırılması

**Şekil 9** Grupların epikardiyal yağ doku kalınlıklarının karşılaştırılması

**Şekil 10** Grupların transmitral akım E/A oranlarının karşılaştırılması

**Şekil 11** Grupların CRP düzeylerinin karşılaştırılması

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

- A:** Geç Diyastolik Mitral Akım Velositesi
- Am:** Geç Diyastolik Mitral Anulus Velositesi
- ACEİ:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
- ADA:** Amerikan Diabetes Association
- AKB:** Ambulatuvar Kan Basıncı
- AKBT:** Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi
- AKGF:** Adiposit Kökenli Gevşeme Faktörü
- AKS:** Akut Koroner Sendrom
- ALT:** Alanin Transaminaz
- APG:** Açlık Plazma Glukozu
- ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokörü
- AST:** Aspartat Transaminaz
- ATP:** Adenozin trifosfat
- BÇ:** Bel çevresi
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- BUN:** Kan Üre Azotu
- CRP:** C Reaktif Protein
- DD:** Diyastolik Disfonksiyon
- DDG:** Doku Doppler Görüntüleme
- DKB:** Diyastolik Kan basıncı
- DKA:** Diyabetik Ketoasidoz

**DM:** Diabetes Mellitus

**E:** Erken Diyastolik Mitral Akım Velositesi

**Em:** Erken Diyastolik Mitral Anülüs Velositesi

**EASD:** European Association for the Study of Diabetes

**EFT:** Epikardiyal Yağ Dokusu

**EKG:** Elektrokardiyografi

**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği

**HDL:** High Density Lipoprotein

**HT:** Hipertansiyon

**IDF:** International Diabetes Federation

**IFG:** Bozulmuş Açlık glukozu

**IGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı

**IVSd:** İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlık

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KB:** Kan Basıncı

**KBH:** Kronik Böbrek Hastalığı

**KH:** Karbonhidrat

**KKY:** Konjestif Kalp Yetersizliği

**KSX:** Kardiyak SendromX

**KVH:** Kardiyovasküler hastalık

**LA:** Sol Atriyum

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**LV:** Sol Ventrikül

**LVEF:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

**LVH:** Sol Ventrikül Hipertrofisi

**MPİ:** Miyokardiyal Performans İndeksi

**OAB:** Ortalama Arteriyel Kan Basıncı

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi

**PASB:** Pulmoner Arteriyel Sistolik Basınç

**PW:** Pulse Wave

**RBC:** Eritrosit Sayısı

**RDW:** Kırmızı Küre Dağılım Genişliği

**RV:** Sağ Ventrikül

**SKB:** Sistolik Kan Basıncı

**Sm:** Sistolik Mitral Akım Velositesi

**SVH:** Sol Ventrikül Hipertrofisi

**SVSSÇ:** Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

**SVDSÇ:** Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

**TSH:** Tiroid Stimüle Edici Hormon

**VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**VYA:** Vücut Yüzey Alanı

**WBC:** Beyaz Küre Sayısı

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

# KARDİYAK SENDROM X'Lİ HASTALARDA AORT ELASTİKİYETİ VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

## 1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalıkları dünya çapında görülen erken ölümlerin en önemli nedenidir. Ateroskleroz global olarak en yaygın ölüm ve hastalık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre yakın zamanda tüm dünyada ölüm nedenleri ve yaşamı kısıtlayıcı hastalıklar arasında birinci sıraya yerleşecektir (1,2). Koroner arter hastalığı (KAH), sıklıkla anjina pectoris denilen tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Anjina pektoris Yunanca ‘‘ankhon’’ (boğucu) ve Latince ‘‘pectus’’(göğüs) kelimelerinden gelen, myokard iskemisi sonucu gelişen sendromu anlatan terimdir; ancak çeşitli çalışmalarda anjina benzeri göğüs ağrısı sebebi ile invaziv görüntüleme yapılan hastaların bir kısmında normal koroner arterler dökümatente edilmiştir (1-6).

Kardiyak sendrom X anjiyografik olarak normal koroner arterlerin varlığında ve ergonovin provakasyon testi ile artan spazmı olmayan hastalarda eforla indüklenen anjina benzeri rahatsızlık olarak tanımlanır (8). Bu göğüs ağrısı tıkalı koroner hastalığının neden olduğu iskemik anjinalardan ayrılmaz bu nedenle diğer tanıların dışlanması ile akla gelir.

Kardiyak sendrom X'in etiyopatogenezinde koroner dolaşımda oluşan mikrovasküler düzeyde disfonksiyon rol almaktadır. Bu kavram Cannon ve Epstein tarafından mikrovasküler anjina olarak da tanımlanmıştır (9). Kardiyak sendrom X hastalarının büyük çoğunluğunu perimenapozal veya postmenopozal dönemdeki kadınlar oluşturmaktadır (10). Endotel disfonksiyonu, östrojen eksikliği, inflamasyon ve artmış ağrı duyarlılığı kardiyak sendrom X' te en çok suçlanan patofizyolojik mekanizmalardır (11).

Geçmişte KSX hastalarında prognozun iyi olduğu düşünülmekteydi. Ancak yapılan son çalışmalarda özellikle endotel disfonksiyonu tespit edilen hastaların prognozun iyi seyirli olmadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca inflamatuvar parametreleri yüksek olan ya da non-invaziv tetkiklerde miyokardda perfüzyon defekti saptanan KSX tanısı olan hastaların prognozunun, hiç göğüs ağrısı olmayan hastalara göre daha kötü olduğu düşünülmektedir (11-13). Bu hastalardaki tedavi yaklaşımının da nasıl olacağı net olarak belli değildir. Risk belirlemek için hangi tetkiklerin yapılması gerektiği ve bu grupta aterosklerozla daha agresif mücadele etmenin prognozu düzeltip düzeltmeyeceği de bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu nedenle anjinası ve anjina eşdeğeri olmasına karşın invaziv koroner görüntülemeye bu

durumu açıklayacak lezyonu bulunmayan hasta gruplarında risk düzeyinin belirlenmesi giderek önem kazanmaktadır. Artan yaş ile birlikte ateroskleroz, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi faktörler vasküler stiffness ile ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmada artmış aortik stiffness'ın kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirteci olduğu gösterilmiştir.

Epikardiyal yağ dokusu büyük koroner arteler boyunca, ventriküler ve apex yüzeyinde bulunan bir visseral yağ deposudur. Epikardiyal yağ dokusu bir yağ deposu olmanın ötesinde ateroskleroz ile ilişkili proinflamatuvar sitokinler için bir kaynak görevi görmektedir. Ekokardiyografik olarak ölçülebilmektedir.

Bu çalışmamızda KSX'li hastalar ile (İskemik kanıtı olan ve normal koroner arterler izlenen hastalar) sağlıklı bireyleri (efor testi normal veya MPS'de iskemik kanıtı olmayan) EKO bulguları, aortun elastik özellikleri, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı açısından karşılaştırılması planlanmıştır. Sonuç olarak KSX'li hasta grubunda epikardiyal yağ dokusu ve aortik stiffness'ın önemini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyak Sendrom X

Kardiyak sendrom X anjiyografik olarak normal koroner arterlerin varlığında koroner vazospazmı olmayan (ergonovin provakasyon testi ile artan spazmı olmayan) ve eforla indüklenen anjina benzeri rahatsızlık olarak tanımlanır (8). Bu göğüs ağrısı tıkalı koroner hastalığının neden olduğu iskemik anjine ayrılmaz ve bu nedenle diğer tanıların dışlanması ile akla gelir. Anjina pectoris yaşam kalitesini düşüren ve morbiditeye yol açabilecek ciddi bir sorundur. Klinik olarak KAH ön tanısı ile yapılan invaziv görüntüleme (koroner anjiyografi) hastaların yaklaşık % 10-30'unda normal koroner arterler dökümanite edilmektedir. Koroner arterlerde ergonovin provakasyon testi ile artan vazospazm tespit edilemeyen normal koroner arterlere sahip hastalarda KSX açısından değerlendirilmelidir. Kardiyak Sendrom X, genelde ileri yaşlı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda görülen KAH'ından farklı olarak, sıklıkla premenopozal bayanlarda görülür. KSX'li hasta grubunun yarısından azında tipik efor anjina pectoris ile prezente olur geriye kalan büyük bir kısmı ise atipik tarzda göğüs ağrısının çeşitli formlarını gösterir. Çoğu hastada klinik bulgular atipik tarzda olsa da bazı prezenatasyonlar ciddi ve kısıtlayıcı olabilmektedir. Bu durum sağ kalımı kötü yönde etkileyebilir. Ancak hastaların hayat kalitesi üzerinde kötü etkiye sahiptir. KSX hasta grubu tipik olarak perimenopozal veya postmenopozal kadınlardan oluşur. Yaş grubu KAH'a göre beklenenden daha düşüktür. Hastaların yaklaşık % 70'ini kadınlar oluşturmaktadır.

Kardiyak Sendrom X hasta grubunun genellikle kabul edilen özellikleri:

1. Anjina veya anjina benzeri (Anjina ekivalanı) göğüs ağrısı olması
2. Efor testinde pozitif iskemik EKG değişikliklerinin bulunması veya myokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) iskemi kanıtı mevcudiyeti
3. Koroner anjiyografide (İnvaziv koroner görüntüleme) normal koroner arterlerin gösterilmesi
4. Yapısal bir kalp hastalığının bulunmaması (Hipertrofik veya Dilate KMP vb...)

### 2.1.1. Klinik özellikler

Göğüs ağrısı semptomu yaklaşık 5 milyondan fazla kişinin acil servislere başvurusunun sebebidir (14). WISE (Women's Ischemic Syndrome Evaluation Study) çalışmasının sonuçlarına göre her yıl koroner anjiyografi (invaziv koroner görüntüleme) yapılan 500,000 hastadan, kadınların %50'sinde erkeklerin ise %17'sinde ya hiç lezyon saptanmamakta ya da hemodinamik açıdan önemi olmayan (damar içi %50'den daha az darlık oluşturan) lezyon tespit edilmektedir (15,16). Normal ya da normale yakın koroner arterlerin dökümente edilmesine rağmen bu hastalara birçok tanısal tetkik göğüs ağrısından dolayı yapılmakta. Bu durum ciddi miktarda sağlık kaynağı kullanılmasına ve tekrarlayan acil servis başvurularına neden olmaktadır. Göğüs ağrısının süresi, karakteri ve lokalizasyonu geniş spektrumda prezentasyon gösterir. KSX hasta grubunun yarısından azı tipik efor anjinası ile prezente olur, büyük bir kısmı atipik tarzda göğüs ağrısının çeşitli formlarını gösterir. Göğüs ağrısı saatlerce sürebilir ya da kısa süre içerisinde birçok dalgalanma gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısında göğüs ağrısı nitrat tedavisine cevap vermez (8, 18).

### 2.1.2. Fizyopatoloji

KSX'li hasta grubunda, insülin rezistansı, anormal otonomik kontrol, anormal koroner akım rezervi, sodyum-hidrojen değişim aktivitesinin artışı, anormal kardiyak sensitivite ve mikrovasküler spazmın da dahil olduğu birçok anomali raporlanmıştır (19). Güncel olarak en çok suçlanan mekanizmalar ise vasküler endotelial disfonksiyon, enflamasyon, östrojen eksikliği ve ağrı eşiğinin düşük olmasıdır (Yüksek ağrı sensitivitesi).

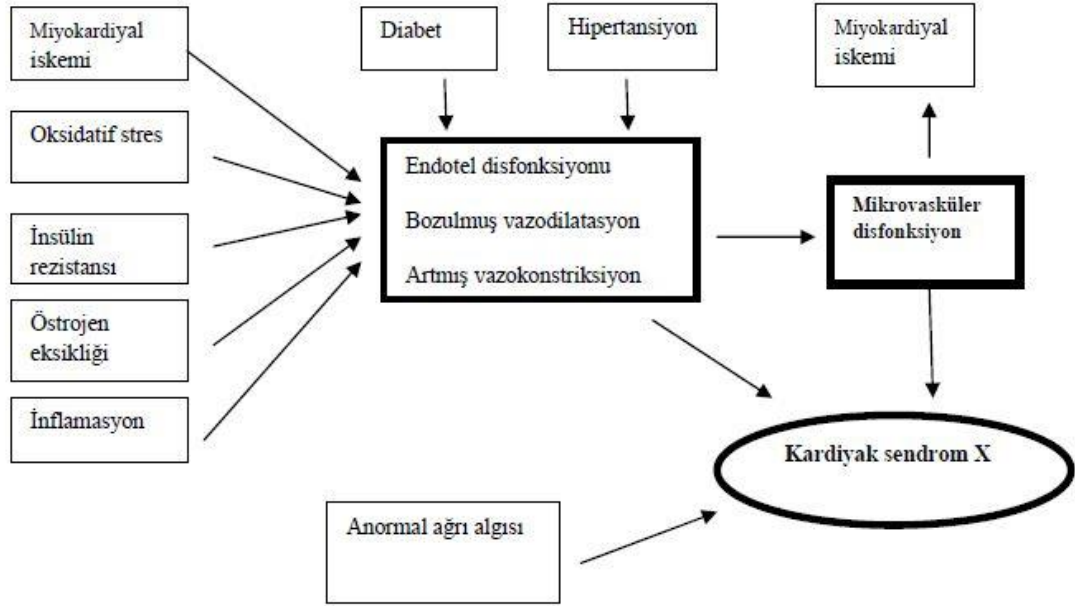
KSX hastalarında endotel disfonksiyonun neden olduğu mikrovasküler iskemi ise günümüzde düşünülen temel patofizyolojik mekanizmadır. Vasküler endotelin damar lümenini kaplayan multifonksiyonel bir organ olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit (NO) gibi mediyatörler aracılığı ile kan akımını düzenlediği bilinmektedir (20).

KSX hastalarında koroner mikrovasküler disfonksiyonunun olası birçok sebebi bulunmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin koroner mikrovasküler akım disfonksiyonuna özellikle de vasküler endotel bağımlı vazodilatasyon cevabının bozulmasına etkisi olduğu bildirilmiştir. KSX hastalarında endotel disfonksiyon oluşumuna insülin



rezistansı (21), bayan cinsiyette östrojen eksikliği (22) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin de (23,24) katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

**Şekil 1** Kardiyak sendrom X patofizyolojisi



KSX hastalarında endotel disfonksiyonunu asetilkolin, atriyal pacing ve diğer endotel aracılı vazodilatör uyarılara karşı koroner kan akımının azalması tetiklemektedir. Kabul görülen ortak görüş NO salınımının ve/veya aktivasyonunun bozulmasıdır. KSX hasta grubunda atriyal pacing sonrası koroner vasküler dolaşımda sıklık guanozin mono fosfatın (cGMP) azaldığının gösterilmemesine rağmen sistemik dolaşımdaki nitrat konsantrasyonunu azalması bu hastalarda NO üretiminin azaldığını dolaylı olarak işaret etmektedir. Artmış ADMA sentezinin KSX hastalarında, vasküler endotelial hücrelerde L-arjinin'den NO sentez reaksiyonunu inhibe ettiği kanıtlanmıştır (25).

Endotel disfonksiyonu vazokonstriksiyon/vazodilatasyon dengesinde bozulmaya neden olur. Antiinflamatuvar, antitrombojenik mediyatörlerin ve NO salınımında azalmayla sonuçlanır (26). Argon wash-out yöntemi kullanılarak yapılan bir yayında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KSX hastalarında intravenöz dipiridamol infüzyonu sonrası koroner kan akımındaki artış kontrol grubuna göre daha düşüktür (27). Termodilüsyon metodu kullanılan başka bir çalışmada, hem ergonovin (0.15 mg intravenöz) verilmeden önce, hem de ergonovin infüzyonu sonrası KSX hastalarında koroner kan akımında bozulma tespit edilmiştir. Bazı

hastalarda da ergonovin infüzyonu sonrası, koroner vazospazm olmadan, koroner istirahat kan akımında azalma tespit edilmiştir. Devam eden çalışmalarla birlikte KSX hastalarında, farklı uyaranlar (adenozin, papaverin, dipiridamol vb.) ve farklı yöntemler (pozitron emisyon tomografi (PET), termodilüsyon, intrakoroner doppler, kardiyak manyetik rezonans (MRG) kullanılarak endotelden bağımsız koroner mikrovasküler dilatasyonun azaldığı saptanmıştır (28).

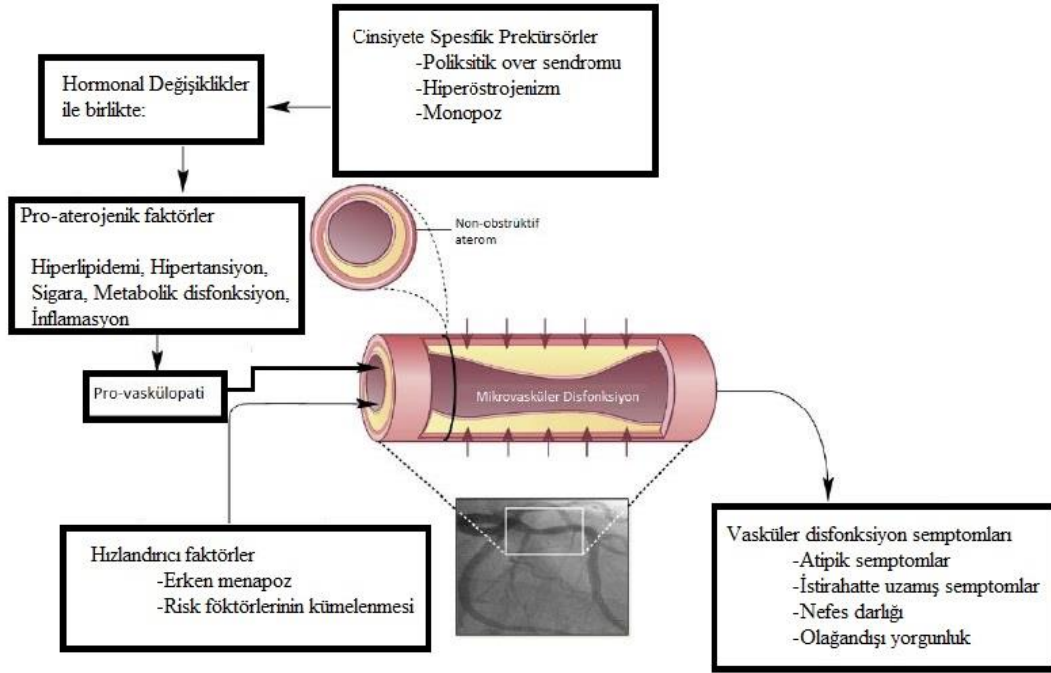
Bozulmuş mikrovasküler vazodilatasyonla eş zamanlı uygunsuz vazokonstriksiyon varlığı endotel disfonksiyonu tetiklemektedir. Bu konu ile ilgili çalışmalarda vazokonstriktör ET-1 düzeyinin KSX hastalarında, kontrol grubuna kıyasla dolaşımda arttığı saptanmıştır. Ayrıca buna ek olarak koroner dolaşımdaki endotelin-1 düzeyinin atriyal pacinge cevap olarak arttığı da gösterilmiştir (29).

Menopozun vasküler endotel disfonksiyonu ile ilişkisi daha önce ki birçok çalışmada gösterilmiştir (22, 30). KSX hastalarına verilen hormon replasmanının (östrojen preparatları) endotel disfonksiyonunda düzelmeye yok açarak, eforla ilişkili anjina pektoris ataklarının frekansını azalttığı gösterilmiştir. Ancak östrojen tedavisine ve azalan anjina ataklarına karşın kalp hızında, egzersiz süresinde, efor kapasitesinde, ST segment depresyonu gibi kardiyak parametrelerde anlamlı fark gösterilememiştir (31). Ayrıca bir görüşe göre KSX hastalarında anjina ataklarının azalması, östrojenin analjezik etkisiyle ilişkilendirilmiştir (32).

Kardiyak sendrom X hastalarındaki artmış ağrı algısı birçok çalışmada gösterilmiş olmasına karşın halen patofizyolojisi net değildir. Yapılan bir çalışmada, KSX hastalarında sağ ventrikülün elektriksel uyarımı veya adenosin infüzyonu ile hastaların %87'sinde tipik göğüs ağrısı indüklenmiştir (46). Bu hastalarda yapılan farklı çalışmalarda derinin elektriksel olarak veya soğuk uyaranlarla uyarılması gibi yöntemler kullanılmış olup daha kolay ağrı algısına sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu kontrollü KSX çalışmaları değildir. Buna karşın randomize kontrollü bir çalışmada, KSX hastalarında kontrol grubunun aksine ventrikülün düşük hızla uyarılması göğüs ağrısını indüklediği gösterilmiştir (33). Bu çalışmaların sonucunda serebral korteksdeki bir anormalliğin artmış ağrı algısına sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Rosen ve arkadaşlarının KSX hastalarında korteksin sağ ön insulasının göğüs ağrısı sırasında aktive olduğunu göstermişlerdir (34). Diğer bazı çalışmalar da KSX hasta grubunda kardiyak afferent sinir uçlarında anomalilerin varlığı gösterilmiştir (33). Afferent sinir uçlarının inflamatuvar ve metabolik anormalliklerden etkilenebileceği öne

sürülmüştür. Patofizyolojisinden bağımsız olarak bu hastaların semptomlarında artmış ağrı algısı önemli bir rol üstlenmektedir.

**Şekil 2** Kardiyak sendrom X hastalığında mikrovasküler disfonksiyon patogenezi



Endotel disfonksiyonu ile KSX arasındaki köprüyü insülin rezistansının oluşturduğu ileri sürülmüştür (35). Çeşitli metodlar kullanılarak yapılan birçok çalışmada hiperinsülineminin KSX hastalarındaki varlığını göstermiştir (35,36). Ancak yapılan çalışmalardaki KSX hastalarının tip 2 diabetes mellitus veya anormal lipid profili mevcuttur. Bu durum göz önüne alındığında insülin rezistansı ile KSX arasında tesadüfi bir korelasyon olduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır (37).

### 2.1.3. Tanı

Göğüs ağrısı sebebiyle koroner anjiyografi yapılan hastaların % 10 ila %30'unda normal koroner arterler ya da hemodinamik olarak önemi olmayan lezyonlar rapor edilmektedir. Ancak normal koroner arterlere sahip olan bu hastaların ne kadarının nonkardiyak göğüs ağrısı, ne kadarının mikrovasküler disfonksiyona bağlı göğüs ağrısı, ne kadarının ise non-iskemik kardiyak göğüs ağrısı olduğu bilinmemektedir. Her grupta göğüs ağrısı olmasına karşın tedavi şekilleri ve prognozları farklıdır bu sebeple ayırıcı tanı büyük önem kazanmaktadır (38).

Kardiyak sendrom X tanısı için öncelikle non-kardiyak göğüs ağrılarının ekarte edilmesi gerekmektedir. Tanı için, tipik göğüs ağrısı ve koroner anjiyografide normal koroner arterler (veya hemodinamik olarak önemi olmayan lezyonların varlığı) ile birlikte miyokardiyal iskeminin ve/veya mikrovasküler disfonksiyonun kanıtlanması gerekmektedir (39).

Mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesinde invaziv ya da invaziv olmayan yöntemler mevcuttur. Koroner akım rezervi, koroner mikrovasküler disfonksiyonun değerlendirmesinde kullanılan invaziv bir yöntemdir. Koroner akım rezervi metabolik veya farmakolojik ajanlara yanıt olarak koroner kan akımında artış düzeyi olarak tanımlanır (40). İntravenöz dipiridamol veya adenozin enjeksiyonu sonrası maksimal vazodilatasyon elde edilebilir. Koroner kan akımındaki 2,5-5 kat arası artış normal koroner akım rezervini ifade eder (40,41). Koroner akım rezervinin azalması ise o bölgedeki iskeminin bir göstergesidir. Koroner diseksiyon gibi ciddi komplikasyon riski nedeniyle bu yöntem tecrübeli kardiyologlar tarafından uygulanmalıdır (42).

Göğüs ağrısı olup normal koroner arterlere sahip hastalarda azalmış koroner akım rezervini ilk defa Opherk tarafından gösterilmiştir (27). Sonraki çeşitli çalışmalarda KSX hastalarında azalmış koroner akım rezervi koroner sinüs termodilüsyon, PET, intrakoroner doppler velositesi gibi invaziv tekniklerle gösterilmiştir (41,43,44).

Normal koroner arterlere sahip, mikrovasküler disfonksiyonun olduğu düşünülen hastalarda transtorasik ekokardiyografi ile doppler akım ölçümü kullanılabilecek noninvaziv tetkiklerden birisidir. Koroner diastolik kan akımı, intravenöz adenozin ya da dipiridamol infüzyonu sonrası sağlanan maksimum dilatasyon anında ve istirahat halinde ölçümler alınır. Bu değer inkinin altında olması (maksimal dilatasyon koroner kan akımı/istirahat kan akımı)

mikrovasküler disfonksiyonu lehine düşündürür. Farklı miyokard bölgelerindeki mikrovasküler disfonksiyonu da kontrast stres ekokardiyografi ile tespit edilen yeni yöntemlerdendir (45). İnvaziv koroner reaktivite testi günümüzde KSX için standart tanı şeklidir. Buna karşın anormal koroner reaktivite testine sekonder miyokard perfüzyon bozukluğu tespit etmek için SPECT, PET, kardiyak stres MRG gibi noninvaziv yöntemleri de kullanmak mümkündür. Sensitivite ve spesifiteleri bu tetkiklerin net değildir (41). İnvaziv koroner görüntülemelerde normal ya da normale yakın koroner arterler saptanan göğüs ağrısı şikayeti olan kadın hastaların SPECT veya PET görüntülemesinde %50-%60'ında perfüzyon defekti saptanmıştır (43).

#### **2.1.4. Ayırıcı Tanı**

Kardiyak Sendrom X hastalarının kabul edilen özellikleri:

- Eforla tetiklenen anjina pektoris veya anjina benzeri göğüs ağrısının varlığı
- Eforlu stres testinde pozitif iskemik EKG değişikliklerinin varlığı veya MPS iskemi kanıtı
- 24 saatlik EKG holter monitorizasyonunda geçici ST segment depresyonu varlığı
- Koroner anjiyografide normal koroner arterler veya hemodinamik olarak önemi olmayan lezyonların tespit edilmesi.
- Yapısal kalp hastalığının bulunmaması (Hipertrofik veya dilate KMP gibi)

Kardiyak sendrom X tanısında öncelikle göğüs ağrısı olan hastalarda iskemi araştırması yapmak amacıyla efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, kardiyak manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi, dobutamin stres ekokardiyografi gibi ileri tetkikler kullanılmaktadır. İskemi saptanan hastalarda invaziv görüntüleme tetkikleri uygulanmaktadır. Yapılan koroner aniyografide normal koroner arterler veya hemodinamik olarak önemi olmayan lezyonların saptanması KSX düşündürmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda vazospastik anjinadan ayırt etmek amacıyla provakasyon testleri uygulanmalıdır. Bu tetkikte sıklıkla ergonovin provakasyon testi kullanılmakla beraber hiperventilasyon testi veya asetil kolin provakasyon tercih edilebilir.

## Göğüs ağrısı nedenleri ve ayırıcı tanısı ;

### A. Kardiyovasküler Nedenler

- Miyokardiyal iskemi
- Koroner ateroskleroz
- Koroner vazospazm
- Konjenital koroner arter hastalıkları
  - Anormal orijin
  - Aberan koroner arter
  - Koroner arterio-venoz fistül
- Kawasaki hastalığı
- Küçük damar hastalığı
- Kardiyak Sendrom X (Mikrovasküler anjina)
- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM)
- İdiyopatik dilate kardiyomiyopati (IHSS)
- Aort kapak hastalıkları
- Koroner arter disseksiyonu
- Pulmoner hipertansiyon
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)
- Sfilitik aortit, koroner osteyal hastalık
- Kollajen vasküler hastalıklar
  - Periarteritis nodoza
  - Sistemik lupus eritematozus
  - Romatoid artrit
- Kardiyak amiloid
- Kardiyak tümörler
- Herediter konnektif doku bozuklukları
  - Psödoksantoma elastinum
  - Kistik media nekrozu
  - Homosistinuri
  - Gargoylizm

- Ciddi anemi, hipoksi
- Yüksek doz x-radyasyon
- Kronik nitrogliserin kullanımının ani kesilmesi

#### B. Nonmiyokardiyal iskemi

- Aortik disseksiyon
- Diskret torasik aort anevrizması
- Mitral kapak prolapsusu
- Taşikardi, bradikardi
- Perikarditler, miyokarditler

#### C. Torasik-respiratuvar nedenler

- Pulmoner embolizm, infarktüs
- Pnömotoraks
- Pnömomediastinum (mediastinalamfizem)
- Plöritis
- Epidemik plörodinia (Bornholm hastalığı)
- Mediastinit
- İntratorasik maligniteler
- Cafe koronary

#### D. Gastrointestinal nedenler

- Gastroözefajiyal reflü, özefajit
- Özefajiyal spazm
- Özefajiyal rüptür (Mollary-Weiss sendromu: Boerhaave sendromu)
- Özefajiyal bası
- Hiatal herni
- Kolesistit, safra taşı
- Gastrit
- Peptik ülser

- Pankreatit
- Dalak infarktı

#### E. Noromüsküler/iskelet kaynaklı

- Göğüs duvan ağrıları
- Kostokondrit (Tietz sendromu)
- Servikal ya da torasik dejeneratif artrit, sinir kompresyonu, radikulopatiler
- İnterkostal nevralji
- Torasik outlet sendromu (skalenus antikus)
- Omuz artropatileri
- Omuz-el sendromu
- Fibromiyalji (miyofasiyal ağrı sendromu, fibromiyozit)
- Pektoral, interkostal, serratus anterior prekordiyal tutulma sendromu
- Kardiyak kozalji
- Bursitler

#### F. Torasik venin yuzeyel tromboflebiti (Mondor sendromu)

#### G. Xiphoidalji

#### H. Diafragmatik flutter

#### I. Nörokutanöz (Herpes zoster)

#### K. Meme patolojiler

- Sarkık meme sendromu
- Brassiere sendromu

#### L. Psikolojik sebepler

- Anksiyete, panik atak
- Hiperventilasyon, kişisel kazanç (sekonder kazanç)
- Depresyon
- Münchausen sendromu



### **2.1.5. Tedavi**

Yaşam kalitesini artırmak ve anjina ataklarının sıklığını azaltmak tedavi hedefleridir. KSX'deki var olan göğüs ağrısı etiyopatogenezinde tam olarak açıklanamayan pek çok mekanizma halen mevcuttur. Bu nedenle KSX için günümüzde standart bir tedavi rejimi ve protokolü oluşturulamamıştır. Kardiyak hadiselerin önlenmesinde tedavi yöntemlerini karşılaştıran geniş çapta bir randomize çalışma KSX hasta grubunda henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi stratejisindeki temel hedefler, mikrovasküler iskemiyi, endotel disfonksiyonunu ve diğer anjinal semptomları düzelterip, morbiditeyi azaltıp yaşam kalitesini yükseltmektir (46). Düzenli yapılan egzersiz, sigaranın bırakılması ve fazla kiloların verilmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri hem endotel disfonksiyonuna direkt olarak pozitif yönde bir katkı sağlamaktayken hem de insülin rezistansını azaltır (47,48).

#### **2.1.5.1. Anti-iskemik Farmakolojik Tedaviler**

##### **2.1.5.1.1. Nitratlar**

Nitritten NO sentezi ile nitratların terapötik etkisi ortaya çıkar. Bu etki guanidil siklaz aktivasyonu ve vasküler vazodilatasyon şeklinde ortaya çıkar (56). Nitratların KSX'li hastalardaki etkinliği geniş randomize klinik araştırmalarla desteklenmiyor olsa da nitratların göğüs ağrısını azaltmakta sınırlı bir etkinliği olduğu gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir (23). Hem sublingual hem de kalsiyum kanal blokörleriyle kombine oral nitratların kullanıldığı gözlemsel bir çalışmada hastaların %42'sinde göğüs ağrısında azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak plasebo gruplarının bulunmaması bu çalışmaların handikapıdır (57).

##### **2.1.5.1.2. $\beta$ -Adrenerjik Reseptör Blokerleri**

$\beta$ -adrenerjik reseptör blokerleri ( $\beta$ -blokerler) negatif kronotropik (kalp hızında azalma), negatif inotropik (miyokardiyal kontraktilite azalma), anti-hipertansif etkisi ile KSX'li hastalarda anti-anjinal etkinlik gösterirler (58). Kardiyak sendrom X'li hastalarda yapılan çalışmalarda  $\beta$ -bloker kullanan hastaların %75'inde anjinal semptomlarda gerileme ve fonksiyonel kapasitelerinde artış izlenmiştir (59). Propranolol kullanan KSX'li hastaların iskemik ataklarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında atenololün anjinal semptomlara, efor kapasitesine ve diyastolik fonksiyona pozitif katkı sağladığı gösterilmiştir (60,61). Yapılan çalışmalarda üçüncü nesil  $\beta$ -blokerler olan nebivolol ve karvedilolün geleneksel  $\beta$ -blokerler göre daha etkili olabildikleri gösterilmiştir (62). Nebivolol'ün KSX'li hastalarda dolaşımdaki endotel fonksiyon parametrelerini gösteren

plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA), L-arjinin ve NO seviyelerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca total egzersiz süresi gibi egzersiz stres test parametrelerini artırdığı kanıtlanmıştır (48). Sonuç olarak KSX'li hastalarda ilk basamak tedavi olarak  $\beta$ -blokerler düşünülmelidir (60).

#### **2.1.5.1.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerleri L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu düşürürler. Sonuç olarak negatif kronotropik ve negatif inotropik etki oluştururlar. Bununla beraber periferik vasodilatasyon ile periferik vasküler direnci de düşürürler (56). Kalsiyum antagonistlerinin KSX tedavisindeki etkinliği belirsizdir. Yapılan çalışmalarda verapamil ve nifedipinin plasebo ile karşılaştırıldığında anjinal epizod sıklığını azalttığı ve egzersiz süresini uzattığı gösterilmiş olmasına karşın, diltiazemin intravenöz olarak uygulandığı başka bir çalışmada anjinal KSX hastalarında koroner akım rezervini azalttığı gösterilmiştir (57).  $\beta$ -blokerler ile karşılaştırıldığında kalsiyum kanal angonistlerinin etkinliğinin daha kısıtlı olduğu gösterilmiştir. Karşılaştırılmalı olarak  $\beta$ -blokerler'in anjinal epizod frekanslarını azaltmada daha etkin oldukları kanıtlanmıştır (59).

#### **2.1.5.1.4. Ranolazin**

Yeni nesil anti-anjinal ilaç olan ranolazinin fonksiyonel moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber geç sodyum alım kanallarını inhibe ederek etkisini gösterdiği düşünülmektedir (56). Tek ajan olarak ranolazin kullanıldığı bir çalışmada kronik şiddetli anjinası mevcut KSX'li hastalarda egzersiz performansında artış izlenmiştir. Ranolazinin atenolol, amlodipin veya diltiazemle kombine edildiği KSX hastalarında anti-anjinal rahatlatma sağlanmıştır. Bununla birlikte nöral voltaj kapılı sodyum kanallarını modüle ettiği gösterilmiştir ki bu kanalların nöropatik ağrıda rol oynadığı düşünülmektedir (59). Farklı bir çalışmada iskemi kanıtı olan tipik anjinası mevcut KAH'ı olmayan kadınlarda ranolazin tedavisi sonrası efor kapasitelerinde artma olduğu gösterilmiştir (61).

#### **2.1.5.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri**

ACE inhibitörleri temel olarak iki mekanizma üzerinden etki ederler. İlk olarak anjiyotensin II üretimini azaltırlar. Anjiyotensin II potent bir vazokonstriktör bir ajandır ve plazma düzeyindeki azalma kan basıncında azalmaya neden olur. İkinci olarak endotelde bradikininin yıkılmasını azaltırlar ki bu mediyatör NO ve diğer vazodilatörlerin üretimini

stimule etmektedir. Net sonuç kan basıncında azalmadır (62). Bu etki mekanizmaları üzerinden KSX'li hastalarda pozitif etkileri olacağına dair bir hipotez geliştirilmiştir. KSX'li hastalarda ACE inhibitörlerinin efor kapasitelerini geliştirdiği, koroner akım rezervini artırdığı, endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği ve anjina sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Plasebo ile karşılaştırılan silazapril ve enalapril'i içeren bir çalışmada toplam egzersiz süresini artırdığı, efor testinde iyileşme olduğu saptanmıştır (63,64). Enalapril molekülünün kullanımı sonrası, plazmadaki Von Willebrand faktör ve asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyelerinde azalma saptanmakla beraber, NO ve L-arjinin/ADMA oranını artırarak endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır (25). Kinapril ile yapılan başka bir çalışmada koroner akım oranında artma ve anjinal epizodların sayısında azalmalar saptanmıştır (66).

### **2.1.5.3. Statinler**

Statinlerin iki mekanizma üzerinden etkilerini gösterirler. Öncelikli etkileri 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz inhibisyonu yaparak kolesterol seviyelerini düşürürler. İkinci etkisi ise prekapiller düzeyde endotel bağımlı vazomosyonu artırarak doku beslenmesini artırır. Bu etki mekanizması ile KSX'li hastalarda faydalı olabileceği düşünülmektedir (67). Kardiyak sendrom X'li hastalarda yapılan bir çalışmada, pravastatin ya da simvastatin alan hastaların 4 ay içerisinde egzersiz kaynaklı iskemide azalma olduğu gösterilmiştir (68,69). Statinler kalsiyum antagonistleri ile kombine edildiklerinde de faydalı olacağı kanıtlanmıştır. Fluvastatin ve diltiazem kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmada 90 gün sonunda her iki ilacı tek başına alan hastalarla kıyaslanmıştır. Kombine tedavi alan hastalarda koroner akım rezervinde ve efor testinde 1 mm ST depresyonu meydana gelme sürelerinde artış gözlenmiştir. Ayrıca bunlara ek olarak NO seviyelerinde önemli bir artış izlenmiştir. Buna karşın endotelin-1 seviyelerinde düşüş izlenmiştir (70).

## **2.2. Aortik Stiffness**

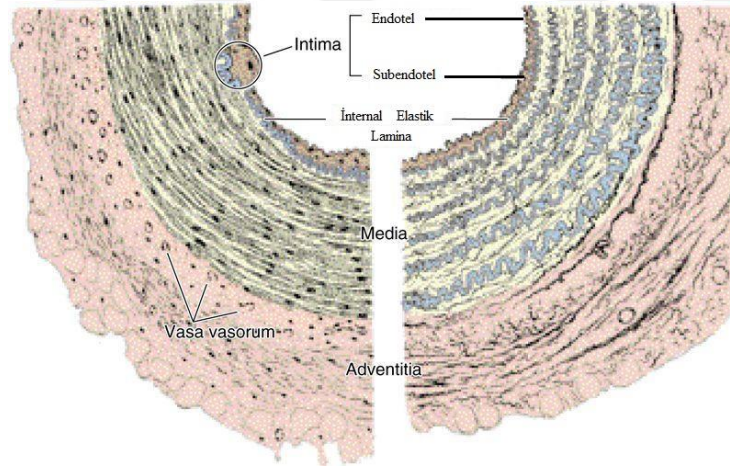
Son dönemde kardiyovasküler patolojilerin etkileri başta elastik arterler olmak üzere birçok çalışmada incelenmiştir. Bu patolojilerin vasküler yapıda neden oldukları yapısal değişiklikler sonucu arterlerin sertleştiği ve kompliyansının azaldığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda ilgi özellikle büyük damarlara yüksektir. Bu çalışmalar elastik arterlerdeki stiffnes'in artışı kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Aortik stiffness'daki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu son dönemlerde kabul görmektedir. KAH'ı olan bireylerin aortik stiffnes değerinin normal popülasyona göre yüksek olduğu gösterilmiştir.

### 2.2.1. Aortun Yapısı

Arter duvarlarının temel yapı elemanları endotel hücreleri, düz kas hücreleri, bağ dokusu hücrelerine ek olarak ekstraselüler matriksten oluşur. Ekstraselüler matriks elastin, kollajen ve glikozaminoglikanlardan oluşmaktadır. Elastik arterler tunika intima, tunika media ve tunika adventisiya tabakalarından oluşur. Tunika intima tek katlı yassı epitelden meydana gelen endotel hücreleri ile subintimal tabakada minimal subendotelyal bağ dokusundan oluşur. Tunika intima media tabakasından internal elastik lamina denilen yoğun elastik membranla ayrılır. Arterlerin tunika media tabakasının sınırları ise internal elastik lamina ve eksternal elastik lamina belirlenir. Üçüncü katman olan tunika adventisiya ise vaso vasorumları içererek kuşatıcı bağ dokusundan oluşur (36).

**Şekil 3** Elastik arter histolojisi

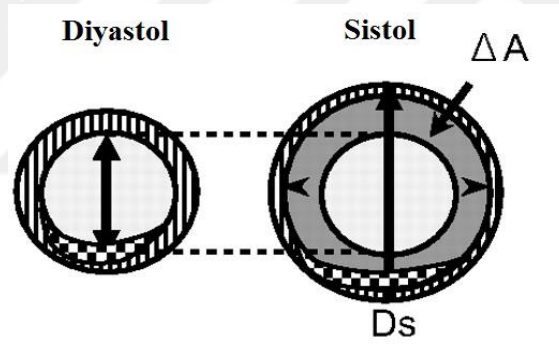


Elastik arterlerde tunika media tabakası elastik ve fibrinden zengindir. Bu sayede ventriküler sistol sırasında arter genişleyebilirken, ventriküler diyastol fazında ise elastik yapının geri çekilmesi ile kanın periferik akımda sürekliliğini sağlar. Musküler arterler, küçük arterler ve arteriollerde tunika media tabakası baskın olarak düz kas hücrelerinden oluşur. Bu farklılık bölgesel kan akımı ve kan basıncı düzenlemeye katkı sağlar. Düz kas lümen boyutu otonomik sinir sistemi , endokrin sistem ve mediyatörler aracılığıyla düzenlenir (71).

### 2.2.2. Aortik Stiffness Tanımı

Aortik stiffness arter tunika media tabakasındaki elastik doku kaybının neden olduğu damar sertliğidir ve bunun sonucu olarakda arteriyel kompliance yeteneğinin kaybıdır. Aortik kompliance sabit bir damar boyutunda belirlenmiş bir basınç için mutlak çap değişikliği olarak tanımlanabilir. Arteriyel kompliance oluşturan mekanizmalar ise damar yapısı (damar duvar bileşenleri), kan volümü, damar içi basıncı ve otonöregülatuar mekanizmalardır (72). Aortik basınç ve strain arasındaki ilişki lineer olmadığı için verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi stiffness'ı yansıtır. Elastisite ve stiffness kalitatif terimler olmakla beraber kompliance ve distensibilite kantitatif karşılıklarıdır. Arter duvarının visko-elastik özelliklerinin tanımlamak için kullanılan terim arteriyel stiffnessdır (72).

**Şekil 4** Arteriyel kompliance özellikleri



Sol ventrikül sistolü sırasında oluşan kardiyak output ile damar duvarında basınç oluşturmaktadır buna karşı arter damar duvarında genişleme meydana gelir. Diyastol sonu arterdeki kalan rezidü kan volümü arter depo volümü olarak tanımlanır ve arteriyel kompliance ile ilişkilidir. Ventriküler sistol esnasında aorta gibi elastik arterlerde fazla miktarda volüm depolanır. Bu nedenle arteriyel sirkülasyon kompliance için proksimal aorta ve major dalları büyük öneme sahiptir (72). Arteriyel stiffness ileri yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı, sigara kullanımı ile ilişkilidir (73). Aortik stiffness'ın artışı veya distensibilite azalması aterosklerotik kalp hastalığının göstergelerinden birisidir (74,75).

### 2.2.3. Aortik Stiffness Ölçüm Teknikleri

- Direkt Ölçüm Teknikleri: Transtorasik ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme, intravasküler ultrason, anjiyografi gibi tetkikler kullanılarak direkt ölçüm yapmak mümkündür.
- İndirekt Yöntemler: Stroke volüm hacmi/nabız basıncı oranı, nabız dalga hızı, nabız kontür analizi, total kompliyans kullanılarak indirekt olarak aortik stiffness hakkında fikir sahibi olunabilir.

Nabız basıncıyla eş zamanlı olarak arter çap değişikliğinin in vivo olarak ölçülmesi en önemli direkt ölçüm yöntemidir. Sfingomanometre, transformatörler, kristal ultrasonografi, direnç ölçme aygıtları ve fotoelektrik aygıtı gibi nabız basınç değişimlerini ölçebildiğimiz birçok teknik mevcuttur. Ancak bu teknikler anestezi altında yapılabilir ve genel anestezik ajanlar damar duvar mekanik özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca zor bulunmaları kullanım güçlüğü oluşturmaktadır.

$$\text{Aortik strain (\%)} = \frac{\text{sistolik aortik çap} - \text{diyastolik aortik çap}}{\text{diyastolik aortik çap}} \times 100$$

$$\text{Distensibilite (cm}^2\text{/dyn/10}^3\text{) (Kompliyans)} = \frac{(2 \times \text{aortik strain})}{(\text{sistolik kan basıncı} - \text{diyastolik kan basıncı})}$$

$$\text{Beta sertlik indeksi (BSI): } \ln(\text{Sistolik basınç} / \text{Diyastolik basınç}) / \text{Aortik strain}$$

### 2.2.4. Aortik Stiffness'in Pato-Fizyolojisi

Kollejen ve elastin, arter duvarının yapı iskeletini oluşturan en önemli iki proteindir. Arter duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi bu proteinlerin konsantrasyonundaki denge ile sağlanır. Arter duvarını stabilize eden bu proteinlerin üretim ve yıkım şeklinde dinamik bir süreci vardır. Bölgesel inflamasyon, aşırı kollajen üretimine bağlı elastin kalitesinin düşmesine ve bu dengenin bozulmasına neden olur. Bu düzensizlik arter kompliyansında ve stabilitesinde bozulmaya neden olurken arteryal stiffness'a da katkıda bulunur (76). Sistemik hipertansiyon gibi luminal basınç artışına neden olan durumlar arter duvarında kollajen üretimini stimüle ederek aortik stiffness patofizyolojisine katkıda bulunurlar (77). Stiffness gelişen arterlerin histolojik incelemesinde intimada intraselüler

adezyon moleküllerinin, sitokinlerin, kollojenin ve matriks metalloproteinazların (MMP) konsantrasyonlarında artış izlenir. Bunun yanında intimada makrofajlar, infiltratif düz kas hücreleri, kırılğan elastin molekülleri, anormal endotel hücreleri izlenmiştir (78). Arter duvarındaki ekstraselüler matriksin yapısını elastin, kollajenler başta olmak üzere proteoglikanlar ve glikoproteinler oluşturur. Elastin ile kollajenler arterlerdeki elastikiyeti ve bütünlüğü sağlar. Bağ dokusu içerisindeki elastin-kollajen dengesi katabolik MMP ile düzenlenir. MMP'ların kollajenolitik ve fibrinolitik etkileri mevcuttur. Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteazlar) polimorfonükleer hücreler, nötrofiller ve makrofajlar gibi vasküler inflamatuvar hücreler tarafından üretilirler. Ayrıca jelatinaz (MMP-2 ve MMP-9) aktivitesi ile kemotaktik ajanların stimülasyonu ve ekstraselüler bazal membran yıkımını sağlar. Arter duvarındaki ekstraselüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından kondritin sülfat depozitleri, heparin sülfat, proteoglikanlar, fibronektin sorumludur (79). Kollajen molekülleri arter duvarında gerilim gücü sağlar. Çözünmez hidrolitik enzimler sunulduktan sonra karşılıklı olarak bağlanırlar ve bu moleküller arası bağlantıların bütünlüğünün bozulması kollajen matriksin çözülmesine neden olur. Bu çözünme sonrası ortaya çıkan kollajen içerikteki artma daha fazla organize olmamış ve disfonksiyone fiber dağılımı ortaya çıkarır. İzodezmozin ve dezmozinin karşılıklı bağlantısı elastin molekülleriyle stabilize edilir. Elastin molekülleri serin ile metalloproteaz ürünleri tarafından kırılır ve hasara uğratılır. Arteriyal stiffness damar duvarı bağ dokusundaki glutasyon son ürünlerine ilerlemesine (advanced glycation and products (AGE)) sebep olur. Glutasyon konsantrasyonunun bağ dokusundaki artışı ile kollajen gibi proteinlerin glutatyona maruziyetini artırarak nonenzimatik şekilde geri dönüşümsüz olarak bağlanmasına neden olur. AGE ile non-enzimatik bağlanan kollajenin hidrolitik dönüşü azalır ve sertleşir. Bunun sonucu olarak yapısal açıdan yetersiz kollajen molekülü damar duvarında birikir ve arteriyal yapısında bozulma gerçekleşir. Benzer mekanizma ile elastin molekülleri arter duvarındaki elastik matriksi azaltarak, AGE zincir bağlantısına yatkın hale gelir. Ayrıca AGE endotel hücre fonksiyonunu etkileyerek NO salınım dengesini bozarken, peroksinitrit gibi oksidan stresi artıracak metabolitlerin oluşumunu artırır (76). Bu mediyatörler arteriyal stiffness'ı MMP aracılığı ile artırır ve sonuç olarak endotelial disfonksiyona anlamlı derecede katkıda bulunurlar. Endotelial disfonksiyon aterosklerotik plak formasyonunda ve düz kas tonusunda artışa neden olur ayrıca akım aracılı dilatasyonda azalma, anjiyogeneizde azalma ile damar endotelindeki hasara yetersiz cevaba neden olur (77-78).

Arter duvarındaki lipid depozitlerinin yalnız başına arteryal stiffness'a katkıda bulunması çok açık değildir. İzole hiperlipidemisi olan genç hastalarla yapılan çalışmalarda arteryal stiffnes artmış ya da normal olarak saptanmıştır. LDL ve arteryal kompliyans arasındaki ilişki ilerleyen yaşla birlikte azalır (80). Proteazlar, oksidatif stres ya da remodelling kaskadına benzer birçok inflamatuvar sürecin ateroskleroz patofizyolojisine dahil olduğu açıktır. Bu durum elastin ile kollajen yapısında bozulmalara ve vasküler remodelingde değişime yol açar. Arteryal stiffness ve ateroskleroz birlikteliği açık olmamakla beraber elastin ve kollajen yapısındaki değişiklikler vasküler remodelingde değişmeye yol açarak ateroskleroz ve stiffness'ı birlikte görmemize neden olur.

Endotel, vasküler yatağın lümenini döşeyen tek katlı yassı epitelden oluşur. Kardiyovasküler hemostazda önemli bir rol oynar. Endotel, NO ve endotelin gibi çeşitli mediyatörleri salgılayarak düz kas bazal tonusunu ayarlar. Endotelden salınan NO potent bir vazodilatör olmakla beraber anti-aterosklerotik mekanizmada önemli bir yere sahiptir. Trombosit agregasyon, adezyon inhibisyonunu sağlar. Ayrıca kas hücre proliferasyonunun inhibisyonunu gerçekleştirir. NO üretimini birtakım mediyatörler düzenlemesine karşın temel mekanizma shear stresdir (79). NO üretiminin azalması arteryal sertliğin artmasına katkıda bulunur. NO sentez blokajının lokal arteryal stiffness'ta artışa yol açtığı gösterilmiştir (82). Ateroskleroz artık enflamatuvar bir süreç olarak algılanmaktadır. KAH olan bireylerde bir akut faz reaktanı olan CRP seviyelerinin kardiyovasküler olay riskini öngördüğü bilinmektedir (83). Son zamanlarda yapılan çalışmalarla aşık KAH olmayan bireylerde CRP ile elastik arter sertliği arasındaki korelasyon gösterilmiştir (84). İlginç olarak herhangi bir sekonder akut sistemik inflamasyonun geri dönüşümlü aortik sertliğine yol açtığı ortaya çıkarılmıştır (83). Tüm bu çalışmalar bize göstermiştir ki inflamasyon, endotel disfonksiyonuna neden olarak arteryal sertleşmeye yol açar.

Aortik stiffness artışıyla paralel sistolik basıncın yükselmesine bağlı olarak nabız basıncında artış izlenir. Sistolik basınçtaki bu artış sol kalp yapılarında basınç yüküne neden olur. Bu durum sol ventrikül hipertrofisini tetikler. Gelişen hipertrofi diyastolik disfonksiyonuna ve diyastolik kalp yetersizliğine sebep olur (85,87). Diyastolik basınçtaki düşüşün sonucu olarak koroner kan akımı azalır ve koroner iskemi ortaya çıkar. Artmış nabız basıncının karotise yansmasıyla damar duvarında remodelin başlar. Bunun sonucu olarak intima –media kalınlığında artış izlenir. Arter sertleşmesi aynı zamanda damar duvarındaki dairesel stresini artırır. Bu durum elastik liflerde yorgunluk kırılmalarına neden olur. Elastik



liflerdeki kırılma damarın daha da sertleşmesine, devamında kısır döngüye girilmesine yol açar.

### **2.2.5. Aortik Stiffness'i Etkileyen Faktörler**

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır.

- **Fizyolojik faktörler:** Yaş, cinsiyet, hormonal durum, vücut ağırlığı genetik yapı.
- **Çevresel faktörler:** Beslenme, sigara, egzersiz.
- **Hastalıklar:** KAH, Sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, serebrovasküler hastalıklar (SVH), renal yetmezlikler (86).

#### **2.2.5.1 Aortik Stiffness'i Etkileyen Fizyolojik Etkenler**

##### **2.2.5.1.1.-Yaş**

Yaş artışıyla beraber vasküler sistemde bir takım değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler kardiyovasküler hastalık gelişmesinde predizpozisyona neden olur. Yaş, sol ventrikül preload ve sistemik kan basıncındaki etkileri adaptasyonunda kritik öneme sahiptir. Bu adaptasyon mekanizmaları kan akımı regülasyonundaki değişikliklere, ateroskleroza, mikrovasküler bozukluklara neden olur (89). İnsan damar duvarının viskoelastik özelliğinin yaşla değiştiğini Leorayd ve Taylor'ın çalışmalarında göstermiştir (90).

##### **2.2.5.1.2- Cinsiyet**

Menaopoz öncesi sağlıklı kadın bireylerde arteriyel sertlik erkeklerle göre düşük olma eğilimindedir. Ancak postmenapozal dönemde bu durum östrojen destek tedavisi almayan kadınlarda azalmaktadır (91). Östrojenin, NO mediatörlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyon yaptığı Rajkumar ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bunun yanında östrojen uygulanması ile aortik stiffness'ı düzeltmektedir. Ayrıca KAH ile beraber olsun ya da olmasın postmenapozal kadın bireylerde arter dalga yansımasını düşürdüğü kanıtlanmıştır (92).

##### **2.2.5.1.3- Boy**

Kısa boy, artmış sistemik sistolik basınç, artmış ortalama nabız basıncı ve artmış sıklık arteriyel stres anlamına gelmektedir. Menapoz sonrası kısa boylu kadın bireylerde östrojenin yararlı etkilerinin azalması nedeniyle artmış arteriyel sertliğe maruz kalabilirler. Son dönem böbrek yetersizliği olan kısa boylu hastalarda çalışmalar yapılmıştır. London ve arkadaşları kısa boyun artmış sertlik indeksiyle ilişkili önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (93).

#### **2.2.5.1.4- Hormonal Durum**

Östrojen; kadın bireylerde premenopozal ve postmenopozal dönemde azalmaktadır. Östrejenin pozitif etkilerinin çekilmesiyle kadın bireylerde damar sertliğinde artış izlenmektedir. Hormon replasman tedavisi alan ve almayan postmenopozal kadın bireyler karşılaştırıldığında ise büyük arter özellikleri arasında anlamlı farklar oluşmuştur. Araştırmalar göstermiştir ki postmenopozal dönemde kadın bireylerde büyük arter sertlik düzeyinde artış mevcuttur (98).

#### **2.2.5.1.5- Genetik Faktörler**

Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolü çalışmalarla değerlendirmiştir. Çalışmalar yüksek riskli hastaları belirlenebileceğini göstermiştir (99).

#### **2.2.5.2. Aortik Stiffness'i Etkileyen Çevresel Etkenler**

##### **2.2.5.2.1. Beslenme**

Dart ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada yeni göçmenler ile en az 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenler karşılaştırılmıştır. Yaşa bağlı aortik stiffness artışında diyetin etkisi araştırılmıştır. 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenlerde yaş baz olarak alındığında arteriyel sertliğin yüksek olduğu tespit edilmiştir (100). Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştıran Hamazaki ve arkadaşları, aortik sertliğin yüksek balık tükemi olan çiftçi kasaba grubunda önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Hücresel büyüme faktörlerini (IGF) ve monosit migrasyonunu inhibe eden balık yağının aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiği gösterilmiştir (101).

#### **2.2.5.2.2. Sigara**

Sigaranın arteriyel sertlik üzerindeki etkileri Kool ve arkadaşları tarafından düzenli sigara kullananlar üzerinde araştırılmıştır (102). Akut sigara içen grupta sigara içmeyen gruba göre karotid ve brakial arterlerde vazodilatasyon yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak uzun dönemde bazal farklılık olmadığı gösterilmiştir. Akut sigara içiminin aortun genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı Stefanadias ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur (103). Kokain kullanan hastaları, Babae Bigi ve arkadaşları kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Yaptığı çalışmada kokain kullanan grupta aortik distensibilitenin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Etki mekanizmasının ise sigaradakine benzer olduğu vurgulanmıştır (105).

#### **2.2.5.2.3. Egzersiz**

Arteriyel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Vaitkevicius ve arkadaşları aktivite ile aortik stiffness arasında korelasyon saptamıştır (106). Monolon egzersiz testinde, ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga hızı artış indeksi arasında ters orantı saptanmıştır.

### **2.2.5.3. Aortik Stiffness'i Etkileyen Hastalıklar**

#### **2.2.5.3.1. Hipertansiyon**

Yaşla beraber görülen olumsuz etkilerin hipertansiyonda da arttığı gözlenmiştir. Düz kas tonusunda artış, heterojen yapısal değişiklikler (intima-media kalınlaşması) ve vazovazorum akımının azalması gibi mekanizmalar hipertansiyona bağlı arteriyel elastik özelliklerinin fonksiyonel değişiminde rol aldığı düşünülmektedir (107). Sistemik hipertansiyonu olan hastalarla ve normotansif bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada Hasegawa ve arkadaşları kontrol grubunda (normotansif bireyler) aort nabız dalga hızı ile yaş arasında güçlü bir birliktelik göstermiştir (107). Sonuç olarak hipertansif bireylerin nabız dalga basınçları normal kişilerininkinin 15 yıl sonraki değerine denk gelmektedir.

Yapılan başka bir çalışmada Asmar ve arkadaşları, normotansif bireylerle sistemik hipertansiyonu olup tedavi edilmemiş ve tedavi edilen hastaları aort sertliği açısından karşılaştırmışlardır (108). Tedavi almayan bireylerde nabız dalga basıncı tedavi edilmişlere

göre daha yüksek saptanmıştır. Benzer sistolik kan basıncına rağmen tedavi edilen hipertansif grupta normotansif bireylere göre yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış daha belirgindir.

#### **2.2.5.3.2.Hiperlipidemi**

Arteriyel stiffness ve hiperlipidemi arasında teorik olarak yakın ilişkili bulunmaktadır. Yüksek kan lipid düzeyleri arteriyel duvarda aterom plaklarının oluşumuna ve sklerotik yapısal değişiklikleri indüklediği kanıtlanmıştır. Farrar ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan deneyinde kolesterolden fakir diyetle aortik stiffness'ın ve nabız dalga basıncının gerilediği normal diyetle ise eski değerlere döndüğünü kanıtlanmıştır. Ancak insanlarda kan lipidleriyle arteriyel sertlik arasındaki ilişki kesin olarak belirlenmemiştir (107). Ailesel hiperlipidemisi olan genç hastalarda yapılan bir çalışmada Lehmann ve arkadaşları aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuyla karşılaştırdığında hiperlipidemili hastalarda daha düşük aortik distensibilite olduğunu gözlemlemiştir (109). Tomochika ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ailesel hiperlipidemisi olanlar ve normal bireyler karşılaştırılmıştır. Hiperlipidemik bireylerde aortik stiffness'ın yüksek olduğu ve tedavi öncesi dönemde kolesterol seviyesiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır (111). Tedavi altında olan hiperlipidemi hastalarında belirgin olarak azaltılan kolesterol düzeyinin düşük aort sertliği ile korele olduğu saptanmıştır (112).

#### **2.2.5.3.3. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner anjiyografi ile normal aortası gösterilen KAH mevcut normotansif hastalarda aortik distensibilite aynı yaş grubundaki normal sol ventrikül fonksiyonlu ve KAH olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (113). Cameron ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda aortun elastik özelliklerini gösteren noninvaziv tekniklerin kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verilebileceği ancak koroner kalp hastalığı için kesin bir diyagnostik test olmadığı gösterilmiştir. Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı farklı bir çalışmada ise hem invaziv hem noninvaziv yöntemlerle basınç çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş olup sonuç olarak KAH'ın ve tekrarlayan koroner hadiselerde aortik elastisitenin kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya konmuştur (114).

#### **2.2.5.3.4. Serebrovasküler Hastalıklar**

Serebrovasküler hadise geçiren populasyonda artmış aortik stiffness olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (115).

#### **2.2.5.3.5. Renal Yetmezlik**

Yapılan çalışmalarda artan yaşla eşleştirilen nomal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgasının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Arteriyel stiffness aortada, femoral ve brakiyal arterlere göre daha belirgindir (116). Blacher tarafından son dönem böbrek hastalarında mortalite oranları analiz edildiğinde bütün sebepler içerisinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, aortik sertliğinin kardiyovasküler mortalitede belirleyici bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

#### **2.2.5.3.6. Diabetes Mellitus**

Diabetes mellituslu hastaların arterlerinde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak bu hastalarda artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir (118). Diyabetik hastaların patogenezinde aterosklerotik süreç sorumlu tutulmuştur. Koroner anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hasta grubunda daha ciddi ve yaygın aterosklerotik hastalıklar izlenmiştir (119). Çeşitli mekanizmalar diyabetli hastaların arter damar duvarında birtakım değişikliklere neden olur. Arteriyel kompliyans ve stiffnesda değişikliklere yol açmaktadır. İnsülin bağımlı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada Monier ve arkadaşları diyabetik olmayan kontrol grubuna göre aortik stiffnes'ta artma eğiliminde olduğunu göstermiştir (120). Geniş çaplı ARIC çalışmasında tip 2 diyabetik hastalarda plazma glukoz seviyesi ile karotis arterin artan stiffnesi korele olarak izlenmiştir (121). Yapılan bir çalışmada Eren ve arkadaşları, aortik stiffness ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasında ilişki göstermesine karşın nedensel bir ilişkinin varlığı net bir şekilde ortaya konulmamıştır. Olası iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi komorbid durumların varlığı kardiyovasküler değişimlere neden olmasıdır. Bu değişikliklere bağlı miyokardiyal ve aort hasarı gerçekleşmektedir. Bunlara sekonder olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda bozulma ve aortik stiffness oluştuğudur. Düşünülen olası ikinci mekanizma ise diyabetik etki sonrası sol ventrikül miyokardında oluşan yapısal değişikliklere bağlı olarak gelişen sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun oluşması. Bunu takiben artan iş yükü ve afterload ile aortik stiffness'da artış geliştiğidir. Sistol sonu duvar basıncı sol ventrikül duvar hipertrofisine neden olan en önemli faktör olup sistol sonu basıncını aşmak amacıyla miyokardiyumda sistolik ve diyastolik

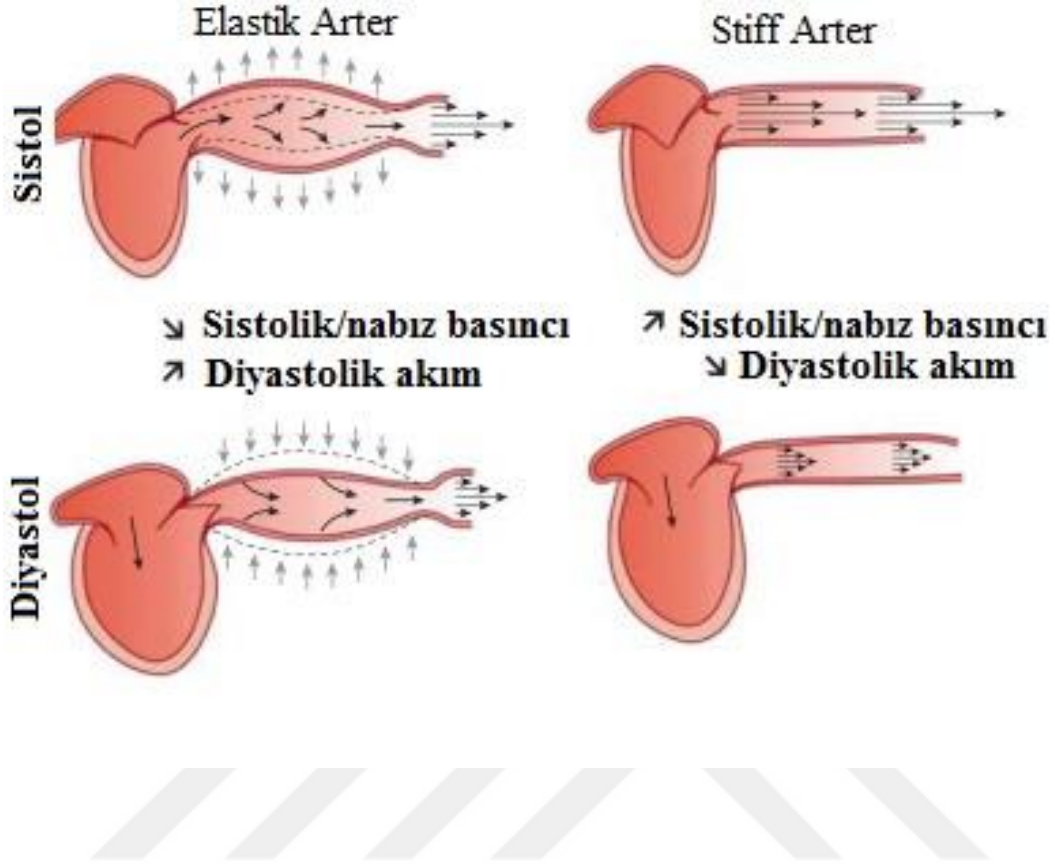
miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişikliklere neden olur. Yapılan alışmalarda KAH dışlansa dahi hipertansiyonlu ve diyabetli hastalarda aortik stiffness'da artış olduğu görülmüştür (122).

Sonuç olarak genel kabul edilen görüş, diabetes mellitus hastalarında artmış aortik stiffnesin ve bununla ilişkili olarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığıdır. Yapılan bir çalışmada Doğan arkadaşları, bozulmuş açlık glukozu ile aortik strain ve distendibilite arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda aortik strain ve aortik distensibilitenin ileri derecede anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (123). Ayrıca sıkı glisemik kontrolü sağlanan Tip 2 diabetes mellitus hastalarında aortik strain ve aortik stifness'de anlamlı azalma tespit edilmiştir (124).

#### **2.2.6. Aortik Stiffness'in Klinik nemi**

Elastik arter sertliği KAH'ın bir göstergesi olabilir veya KAH'dan tamamen bağımsız olarak koroner iskemi mekanizmaları oluşmasında rol oynayabilir. Koroner arterlerdeki ve aortadaki ateroskleroza paralel olarak aortik stiffness gelişebilmektedir. Elastik arter sertliği ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak düşünülebilir (125). Yapılan alışmalar göstermiştir ki elastik arter sertliği ile ateroskleroz arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. Ateroskleroz ve arteriyel sertleşme sıklıkla beraber izlenir ve yapılan çalışmalarda aterosklerotik yk ile aort sertliği arasında korelasyon saptanmıştır. Hepsinin ötesinde arter sertliği hastanın gelecekteki kardiyovasküler ve koroner olayları hakkında yol gösterici bir kavramdır. Yapılan bir çalışmada Boutuyrie ve arkadaşları elastik arter sertliği ile koroner sonuçları arasındaki ilişkiyi göstermiştir (87). Nabız dalga hızını da içeren arteriyel stiffness indeksleri invaviz koroner görüntüleme kullanılarak kanıtlanmış KAH olanlarda, normal koroner arterleri olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (127-128). Yine yapılan başka çalışmalar da büyük arter sertliği ile KAH'ın ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon göstermişlerdir.

**Şekil 5** Elastik arter ve stiff arterin karşılaştırılması



## 2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu

### 2.3.1. Genel

Visseral yağ dokusu kardiyometabolik hastalıkların önemli bir belirteçidir. Epikardiyal yağ dokusu visseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şeklidir. Çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği mevcut olup, önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olduğu düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik ve metabolik önemini gösteren deliller mevcuttur. Epikardiyal yağ doku kalınlığı KAH, diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, obezite, sistemik hipertansiyon ile güçlü ilişkisi mevcuttur (134). Epikardiyal yağ dokusunun ölçülmesi için transtorasik ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi tetkikleri kullanılabilir.

### 2.3.2. Anatomi

Mediastinumda yer alan kalp ve büyük damar yapıları perikard denen çift katlı zar ile sarılmıştır. Perikard iki tabakadan oluşmuştur. Bu tabakalar pariyetal ve visseral yapraklardır. Pariyetal perikard mediastinum içerisinde kalbi ve büyük damarları dıştan kese gibi içine alır. Visseral perikard diğer adıyla epikardiyum, mezotelyal bir tabakadır. Epikardiyum koroner vasküler yapıları, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve adipoz dokuyu içermektedir.

Epikardiyal yağ dokusu, kalp çevresinde heterojenik olarak dağılmış olup kalbin farklı bölgelerinde daha belirgin olarak izlenir (135). Ancak bu kavram bütün canlı türleri için geçerli değildir. İnsanlar, tavşanlar, büyük memelilerde çok miktarda epikardiyal yağ dokusu izlenmekle beraber, laboratuvar sıçanları (136) ve farelerde hemen hemen hiç epikardiyal yağ dokusu ihtiva etmez. Epikardiyal yağ dokusunun bazı türlerde bulunmaması epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonlarını sorgulamamıza neden olur ve bu dokunun kalp fonksiyonlarına kritik etkisi olduğu görüşü ile çelişmektedir.

Epikardiyum üzerinde yer alan EFT altındaki koroner vasküler yapılar ve miyokardiyum arasında fibröz bir katman bulunmamaktadır. Embriyonik kökeni mezotelyal olan epikardiyum transvers septumdan gelişmektedir. Epikardiyal yağ dokusu, mezenterik ve omental yağ dokuları da aynı kökenden orijin alırlar. Bu yapı splankoplörik mezoderm ile ilgili guttur (137). EFT'nin kalp çevresinde en fazla bulunduğu lokalizasyonlar; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru ilerleyen koroner arter dallarının adventisyasıdır (135). Atriumların serbest duvar komşuluğunda minör yağ odakları subepikardiyal doku olarak da bulunabilmektedir. Epikardiyal yağ dokusunun miktarı arttıkça koroner vasküler yapıların üzerini örter ve ventriküller arasındaki boşluğu doldurur. Hatta epikardiyal yağ dokusu tüm epikardiyal yüzeyi kaplayabilir (138).

Az miktarda yağ dokusu, koroner arter dallarının adventisya tabakasını takip ederek epikardiyumdan miyokard tabakasına uzanır. Epikardiyal yağ dokusu koroner arterlerin dalları tarafından kanlanmaktadır (139). Yağ dokusu ve miyokardı birbirinden ayıran fasiya benzeri hiçbir yapı yoktur.

Çeşitli vahşi ve evcil hayvallerle çalışma yapan Marchington ve arkadaşları, epikardiyal yağ kütlesi ile diğer yağ depolarındaki yağ dokusu arasında korelasyon olmadığı sonucuna ulaşmıştır (140). Bu sonuç insanlardaki otopsi (141,142), transtorasik



ekokardiyografi (143,144), manyetik rezonans görüntüleme (145,146) bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı toplam vücut yağ miktarından öte visseral yağ dokusu ile korelasyon göstermektedir. Epikardiyal yağ dokusu visseral yağ dokusu eşdeğeri olarak kabul edilir. Her ne kadar otopsi çalışmalarında epikardiyal yağ dokusu ile ileri yaş arasında ilişki gösterilmiş olsa da (147) bu ilişki ekokardiyografinin kullanıldığı çalışmalarla desteklenememiştir (143,144).

Epikardiyal yağ dokusunu başta normal bireyler olmak üzere hipertansif ve KAH olan hasta gruplarında Reigner (148,149) ve diğer araştırmacılar (150,151) araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmalardan epikardiyal yağ dokusunun kalbin önemli bir parçası olduğu görüşü doğmuştur. Corradi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir otopsi serisinde kardiyak patolojisi olmayan, iskemik, hipertrofik ya da hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki epikardiyal yağ tabakası arasındaki ilişki araştırılmıştır (141). EFT hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla bulunmasına karşın iskemik kalp hastalığı olan grupla herhangi bir ilişkisi gösterilememiştir. Periventriküler yerleşimli epikardiyal yağ tabakası tüm gruplarda toplam ventrikül kütlelerinin %20'sini oluşturmaktadır. Sağ ve sol ventrikül kütlesi oldukça farklı olsa da periventriküler net yağ doku miktarı sağ ve solda benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak, epikardiyal yağın miyokardiyum ağırlığına oranı sağ tarafta sol tarafın oranına göre 3 katından daha fazladır. 1 gr sol ventrikül kas kütleindeki ortalama yağ ağırlığı kadınlarda 0.17 gr, erkeklerde 0.15 gr iken sağ ventriküldeki değerler 0.61 ve 0,48 gr'dır.

Hipertrofik kalp hastalığı olmayan bireylerde VKI ile toplam epikardiyal yağ ağırlığı arasında korelasyon olmasına karşın hipertrofik kalplerde durum farklıdır. Corradi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her ventrikül için iskemi ve hipertrofi gibi patolojik durumlarda dahi etkilenmeyen belirli bir yağ/kas oranı bulunduğu sonucu ortaya çıkarılmıştır.

İacobellis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada epikardiyal yağ miktarı ile ventriküler miyokardiyal kütle arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (152). Yağ oranı fazla olan hastalarda yapılan çalışmada ekokardiyografik bulgular ile otopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Ekokardiyografi verilerinde kardiyak hipertrofi sırasında gelişen miyokardiyal kütle artışının epikardiyal yağ kütlelerinde orantılı bir artışa sebep olduğu kuvvetle desteklenmiştir. Yapılan otopsi çalışmalarında ortalama EFT 0-13.6 mm olarak ölçülmüştür (153). Ekokardiyografi çalışmalarında ise EFT kalınlığı sağ ventrikül serbest

duvar komşuluğunda 1-23mm arasında tesbit edilmiştir (154). Transtorasik ekokardiyografi, MRG ve BT tetkiklerinin kullanılarak perikardiyal, epikardiyal ve viseral abdominal yağ dokusu kalınlığını karşılaştırılmış olup bu dokulardaki visseral kalınlaşma arasında korelasyon izlenmiştir (155).

Parakardiyak yağ dokusu ise köken olarak primitif torasik mezenkimden köken alır. Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alarak mediastinal yağ dokusunu oluşturur.

### **2.3.3. Fizyopatoloji**

Epikardiyal yağ dokusu incelenirken adipoz doku patofizyolojisinin esaslarının da bilinmesi gerekir. EFT'nin biyokimyasal özellikleri yapılan hayvan ve insan çalışmaları ile araştırılmıştır. İnsan EFT'sinin miristik asit (14:0), palmitik asit (16:0) ve stearik asit (18:0) gibi doymuş yağ asitleri bakımından subkutan adipoz dokusuna göre daha zengin olduğu saptanmıştır. Doymamış yağ asitleri olan palmitoleik asit (16:01, N-7), oleik asit (18:1 n-9), linoleik asit (18:02 n-6) ve linolenik asit (18:03 n-3) ise adipoz dokuya nazaran epikardiyal yağ dokusunda daha az bulunur (156). Bunun yanında epikardiyal yağ dokusu subkutan adipoz doku gibi kemokinleri ve bazı inflamatuvar sitokinleri fazla miktarda üretir (167). Diğer yağ depolarına nispeten daha az miktardaki EFT'den katekolaminlere cevap olarak üretilen, salınan ve yıkılan serbest yağ asidi oranı oldukça yüksektir (160). Epikardiyal yağ dokusundaki yüksek lipoliz düzeyi birçok nedene bağlı olarak kaynaklanıyor olabilir (161). Muhtemel mekanizmalar  $\beta$ 3-adrenerjik reseptörlerin artmış aktivitesi ve insülinin yağ dokusundaki azalmış antilipolitik etkisidir.

Epikardiyal yağ dokusu kalbin enerji üretiminin yaklaşık %50-70'ni karşılamaktadır. Komşuluğundaki miyokardiyum ile arasında anatomik ilişki mevcuttur. Miyokardın serbest yağ asidi oksidasyonu bu iki dokunun arasındaki muhtemel lokal etkileşimi bize göstermektedir (157). Epikardiyal yağ dokusunda serbestleşen yağ asidinin miyokard dokusuna nasıl taşındığı halen aydınlatılamamış bir mekanizmadır. Serbest yağ asidinin yüksek konsantrasyon ile interstisyel sıvı içerisinde iki yönlü difüzyonla yayılabileceği iddia edilmiştir. Aynı zamanda epikardiyal yağ dokusundan salgılanan vazoaaktif mediyatörler sayesinde kan akımında sağladığı artış serbest yağ asidinin akışını kolaylaştırabilir (157,158,159).

Bazı çalışmalarda epikardiyal yağ dokusunun miyokardiyum ile koroner vasküler yapılar arasında bariyer oluşturduğu görüşü vardır. Bu bariyerin plazmada artan yağ asit seviyesinin oluşturacağı toksik etkileri engellediği düşünülmektedir (161). Bu sayede epikardiyal yağ dokusunun artmasıyla ventriküler aritmi ve repolarizasyon değişimlerine neden olan artmış yağ asitlerine karşı önlem alınmış olmaktadır (162-163). Bu yayınlara karşılık olarak, epikardiyal yağın lipolitik aktivitesinin yüksekliği bu dokunun özellikle kardiyak stres (iskemi) altında artan miyokard enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla hazır bir yağ asidi kaynağı vazifesi olabileceğini akla getirmektedir. Bu tez ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında EFT’de lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına kıyasla en az iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kardiyomiyositleri yüksek konsantrasyondaki serbest yağ asitlerinin kardiyotoksik etkilerinden korumak için bariyer oluşturmaktadır. Dolaşımdaki fazla serbest yağ asitlerini yakalayıp depolar ayrıca ihtiyaç durumunda ise ATP kaynağı olarak serbest yağ asitlerini dolaşıma verir (162-165).

**Tablo 2.1** Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik ve patofizyolojik özellikleri

| <b>Fizyolojik Özellikler</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Patofizyolojik Özellikler</b>                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>*Miyokard için enerji sağlar</li> <li>*Anti-aterojenik ve anti-inflamatuar adipokinlerin kaynağıdır</li> <li>*Koroner arterlerin mekanik korunmasını sağlar</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Aşırı serbest yağ asidi sentezi ve salınmasına neden olur</li> <li>*Proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinlerin salgılar</li> <li>*KAH ile korelasyon gösterir</li> <li>*Ventriküler hipertrofi ile korelasyon gösterir</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>*Yüksek konsantrasyonlu serbest yağ asitlerine karşı myokardı korur</li> <li>*Miyokardın termoregülasyonunu sağlar</li> </ul>                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür</li> <li>*Atriyal fibrilasyon için bağımsız bir risk faktörüdür</li> </ul>                                                                                                  |

Epikardiyal yağ dokusu, adiposit kökenli gevşeme faktörü (AKGF) gibi vazoaaktif mediyatörler salgılayarak koroner arter tonusunu düzenler. AKGF, NO'dan bağımsız şekilde arteriyal vazodilatasyona katkıda bulunur (87). EFT birtakım biyoaktif mediyatörler salgılar. Bunun keşfedilmesi EFT'nin enerji metabolizmasındaki rolünü ortaya çıkarmıştır. Bu faktörler son zamanlarda adipokin terimi ile tanımlanmaktadır. Birçoğunun sitokin benzeri özelliklere sahip olması bu şekilde isimlendirilmesinin sebebidir.

Elektif koroner arter by-pass greftlemesi yapılan hastaları içeren bir çalışmada Mazurek ve arkadaşları ameliyat başlangıcında alınan subkutan yağ dokusu ile epikardiyal yağ dokusunu karşılaştırmıştır (167). Subkutan yağ dokusu ile karşılaştırıldığında epikardiyal yağ dokusu pek çok inflamatuvar mediatörü salgıladığı saptanmıştır. Bu sebeple, epikardiyal yağ dokusunun subkutan adipoz dokuya oranla, kemokinleri (monosit kemotaktik protein 1) ve bazı inflamatuvar sitokinleri (interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6, interlökin-6 çözünebilir reseptörü ve tümör nekrosis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) çok daha fazla miktarda ürettiği bilinmektedir. EFT kaynaklı TNF- $\alpha$ 'nın, insülin reseptörü vasıtasıyla sinyal iletimini bozduğu Mazurek ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu bilginin ışığında EFT'nin lipolizi arttırarak otokrin şekilde etki gösterdiği ileri sürülmüştür.

Epikardiyal yağ dokusunun çeşitli antiinflamatuvar adipokinleri salgılayarak (adiponektin, adrenomedullin) kalbi lokal ve sistemik metabolik strese karşı koruyduğu bilinmektedir. Aynı zamanda çeşitli proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinler salgılar ki bu sitokinlerin KAH ve metabolik sendrom patofizyolojisinde rol aldığı düşünülür. Iacobellis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastaları ile normal koroner arterlere sahip olan bireylerin epikardiyal yağ dokusu karşılaştırılmış ve koroner arter hastası olan grubun epikardiyal yağ dokusundaki anti-inflamatuvar ve antiaterojenik özelliklerinin normal koronerleri olan gruba göre %40 daha az olduğu saptanmıştır (168).

İnsülin rezistansı ile ilişkili olan resistin'in insan epikardiyal yağ dokusunda artmış üretimi olduğu gözlenmiştir (169). Epikardiyal yağ dokusu fizyolojik şartlarda biyokimyasal ve termojenik kardiyoprotektif özellik göstermesine karşın stres oluşturan patolojik koşullarda proinflamatuvar sitokinler salgılayarak koroner arterleri etkileyebilir. Epikardiyal yağ dokusunun inflamatuvar sitokin üretimini açıklayacak çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Bölgesel iskemi ve azalmış miyokard fonksiyonuna cevap olarak artmış oksijen radikalleri epikardiyal yağ dokusu içinde oksidan-duyarlı inflamatuvar sinyalleri aktive etmektedir (170-171). Epikardiyal yağ dokusundaki inflamatuvar hücrelerin artışı ilerlemiş koroner

ateroskleroz, adventisya ve perivasküler bölgelerdeki inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır olma ihtimali mevcuttur (172-173).

## **2.4. Sol Ventrikülün Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi ile Belirlenmesi**

Transtorastik ekokardiyografi, ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılan en sık yöntemdir (175). TTE’de sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi için sıklıkla iki boyutlu görüntüleme ve M-mode kullanılırken, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için de pulsed wave doppler (PW) ve PW doku doppler kullanılır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları modifiye Simpson tekniği ile değerlendirilirken sistol sonu alan, diyastol sonu alan ve endokardiyal sınırlar belirlenerek birden fazla planda ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır (175).

Ventriküler diyastolü aort kapığının kapanmasıyla başlayan ve mitral kapığın kapanmasıyla sona eren süredir. İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) ise ventriküler sistolün parçasıdır ve mitral kapığın kapanmasıyla başlayan, aort kapığının açılmasıyla son bulan süre olarak tanımlanır. Transmitral akımın PW doppler ile değerlendirilebilmesi için en uygun pozisyon apikal 2-4 boşluk pencereleri olup, mitral kapak bölgesinde örnek volümün anüler bölgeye yerleştirilerek ölçülmesiyle elde edilir (179).

### **2.4.1. Ventriküler Diyastol Evreleri**

Ventriküler Diyastol 4 dönemden oluşur:

#### **1-İzovolümetrik Gevşeme Evresi (IVRT):**

Ventriküler diyastolün ilk fazı IVRT dönemidir olup aortik kapığın kapanması ile mitral kapığın açılması arasındaki süre olarak tanımlanır. IVRT, ventriküler diyastolün fonksiyonların değerlendirilmesinde non-invaziv değerli bir göstergedir. Fakat yaş, nabız ve sistolik fonksiyonlardaki bozulmalardan etkilenir. Bu sebeple diyastolik fonksiyonun değerlendirmesinde tek başına bir öngördürü olarak kullanılmaz. IVRT diyastol evresinde ventriküler hacimde değişiklik olmaksızın ventrikül içi basınçta azalma olur ve 50 yaş altındaki normal değerleri  $76 \pm 11$  ms civarında iken 50 yaş ve üstünde  $90 \pm 17$  ms olarak tanımlanır. Gevşemenin uzamasına neden olan durumlarda mitral kapak açılması gecikir ve

IVRT’de artış gözlemlenir. Sol atriyal basınçta yükselme olan durumlarda mitral kapak açılması öne gelerek IVRT’de kısalmaya neden olur (174).

## **2-Hızlı Doluş Evresi:**

IVRT evresinde oluşan basıç farkı ile mitral kapağın açılmasını takiben kanın sol atriyumdan ventriküle doğru hızlı bir şekilde dolduğu evredir. Bu evre mitral kapağın açılmasıyla atriyum ve ventriküler basınçların eşitlenmesiyle sona erer. Diyastolde ventrikül doluşunun yaklaşık %80’i bu evrede tamamlanır. Diyastaz evresi ile beraber transmitral akım doppler kayıtlarında E dalgasını oluşturur.

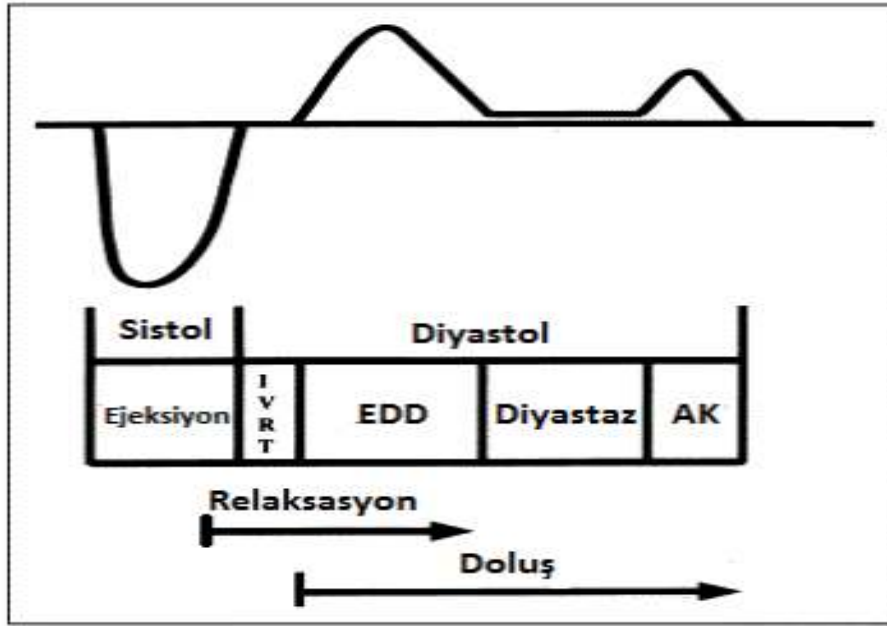
## **3-Yavaş Doluş Fazı (Diyastaz Evresi):**

Diyastaz fazı atriyal ve ventriküler basınçların eşitlendiği andan başlayarak atriyum kontraksiyonuna kadar geçen süre olarak tanımlanmakla beraber ventriküler doluşun yaklaşık %5’lik kısmını oluşturur. Bu evre kalp hızından etkilenir hatta taşikardi durumlarında diyastol kısalmasıyla tamamen kaybolabilir.

## **4-Atriyal Kontraksiyon:**

Diyastolün son evresi olup atriyum kontraksiyonu ile kan sol ventriküle aktarılır. Diyastolde ventriküler doluşun yaklaşık %15-20’sini oluşturur. Transmitral Doppler kayıtlarında A dalgası olarak izlenir.

**Şekil 6** Ventriküler diyastol evreleri



AK: Atriyal kontraksiyon, EDD: Erken diyastolik doluş, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı

Sol ventrikülün diyastolik fazdaki doluşu ventrikül kompliyansı, miyokard gevşeme hızı ve sol atriyal basınçla ilişkilidir. Bu değişkenler kardiyak patolojiler, bazal diyastolik özellikleri ve volüm durumlarından etkilenir. Bu faktörlerin etkileşimi ile sol ventrikül doluş paterni ve transmitral basınç gradyenti oluşur.

Doku Doppler konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şekli olup miyokard dokusundaki hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasına yardımcı olur (175). Konvansiyonel Doppler tekniği ile kalp içerisinde yüksek hızla ve düşük amplitüdle hareket eden kanın akım hızları elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüde sahip olan miyokard dokusu filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde farklı olarak filtrasyon minimal seviyeye indirilerek miyokard dokusuna ait olan yüksek amplitüd ve düşük hız özelliklerine sahip hareketler görüntülenmektedir.

Doku Doppler görüntüleme tekniği için iki ayrı kategori mevcuttur.

1) Renkli Doku Doppler (RDD): İki boyutlu renkli doku doppler ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı teknikle kullanılmaktadırlar. Bu tekniklerin esası duvar hareketlerini hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanmasıdır. Transdusere yaklaşan kardiyak doku kırmızı ile kodlanırken uzaklaşan doku ise mavi renkle ayrılır.

2) Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD): Myokardda incelecek segment üzerine örnek volüm yerleştirilerek kayıt alınır. Miyokard dokusunun sistol ve diyastoldeki hareketiyle pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Bu veri sadece örnek volümün taradığı segmentteki dokuya ait olması nedeniyle ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için farklı olarak değerlendirilir. Pulsed wave doppler dalgaları ile yapılan ölçümle myokard doku hareketi kantitatif olarak değerlendirilir (178).

Pulsed wave doku doppler yöntemi ile miyokard dokusuna ait sistolik ve diyastolik dalgalar kaydedilir. Konvansiyonel doppler tekniği gibi PWDD yöntemi de açı bağımlıdır. Bu sebepten tüm planlardaki hareket kaydının aynı anda yapılmasına olanak vermez. PWDD ile kalbin kısa eksen veya uzun eksen boyunca olan hareketi incelemenin yapıldığı pencereye göre değerlendirilir. Anterior, septum, posterior duvar hareketleri parasternal pencereden yapılan incelemelerdir. Apikal pencerede ise uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi uygundur çünkü apikal pencerede kalbin anatomik olarak uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paralel olarak izlenir. Tüm sol ventrikül duvarlarının uzun eksen boyunca olan hareketleri apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemeleriyle değerlendirilebilir ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin rölatif olarak sabit olması nedeniyle apikal segment dışındaki bazal ve orta segmentin değerlendirmeleri mümkün olmaktadır (178). PWDD görüntüleme ile elde edilen kayıtlarla eş zamanlı yapılan EKG monitorizasyonundaki kayıtlarda Q dalgasının başlangıcı ile dopplerde elde edilen sistolik dalgaının (Sm dalgası) başlangıcına kadarki süreden izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVCT) tespit edilebilir. Pulsed wave doku doppler kaydındaki ventriküler sistolik hareket tek olmakla beraber IVCT den sonra başlar ve T dalgası ile sonlanır (EKG kaydında). Doku Doppler kayıtları ile diyastolik disfonksiyon değerlendirilebilir, bu kayıtlarda transmitral doluma benzer erken diyastolik (E') ve geç atriyal (A') dalgalarını meydana getirir. Sol ventrikül hareketlerinin olmadığı diyastazis periyodu bu iki dalga arasında bulunur. 50 yaş altındaki tüm sağlıklı bireylerde Em/Am oranı tüm ventriküler segmentte daima 1'den büyük olmalıdır. Psödonormalizasyonun ayırt edilmesinde değerlidir (180).



#### **2.4.2. Konvansiyonel Ekokardiyografide Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri**

**Evre 0 (Normal Evre):** Ventriküler diyastolün erken evresinde izovolümetrik relaksasyon sonrası mitral kapağın açılmasıyla hızlı dolum evresi başlar ve transmitral akım kayıtlarında E dalgası oluşur. Boşluk içi basınçlar eşitlendiğinde ventriküler middiyastolde akım yavaşlar. Ventriküler geç diyastol evresinde ise sol atrium kontraksiyonu gerçekleşir ve A dalgası kaydedilir ki bu dalga E dalgasına göre daha düşük bir zirveyle sonlanır. Normal evrede sol ventrikül gevşeme yeteneği, kompliyansı ve doluş basıncı normaldir. Ventriküler dolum için atriyal katkı düşüktür. Doppler parametreleri ise; yüksek E velositesi,  $E/A > 1$ , izovolümetrik relaksasyon süresi  $IVRT < 100$  msn ve deselerasyon zamanı ise  $(DT) < 220$  msn'dir.

**Evre 1 (Uzamış Relaksasyon):** LV relaksasyonun uzadığı ve bozulduğu bireylerde sol ventrikül – sol atriyum arası transmitral basınç gradiyenti azalır ve bunun sonucu erken dolum hızı azalır (56). Evre 1 diyastolik disfonksiyonda  $E/A < 1$ , deselerasyon zamanı  $DT > 220$ , izovolümetrik relaksasyon zamanı  $IVRT > 100$  msn'dir.

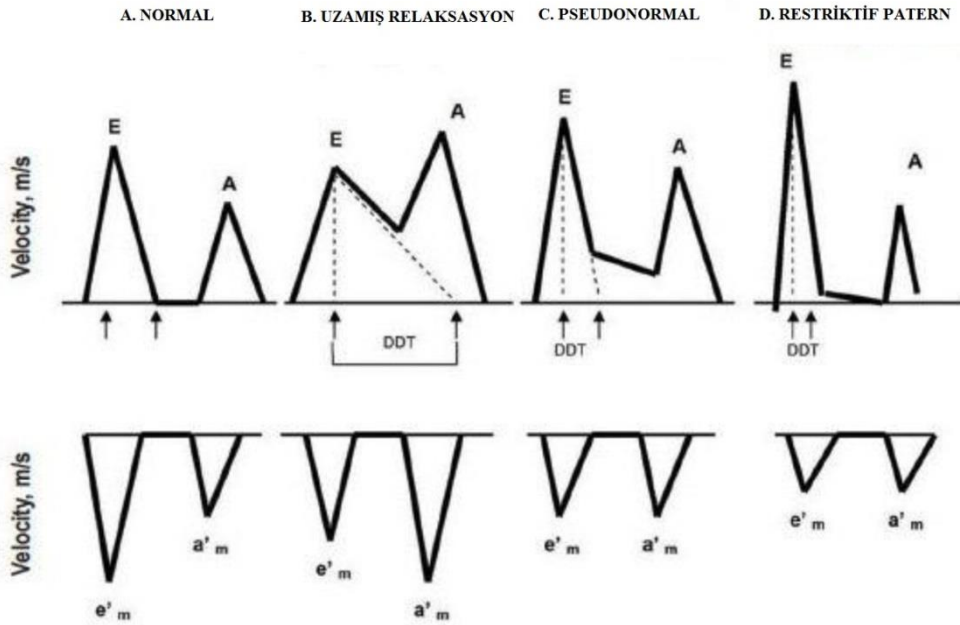
**Evre 2 Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Evre):** Bu evrede standart doppler (Mitral akım pulse wave doppler) ekokardiyografi parametreleri kayıt altına alındığında normal evreye benzer  $E/A > 1$ ,  $IVRT < 100$  ve  $DT < 220$  olarak saptanır. Sol ventrikülün azalan kompliyans ve gevmeşe yeteneğine rağmen doluş basıncındaki artış sayesinde kardiyak output idamesi sağlanmaktadır. Evre 2 diyastolik disfonksiyon evreyi normal evreden (Evre 0) ayırabilmek için preload düşürülerek altta yatan diyastolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkarılabilir. Preload'u düşürmek için çeşitli manevralar ve farmakolojik ajanlar kullanılabilir; Valsalva manevrası ve nitrogliserin preloadu azaltarak altta yatan LV gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir ve mitral E hızında anlamlı azalma saptanır, A hızında düşme olmayacağı gibi veya artma izleyebilir. Sonuç olarak  $E/A$  oranı  $< 1.0$  olur ve psödonormal evreyi tespit etmiş oluruz (180).

**Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Evre):** Sol ventrikül kompliyansının ileri derece azaldığı, gevmeşe yeteneğinin düştüğü, ileri ve geri dönüşsüz diyastolik fonksiyon bozukluğu olan evredir. Bu evrede sol ventrikül belirgin olarak sertleşmiştir ve erken diyastolik dolum hızları yükselmiştir. Deselerasyon zamanı (DT) ve atriyal kontraksiyonu takiben geç dolum

evresi belirgin ölçüde azalmıştır. Bu hasta grubunda KY semptomları, orta ileri derecede sol atrium genişlemesi mevcuttur. Bu evre sol ventrikül dolumunun restriktif paterni olarak adlandırılır (180).

Mitral kapağın erken açılmasına neden olan sol atriyal basınçtaki artış Evre 3'te izlenir. Bu durum IVRT kısalmasına neden olurken başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek zirveli E dalgası transmitral akımda kaydedilir. Sol ventrikülün kompliyansının azalması erken diyastolik doluşta hızlı bir artış gösterirken atriyum ve ventriküler basınçlarda hızlı bir eşitleme söz konusudur. Bu durum deselerasyon zamanında kısaltmaya neden olur. Atriyal kasılma sonucu sol atriyum basıncında artış olmasına karşın hızlı ve süresi kısa bir A dalgası izlenir çünkü sol ventrikül basıncı kontraksiyon öncesi hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı belirgin olarak arttığından , middiyastolik dönemde mitral kaçak izlenebilir. Sonuç olarak restriktif evrede E dalga hızında artış (  $> 1$  m/sn ), azalmış A dalga hızı ve kısalmış deselerasyon zamanı DT (  $< 160$  ) ve kısalmış izovolümetrik relaksasyon süresi IVRT (  $< 70$  msn) ile karakterizedir. Bu hastalarda tipik olarak E/A oranı  $> 2$  dir ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu (restriktif evre) gösterir.

**Şekil 7** Diyastolik disfonksiyon evreleri



DDT: Deselerasyon zamanı

### 2.4.3. Doku Doppler ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Miyokarda ait sistolik, diyastolik hareketlerin hızlarının görüntülenmesi için kullanılan tetkik doku doppler görüntülemesidir (DDG). Temel olarak konvansiyonel pulsed doppler tekniğinin modifiye edilmiş halidir. DDG tekniği başlıca 2 metod olarak uygulanır. Pulse wave doku doppler (PWDD) ve renkli DDG'dir. PWDD özellikle diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (180,181).PWDD tetkiniği ile apikal dört boşluk penceresinde örnek hacmin kapak uçlarına yerleştirilmesiyle total kardiyak siklus boyunca oluşan sistolik (Sm) dalgası, erken diyastolik dalgası (E') ve geç diyastolik (A') dalgaları kayıt edilir. Bu dalgaların yanı sıra alınan kayıt örneğinde izovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVCT), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve ejeksiyon zamanı (ET) belirlenebilir. Normal bireylerin kalplerinde bu dalgaların süreleri ve amplitütleri segmentler arasında farklılık gösterir (176). Örneğin bazal ve lateral segmentlerde PWDD dalga hızları fazla iken apekse ilerledikçe sistolik ve diyastolik dalga hızlarında azalma izlenir (179,180). Pulsed wave doku dopplerin en büyük avantajı miyokard dokusunun sistolik ve diyastolik dalgalarının tüm kardiyak siklus boyunca kayıt edilebilmesidir. Bu sayede bölgesel olarak miyokard dokusunu değerlendirebilmek mümkündür. Mitral anulusun, septum ve lateral duvar ile kesiştiği myokard bölgeleri, sol ventrikülün global diyastolik fonksiyonlarını yansıttığı bilinmektedir (179,180). Bu teknik ile sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının hem segmenter hem de global anlamda değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Özellikle Evre 2 diyastolik disfonksiyonda pseudonormal paterne sahip hastaların tanısında Evre 0 normal paternden ayrılması için PWDD çok yararlıdır (178). Evre 2 diyastolik disfonksiyonda (pseudonormal paternde) E / A oranı 1'den büyük olmasına karşın PWDD'de E'/A' oranı 1'den küçük olarak saptanır. PWDD'de yapılan inceleme preload'dan bağımsız olduğu Sohn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada göstermiştir. Hasta gruplarından birine serum fizyolojik, diğer gruba ise nitrogliserin infüzyonu yapıldığında, serum fizyoloji alan grupta relaksasyon bozukluğu olan hastaların transmitral doppler akım kayıtlarında yalancı normalize şekil aldığı, nitrogliserin infüzyonu yapılan Evre 2 pseudonormal paterni olan grupta ise uzamış gevşeme paternine dönüştüğü gözlenmiştir. Aynı hastaların PWDD değerlendirmesinde akım hızlarında değişiklik olmadığı saptanmıştır. Böylelikle PWDD değerlendirmesinin ön yükle değişmediği ortaya konmuştur (180).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Protokolü

##### 3.1.1. Hasta alım ve dışlanma kriterleri

Prospektif olarak planlanan çalışmamız Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi invaziv olmayan klinik araştırmaları etik kurulundan 03.11.2015/130 protokol numarası ile onay almıştır. 15 Kasım 2015 ile 15 Kasım 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve koroner anjiyografi tetkiki yaptırma endikasyonu konulan 18 yaş ile 55 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonucunda normal (ya da normale yakın) koroner arter anatomiye sahip olan iskemik kanıtı mevcut (efor testi pozitif ya da MPS’de kanıtlanmış iskemisi olan) hastalar dışlanma kriterlerinin sonrasında çalışmaya dahil edilmiştir. Yine endikasyon dahilinde iskemi araştırılması yapılan ve iskemi saptanmayan (efor testi negatif veya MPS’de iskemisi olmayan) hastalar ise dışlanma kriterleri sonrasında kontrol grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubuna koroner anjiyografi yapılmamıştır. Tablo 3.1.’de çalışmadan dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Onam formunu okuyup imzalayan çalışmaya katılmayı kabul eden dışlanma kriteri bulunmayan 85’i kontrol grubu olmak üzere 170 hasta çalışmaya dâhil edildi.

**Tablo 3.1** Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 
1. Antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olanlar veya sistemik arteriyel hipertansiyon tanısı almış olanlar
  2. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalar (glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dakika olanlar)
  3. Diabetes mellitusu olan hastalar (Tip 1 ve Tip 2)
  4. Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalar
  5. Konjestif kalp yetersizliği nedeniyle takip edilen hastalar
  6. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50’in (LVEF<%50) altında olan hastalar
  7. Sol ventrikül segmenter duvar hareket kasılma kusuru olan hastalar
  8. Orta veya ciddi derecede kalp kapak hastalığı olan hastalar
  9. Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) tanısı ile tedavi edilen hastalar
  10. Perikard hastalığı olan hastalar

11. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar
  12. Pulmoner arter sistolik basıncı >30 mmHg olan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
  13. Herhangi bir sebeple kardiyak operasyon öyküsü olan hastalar
  14. Konjenital yapısal kalp hastalığı olan hastalar (biküspit aort, atriyal septal defekt dahil)
  15. Malignensi nedeniyle takip edilen hastalar
  16. Aktif enfeksiyonu veya son iki hafta içerisinde enfeksiyon geçirmiş ve bunun için tedavi almış olanlar
  17. Anemisi olan hemoglobin değeri <11,0 g/dl olanlar
  18. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı (WBC) >12x10<sup>3</sup>/μl ve <4x10<sup>3</sup>/μl olanlar
  19. Vücut sıcaklığı >38 °C üzerinde olanlar
- 

### 3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların fizik muayeneleri yapılarak medikal öyküleri alınmıştır. Hastaların bel çevresi, boy ve kilosu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır. VKİ hesaplamalarında  $VKİ = \text{kilo (kg)} / [\text{boy (metre)}]^2$  formülü kullanılmıştır. Vücut kitle indeksi 30kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan hastalar obez olarak kabul edilmiştir. Erkeklerde 102 cm ve üzeri, kadınlarda ise 88 cm ve üzeri artmış bel çevresi olarak kabul edildi (183).

### 3.1.3. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik araştırma, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı olarak Ekokardiyografi laboratuvarında Philips marka Ekokardiyografi (Epiq 7, Holland) cihazı ile yapılmıştır. Sol lateral dekübit pozisyonda, eşzamanlı EKG ile parasternal uzun eksen de papiller adale seviyesi M-mod görüntülerinden sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ), posterior duvar (PWd) ve interventriküler septum (IVSd) ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak alınmıştır (175). Parasternal pencere uzun eksen de aort sinüs valsava seviyesinde M-mod görüntüleri ile sol atriyum (LA) çapı elde edildi. Aynı prosedür ile parasternal uzun eksen pencereden M-mod tekniği ile, aort kapak seviyesinin 3 cm distalinden asendan aortanın üst duvarının alt sınırını ve alt duvarının üst sınırını kapsayacak şekilde eş zamanlı EKG takibi ile belirlenen sistolik ve diyastolik aort çapları kayıt altına alındı. Apikal dört boşluk pencere ve iki boşluk pencere görüntülerinden modifiye Simpson metodu kullanılarak ayrı ayrı sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı ve her iki değerin ortalaması alınarak LVEF hesaplandı. Apikal dört boşluk pencerede PW doppler örnek volümünün mitral yaprakçıkların ucuna konmasıyla ile transmitral akım örneği elde edildi. Kayıt edilen bu veri mitral E, A dalgaları ve E dalgasına ait deselerasyon zamanları saptanarak her hastaya ait E/A oranları hesaplandı.

Doku Doppler görüntüleme tekniği için ekokardiyografik DDG programı açılarak, yüksek frekanslı sinyalleri bertaraf etmek amacıyla filtre düzeni kuruldu. Gain ayarları küçülterek minimal arka plan gürültüsü önleildi ve net DDG sağlandı. Mitral kapak lateral anulusuna ait sistolik ve diyastolik hızlar, PWDD tekniği yardımı ile elde edildi. PW örnek volüm mitral anulus laterale apikal dört boşluk pencerede E'm, A'm ve Sm hızları elde edildi.

Beş kardiyak siklus için tespit edilen standart ve doku doppler ölçümlerinin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

Aort sertliği aşağıdaki formüller kullanılarak ile değerlendirilmiştir:

“Aortik strain (%) = sistolik aortik çap –diyastolik aortik çap)\*100/diyastolik aortik çap”

“Distensibilite (cm<sup>2</sup>/dyn/10<sup>3</sup>)= (2\*aortik strain)/(sistolik kan basıncı-diyastolik kan basıncı)”

“Beta sertlik indeksi (BSİ): ln(Sistolik basınç/Diyastolik basınç)/Aortik strain”

Visseral perikardiyum ile sağ ventrikül arasındaki ekojen olmayan boşluk epikardiyal yağ dokusu olarak kabul edildi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünde teknik olarak, parasternal uzun eksen pencere kullanıldı. Sağ ventrikül ile visseral perikardiyum arasındaki boşluk sistol sonunda midventriküler serbest duvara dik çizilen hat üzerinde elde edildi (179). EKG kayıtları gözetilerek sistol ve diyastol ayrımı yapıldı. Hasta verilerine sahip olmayan bir kardiyolog tarafından ölçümler gerçekleştirildi. İnterobserver değişkenliği saptanmak amacıyla çalışmaya katılan 20 hastanın ekokardiyografisi 1 hafta sonra tekrarlandı. Ölçümlerin tekrar elde edilebilirliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı (intraclass korelasyon katsayısı 0,921, p<0,001).

### 3.1.4. Laboratuvar ölçümleri

İlk başvuru sonrası 12 saatlik açlığı takiben anteküital venden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri biyokimyasal tetkik analizi için katkısız plastik biyokimya tüpüne ve tam kan sayımı için etiketlendi; amintetraasetik asitli tüpe kondu. Tam kan sayımları hastanemiz laboratuvarında kan örneği alımını takip eden 45 dakika içerisinde analiz edildi. Biyokimyasal tetkikler için alınan venöz kan örneği 3000 rpm'de santrifüj edildi. Biyokimyasal analizler Abbott CI-8200 (İlionis, ABD) marka cihazda yapılırken tam kan sayımı Sysmex XN-1000 (Tokyo, Japonya) marka cihazda yapıldı. Tüm analizler hasta verilerine sahip olmayan laboratuvar teknisyeni tarafından gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizde hastaların açlık kan şekeri, lipid paneli, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ölçüldü. Tam kan sayımında hastaların hemoglobin, trombosit sayımı, ortalama trombosit hacmi (MPV), beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil sayımı, lenfosit sayımı ölçüldü.

### 3.2. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi. Yaş, kilo, BMI, kalp hızı, nötrofil, lenfosit, platelet, glukoz, kreatinin, total kolesterol, LDL, LVDSC, Mitral E, EFT, aort sistolik ve aort diyastolik çaplar normal dağılıma sahipti diğer parametreler normal dağılıma sahip değildi. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde; sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değişkenler için gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's t testi kullanılarak incelendi. Buna karşın, normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde; korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı, gruplar arasındaki farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında, kategorik değişkenlerin farklılığı ise Chi-square testi ile değerlendirildi. p değerinin  $<0,05$  olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya, 15 Kasım 2015 ile 15 Kasım 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan ardışık 85 normal birey (normal grup) ve ardışık 85 KSX (hasta grubu) tanısı konulan hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması normal grupta  $53 \pm 11$  yıl, hasta grubunda  $54 \pm 9$  yıl olup çalışmaya dahil olan tüm bireylerin 100’u kadın 70’si ise erkek idi. Çalışmaya katılan bireylerin boy ortalaması  $1,64 \pm 0,08$  metre, vücut ağırlığı  $84 \pm 9$  kg, bel çevresi ortalaması  $100 \pm 13$  cm idi. Hesaplanan ortalama VKİ  $31 \pm 4,2$  kg/ m<sup>2</sup> idi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların 70’i aktif olarak sigara kullandığını belirtirken 29 hastanın ailesinde KAH öyküsü mevcuttu. Ortalama kalp hızı  $75 \pm 14$  atım/dk olarak ölçüldü. Grupların karşılaştırmalı demografik ve klinik verileri Tablo 4.1’de gösterilmiştir

**Tablo 4.1** Grupların demografik özellikleri

|                               | <b>Kontrol Grubu<br/>(n=85)</b> | <b>KSX Grubu<br/>(n=85)</b> | <b>P değeri</b>  |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>              | 53±8                            | 54±6                        | 0,290            |
| <b>Boy (m)</b>                | 1,65±0,08                       | 1,62±0,09                   | 0,056            |
| <b>Kilo (kg)</b>              | 84,91±12                        | 85,2±11                     | 0,890            |
| <b>Bel Çevresi (cm)</b>       | 104,6±11                        | 107,4±13                    | 0,357            |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 31,3±4,4                        | 32,5±5,7                    | 0,357            |
| <b>Sistolik Kan Basıncı</b>   | 112±9                           | 126±16                      | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Diastolik Kan Basıncı</b>  | 76±5                            | 78±12                       | 0,062            |

VKİ: Vücut kitle indeksi



## 4.2. Ekokardiyografik veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama sistolik aort çapı  $3,1\pm0,4$ , diyastolik aort çapı  $2,9\pm0,4$  iken ortalama LA çapı  $3,5\pm0,4$  cm idi. Ortalama LVEF değeri  $\%63\pm3$  iken ortalama sol ventrikül IVSd ve PWD değerleri sırasıyla  $0,9\pm0,1$  cm ve  $1\pm0,1$  cm idi. Çalışma popülasyonunun ortalama pulmoner arter sistolik basınç (PASB) değeri  $12\pm4$  mmHg, ortalama EFT değeri ise  $0,53\pm0,5$  cm olarak ölçüldü. Grupların karşılaştırmalı ekokardiyografik ölçüm değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir

**Tablo 4.2** Hastaların ekokardiyografik ölçümleri

|                                | <b>Kontrol grubu<br/>(n=85)</b> | <b>KSX grubu<br/>(n=85)</b> | <b>P değeri</b> |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| <b>Aort sistol çapı (cm)</b>   | $3,0\pm0,4$                     | $3,2\pm0,4$                 | <b>0,001</b>    |
| <b>Aort diyastol çapı (cm)</b> | $2,6\pm0,3$                     | $3,1\pm0,3$                 | <b>0,001</b>    |
| <b>Sol atriyum (cm)</b>        | $3,5\pm0,3$                     | $3,4\pm0,3$                 | <b>0,001</b>    |
| <b>SVDSÇ (cm)</b>              | $4,6\pm0,3$                     | $4,6\pm0,3$                 | 0,090           |
| <b>SVSSÇ (cm)</b>              | $2,5\pm0,4$                     | $2,6\pm0,4$                 | 0,161           |
| <b>EF( %)</b>                  | $63\pm2$                        | $62\pm2$                    | 0,168           |
| <b>IVS kalınlık (cm)</b>       | $0,9\pm0,1$                     | $0,9\pm0,1$                 | 0,177           |
| <b>PW kalınlık (cm)</b>        | $0,9\pm0,1$                     | $1\pm0,1$                   | 0,194           |
| <b>PASB (mm-Hg)</b>            | $12\pm4$                        | $13\pm4$                    | 0,862           |
| <b>Aortik distensibilite</b>   | $7,3\pm2,8$                     | $1,98\pm1,2$                | <b>0,001</b>    |
| <b>Aortik sertlik indeksi</b>  | $2,4\pm0,3$                     | $3,7\pm0,5$                 | <b>0,001</b>    |

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVS: İnterventriküler septum, PW: Posterior duvar, PASB: Pulmoner arter basıncı

#### 4.3. Mitral kapak akım velositeleri ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama mitral kapak akım velositeleri değerlendirildiğinde ortalama mitral E dalgası  $63 \pm 16$  cm/s iken ortalama mitral A dalgası  $57 \pm 17$  cm/sn idi. Çalışmadaki tüm bireylerin ortalama mitral E/A dalga oranı  $1,2 \pm 0,4$  olarak ölçüldü. Grupların karşılaştırmalı mitral kapak akım velosite değerleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3** Mitral kapak akım velosite değerleri

|                                    | <b>Kontrol grubu<br/>(n=85)</b> | <b>KSX grubu<br/>(n=85)</b> | <b>p değeri</b>  |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|
| <b>Mitral E dalgası<br/>(cm/s)</b> | 61±9,9                          | 64±16                       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Mitral A dalgası<br/>(cm/s)</b> | 42±9,4                          | 74±16                       | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>E/A</b>                         | 1,4±0,3                         | 03±0,3                      | <b>&lt;0,001</b> |

#### 4.4. Doku Doppler Bulguları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama lateral TDI Em  $10 \pm 2$  (cm/s), ortalama lateral TDI Am (cm/s)  $9 \pm 2$  ve ortalama lateral TDI Sm (cm/s)  $10 \pm 2$  idi Grupların karşılaştırmalı doku Doppler ölçüm değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4** Doku Doppler ölçümleri

|                              | <b>Kontrol grubu<br/>(n=85)</b> | <b>KSX grubu<br/>(n=85)</b> | <b>P değeri</b>  |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|
| <b>Lateral TDI Em (cm/s)</b> | 10,7±2,1                        | 10,2±3,0                    | 0,055            |
| <b>Lateral TDI Am (cm/s)</b> | 6,7±1,4                         | 11,1±2,3                    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Lateral TDI Sm (cm/s)</b> | 10,2±1,6                        | 10,2±2,3                    | 0,853            |
| <b>Lateral Em/Am</b>         | 1,4±0,3                         | 1±0,3                       | <b>&lt;0,001</b> |

TDI: Doku doppler

#### 4.5. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dahil olan bireylerin ortalama WBC değeri  $6,8 \pm 1$  ( $10^3/\mu\text{l}$ ) iken lenfosit sayısı  $1,83 \pm 0,5$  ( $10^3/\mu\text{l}$ ) olarak ölçüldü. Hemogloblin değeri ortalaması  $14,1 \pm 1,4$  gr/dL iken CRP değeri ise  $2,1 \pm 2$  olarak bulundu. Grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5** Hastaların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri

|                                                        | <b>Kontrol grubu<br/>(n=85)</b> | <b>KSX grubu<br/>(n=53)</b> | <b>P değeri</b>  |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|
| <b>WBC (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>             | 6195 $\pm$ 2415                 | 7782 $\pm$ 2860             | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Nötrofil sayısı (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b> | 3,705 $\pm$ 2,02                | 4,59 $\pm$ 1,96             | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Lenfosit (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>        | 1,79 $\pm$ 0,66                 | 1,91 $\pm$ 1,06             | 0,088            |
| <b>Hemogloblin (gr/dl)</b>                             | 14,2 $\pm$ 1,3                  | 14,08 $\pm$ 1,5             | 0,080            |
| <b>Platelet (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>        | 257,29 $\pm$ 4                  | 265 $\pm$ 78                | 0,510            |
| <b>MPV (fl)</b>                                        | 7,16 $\pm$ 1,15                 | 10,46 $\pm$ 0,93            | 0,064            |
| <b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>                        | 98 $\pm$ 5                      | 102 $\pm$ 4                 | 0,065            |
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b>                               | 0,85 $\pm$ 0,15                 | 0,82 $\pm$ 0,12             | 0,752            |
| <b>AST (IU/L)</b>                                      | 21 $\pm$ 18                     | 21 $\pm$ 19                 | 0,094            |
| <b>ALT (IU/L)</b>                                      | 24 $\pm$ 10                     | 25 $\pm$ 12                 | 0,345            |
| <b>CRP (mg/L)</b>                                      | 0,87 $\pm$ 2,8                  | 3,69 $\pm$ 3,9              | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Total kolesterol (mg/dl)</b>                        | 181 $\pm$ 30                    | 190 $\pm$ 36                | 0,111            |
| <b>Trigliserid (mg/dl)</b>                             | 164 $\pm$ 44                    | 167 $\pm$ 59                | 0,916            |
| <b>HDL (mg/dl)</b>                                     | 41 $\pm$ 7                      | 43 $\pm$ 7                  | 0,085            |
| <b>LDL (mg/dl)</b>                                     | 115 $\pm$ 28                    | 111 $\pm$ 30                | 0,562            |

WBC: Beyaz küre, MPV: Ortalama platelet hacmi, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

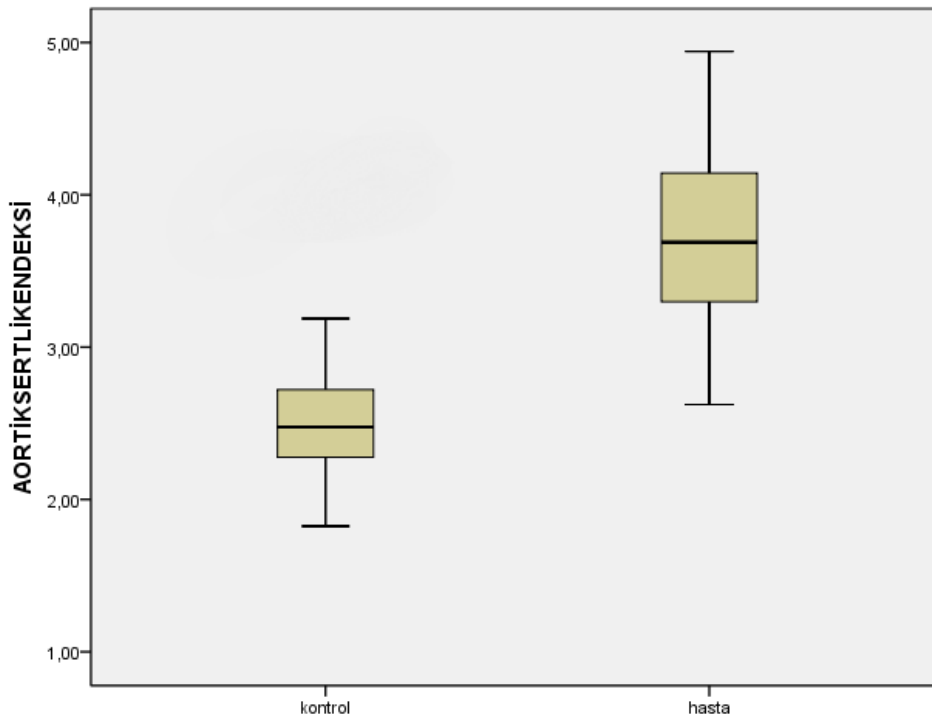
#### 4.6. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması

Her iki grup da yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak benzerdi. Bel çevresi değerleri de her iki grupta benzerdi ( $p=0,357$ ). Beklenildiği üzere bel çevresi ile VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0,728$ ;  $p<0,001$ ).

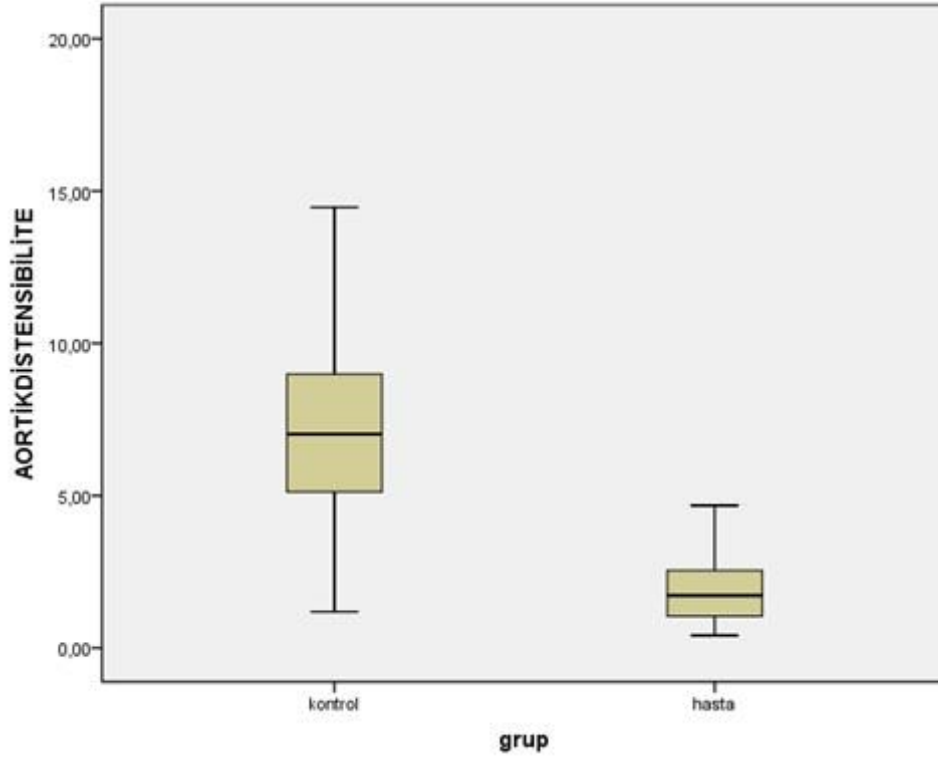
#### 4.7. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

Her iki grupta da LVDSC, LVSSC, LVEF, IVSd, PWd ve PASB değerleri istatistiksel olarak benzerdi. KSX hastaların ortalama sistolik aort çapı ( $3,2\pm 4$ ) kontrol grubuna göre ( $3,0\pm 4$ ) daha genişti ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde KSX grubun ortalama diyastolik aort çapı ( $3,1\pm 3$ ) kontrol grubuna göre ( $2,6\pm 3$ ) daha genişti ve her iki ölçüm de istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p$  değerleri sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). KSX grubunda sol atriyum çapı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak ölçüldü ( $p<0,001$ ). Aortik distensibilite hasta grubunda anlamlı derecede düşük saptandı ( $p <0,001$ ). Aortik sertlik indeksi ise KSX grubunda anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ dokusunun KSX hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

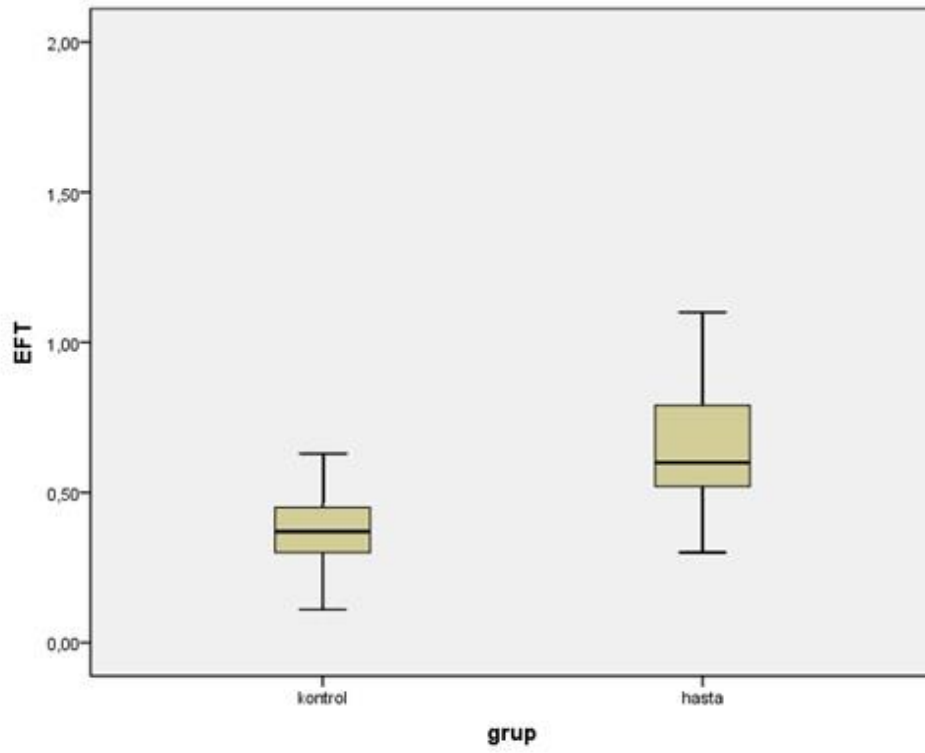
**Şekil 8** Grupların aortik sertlik indeksi karşılaştırılması



**Şekil 9** Grupların aortik distensibilitelerinin karşılaştırılması



**Şekil 9** Grupların epikardiyal yağ doku kalınlıklarının karşılaştırılması

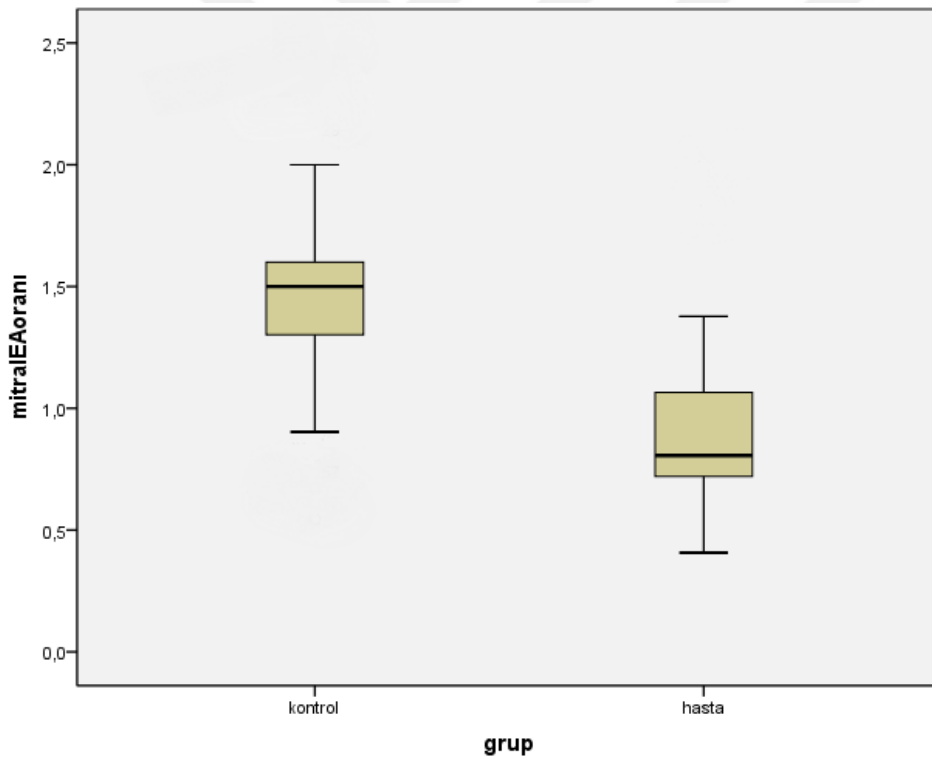


#### 4.8. Mitral kapak akım velositelerinin değeriendirilmesi

Transmitral akım velositeleri değeriendirildiğinde mitral akım velositeleri devamlı akım mitral E dalgası ve A dalgası kontrol grubunda KSX grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p < 0,001$ ).

Evre 1 diyastolik disfonksiyonun göstergesi olan mitral E/A dalga oranı KSX'li hastalarda ( $p < 0,001$ ) anlamlı olarak kontrol grubundan düşük saptanmıştır.

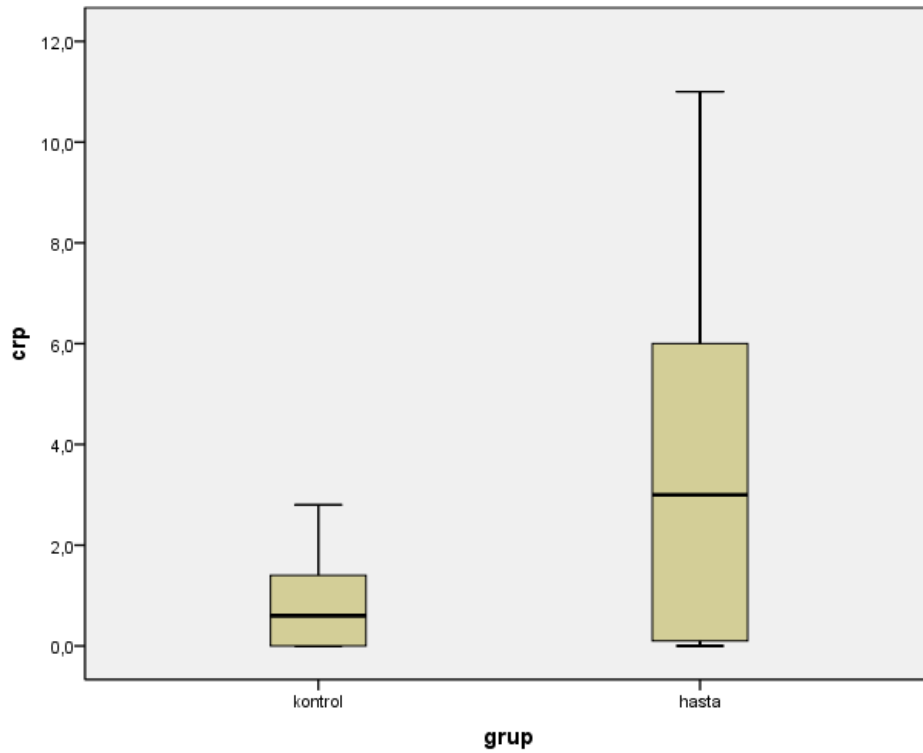
**Şekil 10** Grupların transmitral akım E/A dalga oranı karşılaştırılması



#### 4.9. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Kardiyak sendrom X ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit değerleri, plazma glukoz düzeyleri, böbrek fonksiyonları (kreatinin, sodyum, potasyum, BUN), lipid profili ve karaciğer fonksiyon test (hepatik transaminaz) değerleri istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 4.5). Her iki grubun platelet değeri benzer olması karşın KSX'li grupta MPV değerleri anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,001$ ). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CRP değeri KSX hastalarında istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptandı ( $p<0,001$ ).

**Şekil 11** Grupların CRP düzeylerinin karşılaştırılması



## 5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı dünyadaki ölümlerin büyük kısmını oluşturmakta olup, sıklıkla göğüs ağrısı ile karşımıza çıkmaktadır. KSX, kalp dışı göğüs ağrıları dışlandıktan sonra, koroner anjiyografisinde akım kısıtlayıcı darlığı olmayıp, anjina benzeri göğüs ağrısı olan hastaları içeren sendromdur. Bu sendromun meydana gelişinde koroner mikrovasküler disfonksiyon ve inflamasyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.

KSX hastalarında daha öncelerinde prognozun mükemmel olduğu düşünülürken günümüzde özellikle endotel disfonksiyonu gösterilen ve/veya noninvaziv testlerde iskemi belirtileri olan hastaların prognozunun o kadar selim huylu olmadığı ileri sürülmektedir . KSX hastalarının uzun dönem prognozlarının iyi olmasına karşın hayat kaliteleri oldukça düşüktür. KSX tanısı olan hastaların %10-20 kadarı tanı konulmasını takip eden 2-3 yılda akut koroner sendrom ön tanısıyla hastaneye yatırılmaktadır (78,83). KSX tanısı olup noninvaziv tetkiklerde iskemisi olan hastaların prognozunun hiç göğüs ağrısı olmayan hastalara göre çok daha kötü olduğu ileri sürülmektedir (11-13). Buna karşın KSX hastalarındaki tedavi yaklaşımının nasıl olacağı da kesin değildir. Bu hasta grubunda risk belirlenmesi için hangi tetkiklerin yapılması gerektiği ve bu grupta aterosklerozla daha agresif mücadele etmenin prognoza katkısının olup olmadığı da bugüne kadar araştırılmamıştır. Bu sebeplerden dolayı subendokardiyal iskeminin doğru tespiti ve öngördürücüler oldukça önem kazanmıştır. Ayrıca KSX tanısı almış hastalardaki aort elastisite parametreleri ve EFT değerlerinin önemi konusunda literatürde yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu amaçla, bu çalışmada KSX tanısı almış hastaların aort elastisite parametreleri ve EFT değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. KSX tanısı almış hastalarda aort elastisite parametrelerinin bozulmuş olduğu görülüp EFT değerlerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı tespit edildi.

Aortun en önemli görevi kalbin pompaladığı kanı periferik dolaşıma iletmektir ve bu noktada iletimin sürekliliği için aortun elastik özellikleri çok önemli rol oynamaktadır. Aortik stiffness, aort duvarının kompliyansındaki azalma olarak tanımlanmakta olup kardiyovasküler ve total mortalitenin bağımsız bir prediktörü olarak kabul edilir. Bunun yanında aortik stiffness aterosklerozun erken dönemde belirlenmesinde önemli bir araç olup KAH, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve inme gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir. Bu sebepten ötürü son zamanlarda aortik stiffnes'teki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir (116,117).



Aort elastikiyetinin değerlendirilmesinde invaziv yöntemlerin yerine ekokardiyografi veya MRI gibi non-invaziv yöntemlerin de güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (186,187). Transtorasik ekokardiyografi kolay ulaşılması, maliyeti düşük oluşu, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle aort distensibilitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Hipertansif hastalarda aortun elastik özelliklerini karşılaştıran ve aortun elastik özelliklerini doppler tekniği ile değerlendiren çalışmalar mevcuttur (175,178). Bizim çalışmamızda ise aortun elastik özelliklerini değerlendirmek için aortun sistolik ve diastolik çaplarının ölçüldüğü ekokardiyografik yöntemi kullanıldı. Çalışmamızda, ileri yaşın aortik sertlik üzerindeki etkisini azaltmak için özellikle hasta olan grupta yaş ortalaması  $54\pm9$  yıl olup nispeten genç hastalardan oluşturulmuştur. Böylece yaşın aort sertliği ve relaksasyonu üzerindeki negatif etkisi azaltılmak istenmiştir. (95). Çalışmamızda KSX tanısı almış hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında gruplar arasında aort sistolik ve diastolik çapları anlamlı olarak yüksek saptandı (Sırasıyla  $32,9\pm2,9$  vs  $30,13\pm2,9$   $p<0,001$ ,  $31,5\pm3,1$  vs  $26,71\pm2,8$   $p<0,001$ ). Aortik sertlik indeksi değerleri KSX hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ( $3,73\pm0,5$  vs  $2,49\pm0,3$ ,  $p<0,001$ ). Aortik distensibilite ise KSX hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $1,98\pm1,2$  vs  $7,30\pm2,8$   $p<0,001$ ). Transtorasik ekokardiyografi yöntemiyle yapılan birçok çalışma sonucunda prediyabet, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve kokain kullanımı gibi durumların aortun elastik özelliklerini etkilediği ortaya konmuştur (99,100).

Arteriyel sertliğin, HT ve DM gibi bir çok hastalıkta mortalite ve morbiditeye katkı yaptığı ve bağımsız prediktif değere sahip olduğu daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (107). Kupari M ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde aortik stiffness'ın ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisini incelenmiştir. Bu çalışmada kan basıncı, LDL/HDL kolesterol oranı, serum insulin düzeyi, ve tuz alımı aortik stiffness'ın potansiyel prediktörleri olarak saptanırken, aortik stiffness'ın vücut kitle indeksi, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (105). Bizim çalışmamızda ise aortik distensibilite ile VKİ, bel çevresi ve EFT arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Sırasıyla  $r=-0,189$ ,  $p=0,013$ /  $r=-0,178$ ,  $p=0,020$ /  $r=-,585$ ,  $p=0,000$ ). Aortik sertlik indeksi ise vücut kitle indeksi, bel çevresi ve epikardiyal yağ dokusu ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $r=0,183$ ,  $p=0,013$ /  $r=0,178$ ,  $p=0,21$ /  $r=0,521$ ,  $p=0,000$ ).

Literatürde KSX'li hastalar üzerinde yapılmış, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarının beraber değerlendirildiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KSX'li hasta grubu ve kontrol grubuna konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi

yapıldı. Fragasso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada istirahat ve egzersizden hemen sonra yapılan ekokardiyografilerde, normal popülasyonda duvar hareket bozukluğu saptanmazken KSX'li hastalarda belirgin diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (190). Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı, 35 KSX'li hasta ve 33 sağlıklı gönüllüden oluşan bir diğer çalışmada konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografinin KSX hastalarında diyastolik disfonksiyon tanısındaki diyagnostik değeri araştırılmıştır. Konvansiyonel ölçümler ve doku Doppler ölçümleri birlikte değerlendirildiğinde KSX'li hastalarda diyastolik disfonksiyon, kontrol grubuna kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir (191). Bu çalışma, KSX'li hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu ve doku doppler ekokardiyografinin diyastolik disfonksiyonu saptamada konvansiyonel doppler ekokardiyografiye kıyasla duyarlılığının daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (191). Moreno ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise mikrovasküler anjinası olan hastaların pulsed wave doppler ile diyastolik fonksiyon açısından araştırılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre bölgesel artmış izovolümetrik relaksasyon zamanı ve azalmış A dalgası amplitüdü gösterilmiştir. Bu bulguların bozulmuş bölgesel diyastolik fonksiyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada KAH olan iskemik miyokard da E/A oranı azalmış saptanırken, KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla E/A oranı artmış olarak saptanmıştır. KAH'da bozulmuş sistolik fonksiyonun bölgesel diyastolik fonksiyona olumsuz katkısı olduğunu, ancak KSX'li hastalarda genel olarak sistolik fonksiyonlar korunduğu için E/A oranının azalmadığını ortaya çıkarmışlardır. Bozulmuş bölgesel diyastolik fonksiyonun, KSX'li hasta grubunda fizyopatolojik önemi olabileceği ileri sürülmüştür (192). Bizim yaptığımız çalışmada da pulsed wave doppler ile transmitral akım mitral A dalga değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KSX'li hastalarda anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır ( $74,9 \pm 16,3$  vs  $42,82 \pm 9,4$   $p < 0,001$ ). E/A değeri ise KSX grubunda anlamlı olarak azalmış olduğu saptandı ( $0,9 \pm 0,2$  vs  $1,4 \pm 0,3$   $p < 0,001$ ). Doku doppler ile yapılan ölçümlerde ise sol ventrikül lateral TDI Am (cm/s) değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ( $11,1 \pm 2,78$  vs  $6,74 \pm 1,48$   $p < 0.001$ ). Lateral Em/Am değeri ise KSX grubunda anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı ( $1 \pm 0,3$  vs  $1,4 \pm 0,3$   $p < 0,001$ ). Ancak doku Doppler ile pulsed wave Dopplerde lateral TDI Em (cm/s) ve lateral TDI Sm değerleri kontrol grubu ile KSX'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Sırasıyla  $10,2 \pm 2,3$  vs  $10,7 \pm 2,1$   $p=0,055$ ,  $10,2 \pm 1,6$  vs  $10,2 \pm 1,6$   $p=0.853$ ). Literatürle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da KSX hastalarında bozulmuş ventriküler diyastolik fonksiyonunun göstergeleri izlenmiştir.

Sistemik hipertansiyon, dislipidemi, sigara gibi birçok konvansiyonel kardiyak risk faktörü mikrovasküler disfonksiyona neden olabilir. İnflamasyon da önemli ölçüde endotelyal ve vasküler disfonksiyon ile ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (193). İnflamasyonun NO aracılı vazodilatasyonu kısıtladığı bilinmektedir (194). CRP ise bir akut faz reaktanı olup kabaca inflamasyonu göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda CRP düzeyleri ile mikrovasküler ve endotelyal fonksiyonların indikatörlerinin korele olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda yüksek CRP düzeyi ile koroner akım rezervinin ve akım aracılı dilatasyonun bozulması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (195). Bizim çalışmamızda da inflamasyon belirteçlerinden olan CRP, WBC ve nötrofil sayısı ile yapılan analizde KSX tanısı konulan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla  $3,69 \pm 2,8$  vs  $0,87 \pm 2,8$   $p < 0,001$ ,  $7782 \pm 2860$  vs  $6195 \pm 2415$   $p < 0,001$ ,  $4,59 \pm 1,96$  vs  $3,70 \pm 2,0$   $p < 0,001$ ).

Epikardiyal yağ dokusu visseral perikard ile epikardiyum arasındaki yağ dokusunundan meydana gelir (193). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda KAH için risk oluşturabilen DM, metabolik sendrom, psöriazis gibi klinik durumlarla da ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (194,195). EFT gerçek bir visseral yağ dokusudur. EFT ile miyokard dokusu aynı mikrosirkülasyonu paylaşması nedeniyle miyokard ve koroner arterlerle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bilindiği üzere KSX hastalarda mikrovasküler yapılarda inflamasyonun varlığı bu hastalarda ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (196,197). EFT basit bir yağ dokusu olmayıp metabolik ve endokrin fonksiyonları olan bir doku olduğu gibi interlökin 1, interlökin 8, interlökin 6, and TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri aktif olarak salgılar. Ayrıca vasküler tonus regülasyonunu ifade eden vazokrin fonksiyona da sahiptir (198). Bu durum KSX tanısı almış olan hastalarda devam eden kardiyovasküler riskin nedenini de açıklayabilir. Tüm bunlar EFT'nin dinamik yapısına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda KSX tanısı almış hasta grubunda EFT değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ( $0,65 \pm 0,2$  vs  $0,38 \pm 0,1$   $p < 0,001$ ). Sade ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EFT ile KSX arasında pozitif korelasyon ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca bu çalışmada göğüs ağrılı ve anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan kadınlarda EFT ve koroner mikrovasküler fonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırılmış ve EFT'nin, azalmış koroner akış rezervinin bağımsız öngörücüsü olduğunu yayınlanmıştır (22). Bununla birlikte, bu çalışmanın kısıtlayıcı özelliği ise erkek hastaların ne KSX grubunda ne kontrol grubunda çalışmaya dahil edilmemesidir. Ayrıca çalışma grupları arasında normal ve belirsiz stres testi olan hastalar bulunmaktadır. Bizim

Çalışmamızda farklı olarak inflamatuvar süreç ve aterosklerozla ilişkili olan kardiyovasküler hastalık riskiyle korelasyon gösteren ekokardiyografik olarak ölçülen EFT ile diğer bir kardiyovasküler risk belirteci aort elastikiyeti parametreleri karşılaştırıldı. KSX grubunu içeren grup analizinde, EFT değeri ile aortik distendenbilité ile negatif, aortik sertlik indeksi arasında pozitif korelasyon göstermekteydi (sırasıyla;  $r=-0,585$   $p<0,001$ ,  $r= 0,521$   $p<0,001$ ). Bu parametrelerin de KSX tanısı alanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, KSX grubundaki hastalarda, hem aort elastikiyeti parametreleriyle hem de EFT'yi benzer yönde etkileyen ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığına işaret edebilir. Bu konuda geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın hasta sayısının az olması çalışma kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca kesitsel ve gözlemsel olması ve sadece poliklinik başvurusu yapan hastalardan oluşması nedeniyle çalışma sonuçları genel popülasyona veya diğer hasta gruplarına uyarlanamayabilir. Bu çalışmada EFT kalınlığı transtorasik ekokardiyografi ile ölçtük her ne kadar MRI ölçümleriyle güçlü korelasyon gösterdiği bilinse de ekokardiyografik EFT ölçümü toplam epikard yağ hacmini yansıtmayabilir. Ancak ekokardiyografi tekrarlanabilir ulaşımı kolay üstelik MRI görüntülemeye göre daha ucuzdur.



## 7. SONUÇ

Bu çalışmada, KSX hastalarında ekokardiyografi ile tespit edilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, aortik sertlik indeksinin, beyaz küre sayısının, nötrofil sayısının, C-reaktif protein düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca KSX hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu saptadık. Çalışmamızda KSX hastalarında diyastolik disfonksiyon tespit edilmiş olmasına rağmen bu bilgi, daha fazla hasta sayılı çalışmalarla ve yeni ekokardiyografik tekniklerle desteklenmelidir. KSX tanısı alan hasta grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile aortik sertlik indeksi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. Sonuç olarak KSX'li kişilerde EFT kalınlığı artar ve aort elastikiyeti bozulur. Artan EFT ve bozulmuş aort elastikiyeti KSX patogenezinde etkili olabilir.

## 8. ÖZET

Koroner arter hastalığı dünyadaki ölümlerin büyük kısmını oluşturur ve sıklıkla anjina pectoris tablosu ile karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda anjina pectoris sebebi ile koroner anjiyografi yapılan hastaların %10 ile 30'unda normal koroner arterler tespit edilmiştir. Kardiyak Sendrom X, anjinal semptomları olan ve non-invaziv tetkiklerde iskemi saptanıp (Efor testinde ya da miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanması) koroner arterleri normal tespit edilen hastaları tanımlamaktadır. Daha önceleri bu hastalığın prognozunu çok iyi olarak bilinse de son zamanlarda yapılan çalışmalarla anlaşıldığı üzere özellikle endotel disfonksiyonu gösteren kardiyak sendrom X hastalarında prognozun iyi olmadığı ve tanı alan hastaların %10-20'sinin 2 ile 3 yıl içinde akut koroner sendrom tanısı aldığı bilinmektedir.

Çalışmamızda kardiyak sendrom X hastalarında aortun elastik özellikleri, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile ekokardiyografik bulguların kontrol grubuyla karşılaştırılarak bu parametlerin önemi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamız prospektif olarak hazırlanmış olup 15 Kasım 2015 ile 15 Kasım 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı poliklinikiliğine göğüs ağrısı ile başvurup noninvaziv tetkiklerde iskemi saptanıp koroner anjiyografi planlanan 18 ila 55 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Koroner anjiyografide normal koroner anatomiye sahip iskemik kanıtı mevcut olan hastalar dışlanma kriterlerini takiben çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların biyokimya değerleri, fiziksel ölçüleri kaydedildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların klinik ve ekokardiyografik değerlendirilmesi yapıldı. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, transmitral akım E ve A dalgaları, pulsed wave doku doppler ile lateral duvar E', A', Sm ölçümleri, kalp boşluklarının çapları, duvar kalınlıkları, M mode ile sistolik ve diyastolik aort çapları ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubundaki aort sistolik ve diyastolik çapı anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,001$ ). Yine hasta grubunda aortik stiffness'ı gösteren aortik sertlik indeksi kontrol grubuna göre yüksek çıkarken ( $p=0,001$ ) aortik kompliyansı gösteren aortik distensibilite ise hasta grubunda düşük saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Kardiyak sendrom X grubunda epikardiyal yağ dokusu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Hasta grubunda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları hakkında fikir veren transmitral akım

ölçümleride E/A oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Yine diyastolik fonksiyonları gösteren pulsed wave doku doppler incelemesinde lateral duvar E' ve Sm dalgalarında istatistiksel olarak fark izlenmez iken A' dalgası anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). E'/A' oranı ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Laboratuvar tetkiklerinde ise inflamasyon parametreleri olan beyaz küre sayısı ve C reaktif protein değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak kardiyak sendrom X'li hasta grubunda aortik stiffness'ı gösteren aortik sertlik indeksi yüksek çıkmıştır, aortik kompliyansı gösteren aortik distensibilite düşüktür. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı fazladır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozukluğunu gösteren transmitral akım E/A oranı ile lateral duvar doku doppler E'/A' oranı düşük saptanmış olup diastolik disfonksiyon lehine bozulmuştur. Ayrıca inflamasyon belirteçleri olan beyaz küre ve C reaktif protein yüksekliği mevcuttur.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyak sendrom X, Aortik stiffness, Epikardiyal yağ dokusu, Ekokardiyografi



## SUMMARY

Coronary artery disease constitutes a major part of deaths worldwide. It often appears with angina pectoris tableau. In spite of that in various studies, patients who are evaluated for coronary artery as a result of angina pectoris have %10-30 normal coronary arteries (1-6). Cardiac Syndrome X is defined as patients who have normal coronary arteries despite of angina, chest pain similar to angina, ischemic ECG variance on effort test or identified local myocardial perfusion on SPECT or PET scanning, ischemia on myocard perfusion scintigraphy. Previously prognosis of this disease was known as good, recent studies show cardiac syndrome x patients with endothelial dysfunction have poor prognosis (II) and %10-20 percent of diagnosed patients hospitalize with the diagnosis of acute coronary syndrome between 2-3 years.

In our research elastic properties, epicardial fat thickness and findings of echocardiography of cardiac syndrome x patients and control group will be compared and importance of these parameters will be presented. This study is prepared prospectively and patients who are between 18-55 years old and applied to Bozok University Faculty of Medicine between November 15th 2015 and November 15th 2016 because of chest pain are included. As a result of noninvasive examination ischemia is detected and coronary angiography is planned. After exclusion criteria patients with normal coronary anatomy and ischemic proof are included. Biochemistry facts, physical characteristics of patients are recorded. Clinical and ecocardiographic evaluation of all patients is carried out. With echocardiographic examination left ventricular ejection fraction, tranmitral flow E and A waves, pulsed wave tissue doppler, lateral wall E', A', Sm measurements, cardiac cavity size, wall thickness, M mode, systolic and diastolic aortic diameter, epicardial fatty tissue thickness is measured and compared to control group.

No statistically significant difference is found between two groups in terms of age, sex and other demographic features ( $p>0,05$ ). Systolic and diastolic aortic diameter in patient group is significantly high ( $p=0,001$ ). Likewise, in patient group aortic stiffness index is high compared to control group ( $p=0,001$ ) in group of cardiac syndrome x, epicardial fatty tissue is significantly high ( $p<0,001$ ). E/A ratio in transmitral flow measurements which provide insight for diastolic functions of left ventricle is significantly low ( $p<0,001$ ). In pulsed wave tissue doppler examination showing diastolic functions although there is no difference in lateral wall, e' and Sm waves, A wave is significantly high ( $p<0,001$ ). E'/A' ratio is

significantly low in patient group ( $p<0,001$ ). White blood cell count and C reactive protein amount, inflammation parameter laboratory investigation, is significantly high ( $p<0,001$ ).

As a result, in group of patients with cardiac syndrome X aortic stiffness index is high, aortic distensibility showing aortic compliance is low. Epicardial fatty tissue thickness is high. Transmitral flow E/A ratio and that shows left ventricular dysfunction and lateral wall tissue doppler E'/A' ratio is low. This levels suggest that there might be diastolic dysfunction. Moreover white blood cells and C reactive protein, infalmmation parameters, are high.

**Key Words:** Cardiac syndrome X, Aortic stiffness, Epicardial fatty tissue, Echocardiography.



## 8. KAYNAKLAR

1. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med.* 2000;41(12):1935-1940.
2. Gerson MC, Thomas SR, Van Heertum RL. Tomographic myocardial perfusion imaging. In: Gerson MC, ed. *Cardiac Nuclear Medicine.* New York, NY: McGraw-Hill; 1991:25-52.
3. Larcos G, Gibbons RJ, Brown ML. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol.* 1991;68:756-760.
4. Kaul S, Boucher CA, Newell JB, et al. Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7:527-537.
5. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1995;25: 1013-8.
6. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479-83.
7. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
8. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract (Off Ed).* 2000;35 (2):75-76, 79-82, 85-88 passim.
9. Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;62: 1338-43.

10. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60: 503–7.
11. Hurst T, Olson TH, Olson LE, Appleton C. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. *Am J Med*. 2006; 119: 560-566.
12. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, and Kaski J.C. Chest pain and normal coronary angiograms C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with Chest pain and normal coronary angiograms. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;41;1468-1474.
13. Dudeka D , Rzeszutkoa L, Dimitrowa P.P, Bartusa S, Sorysz D, Chyrchel M, Rakowski T, Zdzenicka A, Guevara I, Dembinska-Kiec A. Dubiel J.S, Circulating N-terminal brain natriuretic peptide precursor and endothelin levels in patients with syndrome X and left bundle branch block with preserved systolic function. *International Journal of Cardiology* 79 (2001) 25–30
14. Kemp HG, Elliot WC, Gorlin RD. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*, 80: 59-70, 1967
15. Dwyer EM, Wiener L, Cox JW. Angina pectoris in patients with normal and abnormal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*, 23: 639-643, 1969.
16. Neail WA, Kassebaum DG, Judkins MP. Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med*, 279: 789-792, 1968.
17. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 54: 735–742, 1973
18. Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2001;22(4): 283-293.
19. Al Suwaidi, J., et al., Pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for chest pain in patients with normal findings on angiography. *Mayo Clin Proc*, 2001. 76(8): p. 813-22.

20. Hurst, T., et al., Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. *Am J Med*, 2006. 119(7): p. 560-6.
21. Botker, H.E., et al., Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet*, 1993. 342(8864): p. 136-40.
22. Rosano, G.M., et al., Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Euro Heart J*, 1995. 16(5): p. 610-4.
23. Lanza, G.A., et al., Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol*, 2004. 94(1): p. 40-4.
24. Cosin-Sales, J., et al., C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll*
25. Chen, J.W., et al., Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*, 2002. 90(9): p. 974-82.
26. Davignon, J. and P. Ganz, Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004. 109(23 Suppl 1): p. III27-32.
27. Opherk, D., et al., Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*, 1981. 63(4): p. 817-25.
28. Crea, F. and G.A. Lanza, Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*, 2004. 90(4): p. 457-63.
29. Lanza, G.A., et al., Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1999. 84(10): p. 1187-91.

30. Hayward, C.S., R.P. Kelly, and P. Collins, The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res*, 2000. 46(1): p. 28-49.
31. Albertsson, P.A., H. Emanuelsson, and I. Milsom, Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol*, 1996. 54(1): p. 13-20.
32. Rosano, G.M., et al., 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28(6): p. 1500-5.
33. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A, et al. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:62–6.
34. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJS, et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002;87:513–9.
35. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ('syndrome X'). *Lancet* 1991; 337
36. Botker HE, Moller N, Ovesen P, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993;342:136–40.
37. Cavallo PP, Pacini G, Giunti S et al. Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 481–86.
38. Bugiardini R, Merz C. N. B. Angina with normal coronary arteries, a changing philosophy *JAMA*, January 26, 2005—Vol 293, No. 4
39. Lanza G.A, cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives *Heart* 2007;93: 159-166
40. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol*. 1963;204:317-322.

41. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141:735-741.
42. Merz C. N. B, Pepine C. J. Syndrome X and microvascular dysfunction *Circulation*. 2011;124:1477-1480.
43. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1461-1470.
44. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease: results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1469- 1475.
45. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction clinical presentation, pathophysiology and management *Circulation*. 2010;121:2317-2325.
46. Arthur, H.M., et al., Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease. *Can J Cardiol*, 2012. 28(2 Suppl): p. S42-9.
47. Eriksson, B.E., et al., Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(5): p. 1619-25.
48. Gokce, N., et al., Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol*, 2005. 95(2): p. 266-8.
49. Nossaman, V.E., B.D. Nossaman, and P.J. Kadowitz, Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*, 2010. 18(4): p. 190-7.

50. Kaski, J.C., et al., Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(4): p. 807-14.
51. Frishman, W.H., beta-Adrenergic blockade in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013. 18(4): p. 310-9.
52. Cotrim, C., A.G. Almeida, and M. Carrageta, Cardiac syndrome X, intraventricular gradients and, beta-blockers. *Rev Port Cardiol*, 2010. 29(2): p. 193-203.
53. Bugiardini, R., et al., Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1989. 63(5): p. 286-90.
54. Leonardo, F., et al., Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiologia*, 1999. 44(12): p. 1065-9.
55. Kalinowski, L., et al., Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*, 2003. 107(21): p. 2747-52.
56. Parker, J.D. and J.O. Parker, Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. *Can J Cardiol*, 2012. 28(2 Suppl): p. S70-80.
57. Cannon, R.O., 3rd, et al., Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol*, 1985. 56(4): p. 242-6.
58. Sutsch, G., et al., Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol*, 1995. 52(2): p. 135-43.
59. Lanza, G.A., et al., Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1999. 84(7): p. 854-6, A8.



60. Gould, H.J., 3rd, et al., Ranolazine attenuates behavioral signs of neuropathic pain. *Behav Pharmacol*, 2009. 20(8): p. 755-8.
61. Mehta, P.K., et al., Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011. 4(5): p. 514-22.
62. Ferrari, R., G. Guardigli, and C. Ceconi, Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010. 24(4): p. 331-9.
63. Nalbantgil, I., et al., Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X. *Cardiology*, 1998. 89(2): p. 130-3.
64. Kaski, J.C., et al., Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 23(3): p. 652-7.
65. Arroyo-Espliguero, R., et al., Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*, 2003. 24(22): p.2006-11.
66. Pauly, D.F., et al., In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*, 2011. 162(4): p. 678-84.
67. Anderson, T.J., et al., The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*, 1995. 332(8): p. 488-93.
68. Kayikcioglu, M., et al., Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J*, 2003. 24(22): p. 1999-2005.

69. Fabian, E., et al., Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol*, 2004. 94(5): p. 652-5.
70. Zhang, X., et al., Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis*, 2014. 25(1): p. 40-4.
71. Schoen FJ, Cotran RS. Blood Vessels. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. ROBBINS BASIC PATHOLOGY, 7. Edition. Philadelphia Elsevier. 2003:326-360.
72. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanisms for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289-95. 8. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
73. Stefanadis C, Dernelis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamontopoulos L, Michaelidos A. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischemic hearth disease. *Eur Heart J* 2000;21:390-6.
74. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM. Sphymomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96:4254-60.
75. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J. Pulse pressure and risk of cardiyovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980-6.
76. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen 1 attice. *Diabetologia* 2001;44:433-6.
77. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stem DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the

Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:228-37.

78. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. The RAGE connection *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:430-36.

79. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Savletti A, Bernini G, Magagna A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 2001;38:274-9.

80. Giannattasio C, Mngoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancia G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;124:249-60.

81. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG, Edward G. Arterial aging :is it an immutable cardiovascular risk factor?. *Hypertension* 2005;46:454-62.

82. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM, Minner SJ. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.

83. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, McEniery C.M, Cockcroft J.R, Wilkinson B.C. Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.

84. Duprez DA, Somagunderam P.E, Hoke L, Florea N, Cohn J.N, Sigurdsson G. Relationship between CRP and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-9.

85. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: A set up for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.

86. Brentaupt-Grögler K, Belz G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie* 1999;47:604-13.

87. Boutouyrie P, Tropeano A.I, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15.
88. Dart AM, Qi WL. Determinants of arterial stiffness in chinese migrants to Australia *Atherosclerosis* 1995;117:263-72.
89. Leith ME, Hermiller JB, Magorien RD, Unverferth DV, Leiver CV. The effect of age on central and regional hemodynamics. *Gerontology* 1984;30:40-46.
90. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966;18:278-92.
91. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, Jamerson A, Weder B, Schork R. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992;1:27-34.
92. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, Jennigs G.L. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:350-6.
93. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais S.J, Stampel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995;26:514-9.
94. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsionis E, Dernellis J, Toutouzas K. Aortic structure and function in arterial hypertension. *Lancet* 1996;25;347:1422-3.
95. Taguet A, Bonithan-Koop C, Simon A, Levenson J, Scarabin Y, Malmejac A. Relation of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993;9:298-306.
96. Sayin MR, Aydin M, Dogan SM, Karabag T, Cetiner MA, Aktop Z. Aortic elastic properties: effects of carvedilol versus nebivolol. *Herz.* 2013 May;38(3):299-305.

97. Erdodogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Baycan S, Ciftci O. The influence of circadian blood pressure changes on aortic distensibility and left ventricular diastolic function in hypertensive individuals. *The Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:157-65.
98. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Benetos A, Gautier S, Ricard S. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992;9:114-19.
99. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:98-103.
100. Torres, J.L. and P.M. Ridker, Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*, 2003.18(6): p. 471-8.
101. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, Yamazaki K, Taki H, Yano S. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan. *Atherosclerosis* 1988;73:157-60.
102. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, Van Bortel L.M, Arnold P.G, Miran J.F. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-6.
103. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulahopoulos C, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997;95:31-8.
104. Bigi M, Aslani A and Mehrpour M. Effect of chronic cocaine abuse on the elastic properties of aorta. *Echocardiography* 2008;25:308-11.
105. Salsalos K, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Gialernios T, Aznaouridis K, Stefanidis C. The acute and chronic effect of cigarette smoking on the elastic properties of the ascending aorta in healthy male subjects. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:263-68

106. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993;44:1456- 62.
107. Farar Adj, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991;83:1754-63.
108. Hasegawa M, Nao K, Kinoshita Y. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology* 1997;88:147-51.
109. Lehmann ED, Watts GF, Langrodr B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992;83:717-21.
110. Aolio AP, Deng FQ, Cheng HM, Chen CH, Shih YT, Sun YJ. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:202-10.
111. Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, Wasaki T, Tokisawa I, Aoyagi S. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;71:202-10.
112. Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, Weber M.A. Dependence of arterial compliance on circulation neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1340-44.
113. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-4.
114. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:495-500.
115. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995;89:247-53.

116. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137-42.
117. Johansen NB, Rasmussen SS, Wiinberg N, Vistisen D, Jørgensen ME, Pedersen EB, Lauritzen T, Sandbæk A, Witte DR. Associations between glycaemic deterioration and aortic stiffness and central blood pressure: the ADDITION-PRO Study. *J Hypertens*. 2017 May 13.
118. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, Linder L, Lusher T.F, Thuillez C. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995;26:327-31.
119. Fredman DS, Grunchow HW, Bamrah HS, Anderson AJ, Barboriak JJ. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988;41:659-68.
120. Monnier VM, Wishvhanath V, Frank KE, Elmetts CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen –linked fluorescence. *N Eng J Med* 1986;314:403-8.
121. Eren M, Görgülü S, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes or both. *Heart* 2004;90:37-43.
122. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom A.R. Non insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995;91:432-43.
123. Dogan M, Aktop Z, Aydın M, Karabağ T, Atmaca H, Bilici M. Effects of impaired fasting glucose on aortic elasticity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:424-7.
124. Karakaş M. Tip 2 diyabetik hastalarda sıkı glisemik ve kontrolün aortik sertlik üzerine etkisi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.

125. Vihert AM. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease . Bull Worth Health Organ 1976;53:585-96.
126. Lagerqvist, B., C. Sylven, and A. Waldenstrom, Lower threshold for adenosineinduced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. Br Heart J, 1992. 68(3): p. 282-5.
127. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. Blood Pres 2004;13:369-75.
128. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen MH, Vasen RS. Heritability and a genomewide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection and mean arterial pressure. The Framingham Hearth Study. Circulation 2005;112:194-9
- 134.Şengül C, Özveren O. Anadolu Kardiyol Derg. 2013 May;13(3):261-5. Doi: 10.5152/akd.2013.075. Epub 2013 Feb 6.
135. Silver M and Silver M (2001) Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In Cardiovascular Pathology, edn 3, 1–29 (Ed Scho- en F). Philadelphia: Churchill Livingstone
136. Iacobellis, G. et al. (2005) Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2, 536–543.
137. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning elec- tron microscope. Dev Biol 1978;66:579- 85
138. Smith H.L., Willius F.A Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirty six obese patients. Ann Intern Med 1993;52:911-931
139. Taguchi R., Takasu J., Itani I., et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2001; 157: 203-209.



140. Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, fetal development and biochemical properties. *CompBiochemPhysiol B* 94: 225-232.
141. Corradi D et al. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13:313–316.
142. Olivetti G et al. (1995) Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26:1068–1079.
143. Iacobellis G et al. (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310.
144. Iacobellis G et al. (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168.
145. Iacobellis G et al. (2003) Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity *Clin Cardiol* 26: 237.
146. Sironi AM et al. (2004) Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and  $\beta$ -cell function. *Hypertension* 44: 127–133.
147. Schejbal V (1989) Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 43: 490–499.
148. Reiner L et al. (1955). Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch. Pathol* 60: 369–373.
149. Reiner LMA et al. (1964). The weight of the human heart. III. Ischemic heart disease. *Arch Pathol* 77:205–217.
150. Shirani J et al. (1995). Quantitative measurement of normal and excessive (cor-adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on

electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 76: 414–418.

151. Tansey DK et al.(2005) Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 46: 98–104.

152. Iacobellis G et al. (2004). Relation between epicardialadipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 94: 1084–1087.

153. Schejbal V. Epicardial fat on the right ventricle-morphology, morphometry andfunctional significance. *Pneumologie*1989;43:490 -9.

154. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(12):1311-9; quiz 1417-8 (ISSN: 1097-6795) Iacobellis G; Willens HJ Department of Medicine, Division of Endocrinology, McMaster University, Ontario, Canada

155. 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* 2006 [in press].

156. Pezeshkian, M. et al. (2009) Fatty acid composition of epicardial and subcuta- neous human adipose tissue. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 7,125–131

157. Iacobellis, G. et al. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 43 (2011) 1651–1654

158. Sacks, H.S. and Fain, J.N. (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 153, 907–917.

159. Rabkin, R.W. (2007) Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.* 8, 253–261.

160. Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and peri- cardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 94: 225–232.

161. Mattacks CA and Pond CM (1987) Site-specific and sex differences in the rates of fatty acid/triacylglycerol substrate cycling in adipose tissue and muscle of sedentary and exercised dwarf hamsters. *Int J Obes* 12: 585–597.
162. Caffier G and Krunes RM (1984) Action of free fatty acids on contractility and action potential of the heart. In *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart: Proceedings of the Symposium held in Berlin, 1982*, 279–280 (Eds Will-Shahab L et al.) Berlin: Akademie-Verlag.
163. Paolisso G et al. (1997) Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 80: 932–937.
164. Rosen, S.D., et al., Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*, 2002. 87(6): p. 513-9.
165. Marchington J.M., Pond C.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids *in vitro*. *Int J Obes* 1990;14. 1013-1022.
166. Gollasch M., Dubrovskaja G. Paracrine role for periaortic adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25. 647-653.
167. Mazurek T et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460–2466.
168. Iacobellis G et al. (2005) Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue *in vivo* is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 29:251–255.
169. Lauer MN et al. (2000) AGT, PAI and resistin gene expression in human epicardial fat. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Budapest, Hungary, OP017.
170. Heymes C et al. (2003) Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41: 2164–2171.

171. Kalra DK et al. (2002) Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in hibernating myocardium in human. *Circulation* 105: 1537–1540.
172. Laine P et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999;99: 361–369.
173. LiFeng Z et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003;108: 472–478.
174. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertension. *Cardiovascular Research*. 2000; 47:274.
- 175-Otto CH. Textbook of Clinical Echocardiography. Third edition, 2004. Elsevier-Saunders.
176. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical imaging in estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation*. 2000; 102: 1788.
177. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA. Unlocking the mysteries of diastolic function. *JACC*. 2008; 51:679.
178. Isaaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:897-9
179. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography, sixth edition, Lipincott Williams-Wilkins. 2005; 64-169, 437-486.
180. Wang M. Peak early diastolic mitral annulus velocity by Tissue Doppler imaging add an independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 820-826.

181. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Transthoracic Echocardiography: M-mode, Two-Dimensional and Three-Dimensional. The Echo Manual. Third edition, LWW, Wolters Kluwer, 2006; 109-120.
182. Leggio M, Sgorbini L, Pugliese M. Systo-diastolic ventricular function in patients with hypertension: an echocardiographic tissue doppler imaging evaluation study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007; 23:177–184
183. Shetty P, Kumanyika S, Ko GT. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a World Health Organization expert consultation, Geneva, 8-11 December, 2008.
184. Dean, J.D., et al., Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet*, 1991. 337(8739): p. 456-7.
185. Cavallo Perin, P., et al., Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance. *Eur J Clin Invest*, 2000. 30(6):p.481-6.
186. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproductibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulsewave velocity. *J Biomed Eng* 1993;15:221-8.
187. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennigs G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-5.
188. Cianflone, D., G.A. Lanza, and A. Maseri, Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. *Eur Heart J*, 1995.16 Suppl I:p.96-103.
189. Alroy, S., et al., Endothelial cell dysfunction in women with cardiac syndrome X and MTHFR C677T mutation. *Isr Med Assoc J*, 2007. 9(4): p. 321-5.
190. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, Rossetti E, Carlino M, Gerosa S, Et Al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-9.

191. Hüseyin Uğur Yazıcı, Nihat Şen, Yusuf Tavil, Fatma Hızal, Murat Turfan, Fatih Poyraz, Bülent Boyacı, Atiye Çengel. Left ventricular functions in patients with cardiac syndrome X: a tissue Doppler study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 467-72
192. Moreno R, Garcia-Fernandez MA, Moreno M, Puerta P, Bermejo J, Ortega A, et al. Regional diastolic function in microvascular angina studied by pulsed-wave Doppler tissue imaging. *Echocardiography* 1999; 16: 239-44.
193. Lanza and Crea, 2010 G.A. Lanza, F. Crea Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management *Circulation*, 121 (21) (2010 Jun 1), pp. 2317–2325
194. Arroyo-Espliguero and Kaski, 2006 R. Arroyo-Espliguero, J.C. Kaski Microvascular dysfunction in cardiac syndrome X: the role of inflammation *CMAJ*, 174 (13) (2006 Jun 20), p. 1833
195. Recio-Mayoral et al., 2013 A. Recio-Mayoral, O.E. Rimoldi, P.G. Camici, J.C. Kaski Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease *JACC Cardiovasc. Imaging*, 6 (6) (2013 Jun), pp. 660–667
196. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:1291537 doi: 10.1155/2016/1291537.
197. Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M, et al. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eat Weight Disord*. 2016;21(2):269-76.
198. Torres T, Bettencourt N, Mendonça D, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):270-7.
199. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem*. 2015;6(3):209-17.
200. Aksan G, İnci S, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med*. 2015;38(2):E53-62.
201. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Senevirtne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(6):416-29.