

**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
ANKARA**



**KARDİYAK SENDROM X'Lİ HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE  
GLOBAL SOL VENTRİKÜL PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Kardiyoloji Uzmanlık Tezi**

**Dr. Alparslan KILIÇ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Ebru AĞÜL ERCAN**

**Anabilim Dalı Başkanı  
Prof. Dr. Hasan Fehmi TÖRE**

**Ankara 2013**

Çalışmamıza; 03.04.2013 tarihinde, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Girişimsel Olmayan Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından, 11 sayılı karar ile Etik Kurul onayı verilmiştir.

<b>KABUL VE ONAY</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>II</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>VI</b>
<b>TABLolar</b>	<b>IX</b>
<b>ŞEKİLLER VE REAKSİYONLAR</b>	<b>X</b>

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1. KARDİYAK SENDROM X</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1. Prognoz</b>	<b>4</b>
<b>2.1.2. Fizyopatoloji</b>	<b>5</b>
<b>2.1.3. Ayırıcı Tanı</b>	<b>8</b>
<b>2.1.4. Tedavi</b>	<b>9</b>
<b>2.2. ENDOTEL</b>	<b>9</b>
<b>2.3. OKSİDATİF STRES</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1. Serbest radikaller</b>	<b>11</b>
<b>2.3.1.1. Reaktif oksijen türevleri (ROT)</b>	<b>12</b>
<b>2.3.1.1.1. Süperoksit radikali</b>	<b>12</b>
<b>2.3.1.1.2 Hidroksil radikali</b>	<b>13</b>
<b>2.3.1.1.3 Hidrojen peroksit</b>	<b>14</b>
<b>2.3.1.1.4 Hipoklorik asit</b>	<b>14</b>
<b>2.3.1.1.5 Singlet O<sub>2</sub></b>	<b>15</b>
<b>2.3.1.2. Başlıca serbest radikal üretim kaynakları</b>	<b>15</b>

2.3.1.3. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri	16
2.3.1.3.1. Serbest radikallerin lipitlere etkileri	17
2.3.1.3.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri	18
2.3.1.3.3. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri	19
2.3.1.3.4. Serbest radikallerin DNA'ya etkileri	19
2.3.2. Antioksidan savunma sistemleri	20
2.3.2.1. Doğal (endojen) antioksidanlar	22
2.3.2.1.1. Enzim yapısındaki antioksidanlar	22
2.3.2.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	22
2.3.2.1.1.2. Katalaz (CAT)	22
2.3.2.1.1.3. Glutatyon peroksidaz	23
2.3.2.1.1.4. Glutatyon redüktaz	23
2.3.2.1.2. Enzim olmayan endojen antioksidanlar	23
2.3.2.2. Ekzojen antioksidanlar	24
2.3.2.2.1. Vitamin C (askorbik asit)	24
2.3.2.2.2. Vitamin E ( $\alpha$ tokoferol)	24
2.3.2.2.3. $\beta$ Karoten (Vitamin A ön maddesi)	25
2.3.3. Total Antioksidan kapasite	25
3. MATERYAL VE METOT	27
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	48

<b>7. ÖZET</b>	<b>50</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>53</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>56</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>64</b>

## ÖNSÖZ

Öğrenciliğim ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve bana tıp etiğini öğreten, kendileri ile çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan Fehmi Töre, sayın Doç. Dr. Ebru AKGÜL ERCAN ve sayın Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Berkay EKİCİ, sayın Uzm. Dr. Utku KÜTÜK, sayın Uzm. Dr. Aslı TANINDI'ya, Uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım sayın Dr. Ziya APAYDIN, sayın Dr. Murat UĞURLU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal verilerinin çalışılmasında ve gerekli malzemelerin temininde yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ, sayın Dr. Sedat ÖZDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım

Tezimin hazırlanması sırasında ve 4 yıllık asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve güler yüzünü esirgemeyen bölüm sekreterimiz sayın Belgin MEKERECİ'ye de teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen, sevgileriyle hep yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında desteği, hoşgörüsü, espirileri ve sevgisiyle hep yanımda olan eşim Özlem BEYLER KILIÇ'a teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

**Dr. Alparslan KILIÇ**

## KISALTMALAR

<b>(HOCl)</b>	: Hipokloröz Asit
<b>(O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>)</b>	: Süperoksit Radikal Anyonu
<b>(OH•)</b>	: Hidroksil Radikali
<b>A.dur</b>	: A dalgası duration zamanı
<b>A.vel</b>	: A dalga velositesi
<b>ABTS</b>	: Azino-di etil benziltiyazoline sülfonate
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>AÖ</b>	: Aile Öyküsü
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CUPRAC</b>	: Cupric Reducing Antioxidant Capacity
<b>DCFH-DA</b>	: Diklorofloresin-diasetat
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DPPH</b>	: 1,1-difenil 2-piknil hidrozil
<b>DTS</b>	: Duke Treadmill skoru
<b>E.DEC</b>	: E dalgası deselerasyon süresi
<b>E.VEL</b>	: E dalga velositesi
<b>EDD</b>	: Sol ventrikül end diyastolik diameter
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>ESS</b>	: Sol ventrikül end sistolik diameter
<b>ET</b>	: Ejeksiyon süresi
<b>FRAP</b>	: Ferric Reducing Antioxidant Power
<b>FS</b>	: Fraksiyonel kısalma
<b>Gsh PEROKSİDAZ</b>	: Glutatyon peroksidaz
<b>Gsh REDÜKTAZ</b>	: Glutatyon redüktaz
<b>GSH</b>	: İndirgenmiş glutatyon
<b>GSH-Px</b>	: Glutatyon Peroksidaz
<b>GSSG</b>	: Okside glutatyon
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HRRI</b>	: Heart rate recovery index
<b>hsCRP</b>	: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>HX-FE<sup>3</sup></b>	: Metmyoglobilin
<b>ICT</b>	: İzovolumetrik kasılma zamanı
<b>IVRT</b>	: İzovolumetrik gevşeme zamanı
<b>IVS</b>	: İnterventriküler septum
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KSX</b>	: Kardiyak sendrom X
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LMAA<sub>M</sub></b>	: Lateral mitral anulusten doku Doppler ile ölçülen A <sub>M</sub> dalgası
<b>LMAE<sub>M</sub></b>	: Lateral mitral anulusten doku Doppler ile ölçülen E <sub>M</sub> dalgası
<b>LMAS<sub>M</sub></b>	: Lateral mitral anulusten doku Doppler ile ölçülen S <sub>M</sub> dalgası
<b>LVK</b>	: Sol ventrikül kitlesi
<b>LVKİ</b>	: Sol ventrikül kitle indeksi
<b>MAPSE</b>	: Mitral Annular Plane Systolic Excursion
<b>MPI</b>	: Miyokard Performans İndeksi
<b>MPS</b>	: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volüm
<b>NADH</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>NADPH</b>	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
<b>ORAC</b>	: Oxygen Radical Absorbance Capacity
<b>PET</b>	: Pozitron Elektron Tomografi
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PW</b>	: Posterior duvar
<b>R.ET</b>	: Sağ ventrikül serbest duvarından Doppler ile ölçülen ET
<b>R.ICT</b>	: Sağ ventrikül serbest duvarından Doppler ile ölçülen ICT
<b>R.IVRT</b>	: Sağ ventrikül serbest duvarından Doppler ile ölçülen IVRT
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri



<b>RV<sub>M</sub></b>	: Sağ ventrikül serbest duvarından doku Doppler ile ölçülen A <sub>M</sub> dalgası
<b>RVEDA</b>	: Sağ ventrikül end diyastolik area
<b>RVE<sub>M</sub></b>	: Sağ ventrikül serbest duvarından doku Doppler ile ölçülen E <sub>M</sub> dalgası
<b>RVESA</b>	: Sağ ventrikül end sistolik area
<b>RVS<sub>M</sub></b>	: Sağ ventrikül serbest duvarından doku Doppler ile ölçülen S <sub>M</sub> dalgası
<b>S.ET</b>	: Septumdan doku Doppler ile ölçülen ET
<b>S.ICT</b>	: Septumdan doku Doppler ile ölçülen ICT
<b>S.IVRT</b>	: Septumdan doku Doppler ile ölçülen IVRT
<b>SMAA<sub>M</sub></b>	: Septal mitral anulusten doku Doppler ile ölçülen A <sub>M</sub> dalgası
<b>SMAE<sub>M</sub></b>	: Septal mitral anulusten doku Doppler ile ölçülen E <sub>M</sub> dalgası
<b>SMAS<sub>M</sub></b>	: Septal mitral anulusten doku Doppler ile ölçülen S <sub>M</sub> dalgası
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SPECT</b>	: Single Photon Emission Computerized Tomography
<b>TAK</b>	: Total Antioksidan Kapasite
<b>TAPSE</b>	: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
<b>TEAC</b>	: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
<b>TOSC</b>	: Total Oxyradical Scavenging Capacity
<b>TRAP</b>	: Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter
<b>ÜA</b>	: Ürik asit
<b>VKI</b>	: Vücut kitle indeksi

## TABLÖLAR

<b>Tablo I</b>	: Endotelden salınan mediyatörler
<b>Tablo II</b>	: Oksijen türevi bileşikler
<b>Tablo III</b>	: Hücrelerdeki serbest radikal kaynakları
<b>Tablo IV</b>	: Artmış reaktif oksijen türevlerinin vücuttaki zararlı etkileri
<b>Tablo V</b>	: Antioksidanların etki mekanizmaları
<b>Tablo VI</b>	: Antioksidanların sınıflandırılması
<b>Tablo VII</b>	: Bazı önemli antioksidanlar
<b>Tablo VIII</b>	: Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri
<b>Tablo IX</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının efor testlerinin karşılaştırılması
<b>Tablo X</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografi ile karşılaştırılması
<b>Tablo XI</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının Doppler ekokardiyografi verilerinin karşılaştırılması
<b>Tablo XII</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül serbest duvarından bakılan doku Doppler ekokardiyografi sonuçlarının karşılaştırılması
<b>Tablo XIII</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının septal mitral anülüs ve lateral mitral anülüsten bakılan doku Doppler ekokardiyografi sonuçlarının karşılaştırılması
<b>Tablo XIV</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar verilerinin karşılaştırılması
<b>Tablo XV</b>	: Hasta ve kontrol gruplarının total antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması
<b>Tablo XVI</b>	: Parametreler arası lojistik regresyon analizi sonuçları
<b>Tablo XVII</b>	: Parametrelere uygulanan ROC analizinin sonuçları

## ŞEKİLLER

- Şekil 1** : Endotelden salınan mediyatörler  
**Şekil 2** : Serbest radikal atağına karşı antioksidan savunmalar  
**Şekil 3** : Miyokard performans indeksinin hesaplanması  
**Şekil 4** : DUKE skoru için uygulanan ROC analizi

## REAKSİYONLAR

- Reaksiyon 1** : Moleküler oksijenden süperoksit oluşumu  
**Reaksiyon 2** : Haber-weis reaksiyonu  
**Reaksiyon 3** : Dismutasyon reaksiyonu  
**Reaksiyon 4** : Fenton reaksiyonu  
**Reaksiyon 5** : Sudan hidroksil radikali oluşumu  
**Reaksiyon 6** : Hipoklorik asit oluşumu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran ve koroner anjiyografi yapılan hasta grubunun % 10-30 unda koroner anjiyografi normal tespit edilmekte ve epikardiyal arterlerde vazospazm tespit edilememektedir<sup>1</sup>. Bu hasta grubu ilk kez 1967 yılında tanımlanmıştır<sup>1, 2</sup>. Angina veya angina benzeri göğüs ağrısı, efor testi sırasında iskemik EKG değişikliklerinin olup, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi, SPECT veya PET görüntülemesinde bölgesel miyokardiyal perfüzyon defektleri saptanan fakat koroner anjiyografileri normal bulunan hastalar kardiyak sendrom X (KSX) olarak adlandırılmaktadır.

Birçok araştırmadan çıkan ortak sonuç, Kardiyak Sendrom X'li hastaların prognozlarının iyi olduğu yönündedir<sup>3</sup>. Ancak KSX'li bu hastalara sık tekrarlayan, önemli göğüs ağrısı olması nedeni ile ilerleyen yıllarda tekrar koroner anjiyografi yapılabilmektedir. Bu durum KSX'li hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkilemektedir.

KSX patogenizi hakkında birçok araştırma yapılmasına rağmen etyoloji net olarak aydınlatılamamıştır. KSX'li hastalarda geçici miyokardiyal iskemi oluşum mekanizmasında  $\alpha$  reseptörlerinin aracılık ettiği<sup>4</sup>, koroner mikrovasküler disfonksiyon, kardiyak ağrının anormal algılanması<sup>5</sup>, membran NA-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde vazokonstriktör cevabın artması, endotelin ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör otokoitlerin daha fazla salınması, anormal nöral uyarı, kardiyak sempatik disfonksiyon gibi bir çok hipotez geliştirilmiştir<sup>5, 6</sup>. Bazı KSX'li hastalarda bildirilen endotelial disfonksiyon ve endotelial hücre aktivasyonu; hücrel adezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler ve arteriyel duvarda değişiklikleri indükleyen konstriktör maddelerin salınımında rol oynayabilir, bu da mikrovasküler disfonksiyonla sonuçlanır. KSX'li hastalarda daha yüksek ICAM-1, vazokonstriktör ET-1 ve inflamatuvar belirteç hs-CRP seviyeleri tespit edilmiştir.

KSX patogenezinde; organizmada sürekli oluşan oksidan maddeler ve bunlara karşı savunma mekanizması olan antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulduğu durum, yani oksidatif stresin rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur<sup>7-9</sup>. Plazmada bulunan antioksidanlar etkileşim halindedirler. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturmaktadırlar. Total antioksidan kapasitenin ölçülmesi, antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir.

Biz bu çalışmada KSX'li hastalarda total antioksidan kapasite ve ekokardiyografide global sol ventrikül performansını değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde KSX'li hastalar üzerinde yapılmış, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının beraber değerlendirildiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KSX'li hasta grubu ile atipik anginası olan ve efor testi negatif tespit edilen kontrol grubuna konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi yapıldı. Sonuç olarak KSX'li hasta grubunda sistolik ve diyastolik fonksiyonları beraber değerlendiren Tei indeksi ile total antioksidan kapasite arasında korelasyon varlığını ve tanıda Tei indeksinin önemini ortaya koymayı amaçladık. KSX'li hastalarda tanıda TEİ indeksinin diagnostik değerini araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KARDİYAK SENDROM X

Kardiyak Sendrom X, ilk kez 1967 yılında Likof ve ark<sup>1,2</sup> ile Kemp ve ark.<sup>1,10</sup> tarafından tanımlanmıştır. Göğüs ağrısı ve egzersize elektrokardiyografik yanıtları iskemik olup koroner anjiyografisinde normal koroner arterler tespit edilen hasta serileri bildirmişlerdir. Bu hasta grubundaki göğüs ağrısının etyolojisinin net olmaması nedeni ile 1973 yılında Kemp hastalığı: 'Sendrom X' olarak tanımlamıştır<sup>11</sup>.

Göğüs ağrısı yaşam kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunu olmasına rağmen; klinik olarak koroner arter hastalığı düşünülüp, koroner anjiyografi yapılan hasta grubunun % 10-30'unda koroner arterler normal tespit edilmekte ve epikardiyal arterlerde vazospazm tespit edilmemektedir<sup>1</sup>.

Kardiyak Sendrom X, sıklıkla erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda görülen tıkaçıcı koroner arter hastalığının aksine, daha çok premenopozal kadınlarda görülür. Kardiyak Sendrom X'li hastaların yarısından azı tipik angina pektoris sahibi, çoğu atipik göğüs ağrısının çeşitli formlarını taşır. Çoğu özellik sıklıkla atipik olsa da, göğüs ağrısı zaman zaman ciddi ve kısıtlayıcı olabilir. Bu durum sağkalım açısından iyi huylu olabilir ancak hayat kalitesi ve sağlık kaynaklarının kullanımını üzerine belirgin miktarda ters etkilere sahiptir<sup>12</sup>.

Sendrom X grubu içersine giren hastaların genellikle kabul edilen özellikleri şöyle sıralanabilir:

1. Angina veya angina benzeri göğüs ağrısı olması
2. Efor testi esnasında iskemik EKG değişikliklerinin olması

3. Koroner anjiyografide normal koroner arterler tespit edilmesi
4. Başka kardiyak hastalığının olmaması (Hipertrofik veya Dilate KMP gibi)
5. Başka sistemik hastalığının olmaması (örneğin: Diabet, Hipertansiyon) <sup>5</sup>.

### **2.1.1. Prognoz**

Birçok araştırmadan çıkan ortak sonuç, Kardiyak Sendrom X'li hastaların prognozlarının iyi olduğu yönündedir<sup>3</sup>.

Kemp ve ark. tarafından yapılan Kardiyak Sendrom X hastalarında 7 yıllık survey çalışması olan Cass Registry de ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve üzerinde olan hastalarda 7 yıllık sağkalım normal anjiyogramı olanlarda % 96, anjiyografide hafif hastalık tespit edilenlerde (% 50 ≤ luminal daralma tespit edilenlerde) % 92 bulunmuştur. Böyle hastalarda, egzersize iskemik yanıt artmış mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle, anginal göğüs ağrısı ve normal koroner Anjiyogramları olan hastalarda uzun dönem sağ kalım genel popülasyondan farklı değildir<sup>12, 13</sup>. Buna karşın, semptomlar inatçıdır ve çoğu hasta tekrar kateterizasyona ve hastane yatışına yol açan göğüs ağrısı yaşamaya devam eder<sup>14</sup>.

2012 yılında yapılan ve 85 çalışmayı içeren bir metaanalizde KSX'li hastalarda uzun dönem prognoz araştırılmış ve 5 yılın sonunda majör kardiyak olay yaşama yüzdesi % 1,5, vasküler olay yaşama yüzdesi % 4,8 olarak tespit edilmiştir. 14 çalışmada % 55 hastada angina nüks etmiştir. Yüksek nüks oranı nedeni ile hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği ortaya konmuştur<sup>3</sup>.

### 2.1.2. Fizyopatoloji

Koroner anjiyografide sadece büyük epikardiyal ve gözle net olarak görülebilen arterlerin durumunu belirlemek mümkündür. Aslında bir lümenografi olan bu tetkik küçük ve mikro seviyedeki koroner arterler hakkında net fikir vermez. Kardiyak Sendrom X tanısı konan hastalar homojen bir gruba dahil değildirler ve bu hastaların angina nedenleri ve anginanın fizyopatolojisi net açıklanamamıştır<sup>15</sup>. Kardiyak Sendrom X fizyopatolojisi ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır.

Hayvan deneylerinden elde edilen verilere göre küçük arteriollerdeki vazokonstriksiyonda  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoreseptörler aracılık eder. Canon ve ark. yaptığı bir çalışmada Kardiyak Sendrom X'li hastalarda geçici miyokardiyal iskemi oluşum mekanizmasında  $\alpha$  reseptörleri aracılık etmektedir<sup>4</sup>. Galassi ve ark. yaptığı bir çalışmada ise geçici iskemik epizodlarda  $\alpha$  adrenerejik uyarının rolü olmadığı tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Çalışmada ayrıca clonidine, prazosin ve phenylephrine de kullanılmıştır. Phenylephrinin iskemi epizodları ile ilişkisi gösterilememiştir<sup>4</sup>.

KSX'li hastalarda '*atrial pacing*' yapıldığında angina ve miyokard iskemisi belirginleşmekte, bu hastalara ergonovin verildiğinde angina ve iskemi daha da artmaktadır. Bu hastalarda yetersiz vazodilatör yanıt, küçük dirençli damarlarda iskemi ve anginadan sorumludur<sup>4, 15, 16</sup>. Bu hastalarda koroner vazodilatör olan dipirimidol de angina ve iskemiyi başlatabilmektedir<sup>4</sup>. Bu bulgulara göre, vazokonstriktör uyarıya karşı, koroner mikrosirkülasyonda anormal tonus ve hassasiyetin varlığı, kan akımının transmural redistribisyonu (intramiyokardiyal çalma fenomeni) oluşabilmekte ve subendokardiyal iskemiyeye sebep olabilmektedir<sup>4, 15, 17</sup>. Maseri ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KSX, geniş epikardiyel arterler ve arterioller arasındaki prearteriollerdeki (100-500 mikron çapında) mikrovasküler disfonksiyon olarak tanımlanmıştır. Mikrovasküler disfonksiyon sonucu prearteriollerde vazodilatasyon kusuru ve uygunsuz vazokonstriksiyon, küçük miyokardiyal alanlarda iskemiyeye yol açmaktadır. Sağlam miyokard bölgesinde ise iskemiyeye karşı kompensatuvar olarak kontraktilitede artış meydana gelmektedir. Böylece hastalarda bölgesel kontraktilite kusurları oluşmaktadır<sup>18</sup>. Anormal endotel



aracılı vazoreaktivite SPECT ya da PET görüntülemesinde bölgesel miyokardiyal perfüzyon defektleri ile ilişkilendirilmiştir. KSX'li hastaların ön kol damarlarında bozulmuş vazodilatör rezerv ve hava yolu aşırı duyarlılığı olduğu bildirilmiştir. Bu da sistemik arterlerin düz kaslarının ve diğer organlarında koroner dolaşıma ek olarak etkilenebildiğini göstermektedir<sup>12</sup>.

KSX'li hastalarda angina ve elektrokardiyogramdaki iskemik değişikliklere rağmen koroner sinüs oksijen saturasyonu düşmemektedir. Bu durum KSX'li hastalarda azalmış koroner kan akımının patojizyolojide yeri olmadığını düşündürmektedir. Koroner kan akımının endokardiyal-epikardiyal dağılımındaki değişiklikler ve miyokard hücreindeki patolojik anormallikler KSX etyolojisinde rol oynuyor olabilir<sup>16</sup>.

KSX oluşumunda bir diğer mekanizma da hücre dışı ya da extrasellüler alanda potasyum birikmesi olabilir. Extrasellüler alanda biriken potasyum, aksiyon potansiyelinde değişikliklere neden olarak ağrı duyusunun artmasına ve göğüs ağrısına neden olmaktadır. Kardiyak dokularda potasyum birikmesi, miyokarda hipertrofi, fibrozis gibi küçük anatomik değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler nedeni ile koroner arterler normal olduğu halde egzersiz esnasında iskemik bulgular ortaya çıkmaktadır<sup>16</sup>.

KSX oluşumunda hematolojik mekanizmalar da öne sürülmüştür. Bunlardan en dikkat çeken KSX'li hastalarda trombosit agregasyonunda artışın olmasıdır. Kanın akışkanlığındaki azalma istirahat sırasında arteriyel vazodilatasyona neden olmaktadır. Bundan dolayı koroner vazodilatasyon kapasitesi azalır. KSX'li hastalarda koroner vazodilatasyon ve kanın akışkanlığı arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı değişiklik bulunamamıştır<sup>17</sup>.

KSX iki majör anomali ile karakterizedir. Bunlar koroner mikrovasküler disfonksiyon ve kardiyak ağrının anormal algılanmasıdır<sup>5</sup>.

KSX'deki mikrovasküler disfonksiyonun birçok nedeni olabilir.

1. Fibröz ve medial hipertrofi gibi yapısal bozukluklar

2. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda KSX'li hastalarda dipirimidol, adenozine, papaverin, ergonovin kullanılarak endotelden bağımsız koroner mikrovasküler dilatasyonun azaldığı gösterilmiştir.

3. Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozukluk

4. Membran NA-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde vazokonstriktör cevabın artması

5. Endotelin ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör otokoitlerin daha fazla salınması

6. Anormal nöral uyarı

7. Kardiyak sempatik disfonksiyon<sup>5,6</sup>.

Bazı KSX'li hastalarda bildirilen endotelyal disfonksiyon ve endotelyal hücre aktivasyonu, hücrel adezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler ve arteriyel duvarda değişiklikleri indükleyen konstrüktör maddeler salınımında rol oynayabilir buda mikrovasküler disfonksiyonla sonuçlanır. KSX'li hastalarda daha yüksek seviyelerde ICAM-1, vazokonstriktör ET-1 ve inflamatuvar belirteç hs-CRP tespit edilmiştir. Dahası hs-CRP seviyeleri semptom ciddiyeti ve iskemik EKG değişikliği yükü ile korele bulunmuştur<sup>12,19</sup>.

KSX'deki bir diğer majör anomali kardiyak ağrının anormal algılanmasıdır. Bu durumu açıklayacak birçok hipotez sunulmuştur. Bazı hastalarda sempatik baskınlıkla sempatovagal dengesizlik öne sürülmüştür. Kardiyak kateterizasyon anında KSX'li bazı hastalarda direkt sağ atrial uyarım ve salin infüzyonu ile tipik göğüs ağrısı oluşabilmektedir<sup>12, 20</sup>. İstirahat ve göğüs ağrısı sırasında bölgesel serebral kan akımı ölçümleri KSX ve KAH olan hastaların afferent uyarıları farklı şekilde işlediklerini düşündürmektedir<sup>12,21</sup>.

Prearteriollerde uygunsuz kontraksiyon sonucu miyokarttan kompensatuvar olarak adenozin salınımı ile yeterli kan akımı elde edilmeye çalışılır. Adenozin kardiyak A1 ağrı reseptörüne etki ederek göğüs ağrısı, miyokardiyal fibriler yapıdaki A1 reseptör sitümülasyonu aracılığı ile ST segment değişiklikleri ve çalma

mekanizması nedeniyle subendokardiyal iskemiye yol açabilir<sup>5, 6</sup>. Young ve ark. yaptığı bir çalışmada KSX'li hastalarda total antioksidan kapasitenin azaldığı, CRP ve monosit kemotaktik protein-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür<sup>22</sup>.

### 2.1.3. Ayırıcı Tanı

Sendrom X grubu içersine giren hastaların genellikle kabul edilen özellikleri şöyle sıralanabilir:

Angina veya angina benzeri göğüs ağrısı olması

1. Efor testi esnasında iskemik EKG değişikliklerinin olması
2. Bu hastalarda günlük yaşamlarında, 24 saatlik holter monitorizasyonunda geçici ST segment çökmesi ve angina oluşması saptanmıştır<sup>15, 23</sup>.
3. Koroner anjiyografide normal koroner arterler tespit edilmesi
4. Başka kardiyak hastalığının olmaması (Hipertrofik veya dilate KMP gibi)
5. Başka sistemik hastalığının olmaması (örneğin: Diyabet, hipertansiyon)<sup>5</sup>.
6. Kardiyak fonksiyonlar istirahatte normaldir. Egzersiz sırasında kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonları genellikle bozulmaktadır. Sol ventrikül dolum hızı ve end-diastolik basıncı anormal bulunmaktadır<sup>15, 16, 23, 24</sup>.
7. 'Atrial pacing' ve koroner sinüste laktat çalışmaları ile miyokardiyal iskemi saptanmıştır. Bu hastalarda iskemi egzersizin oluşturduğu gösterilmiştir<sup>4, 15, 17</sup>.
8. Prognoz genellikle iyidir<sup>5</sup>.

KSX tanısında efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, kardiyak manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografi, dobutamin stres ekokardiyografi gibi ileri tahliller kullanılmaktadır. Bu tahlillerde iskemi saptanıp, koroner anjiyografide (KAG) normal koroner arterler saptanması KSX tanısına yaklaştırmaktadır.

Ayrıca KSX’i vazospastik anginadan ayırt etmek için çeşitli provakasyon testleri uygulanmaktadır. Bunlar, ergonovin provakasyon testi, hiperventilasyon testi ve asetil kolin provakasyon testidir.

#### **2.1.4. Tedavi**

Göğüs ağrısı olup normal koroner arterler tespit edilen KSX’ li hastalarda prognoz iyidir<sup>3</sup>. Ancak sık sık meydana gelen göğüs ağrısı hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır<sup>12</sup>. Yaşam kalitesini artırmak ve göğüs ağrısını azaltmak için tedavi önerilmektedir. KSX’deki göğüs ağrısının etyolojisinde birçok mekanizma yatmaktadır ve standart bir tedavisi bulunmamaktadır. KSX tedavisindeki asıl amaç semptomların düzeltilip, yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu yüzden tedavinin ilk basamağını antiiskemik ilaçlar oluşturmaktadır. Bu amaçla  $\beta$  blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaktadır. Alternatif tedavi olarak: ksantin deriveleri (aminofilin), östrojen, ACE inhibitörleri, statinler ve visseral ağrı inhibitörleri (imipramin) kullanılmaktadır<sup>12</sup>.

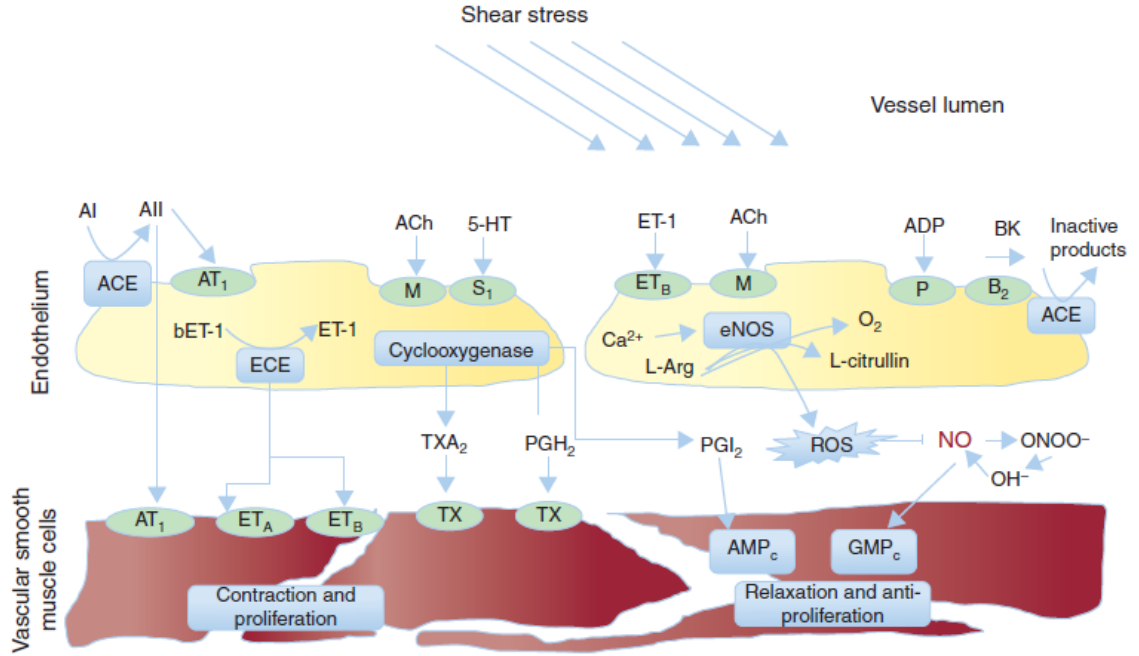
#### **2.2. ENDOTEL**

Endotel dokusu vasküler hemostazın devam ettirilmesinde otokrin ve parakrin fonksiyon göstererek hayati bir rol oynamaktadır<sup>25</sup>. Endotel dokusunun fonksiyonları çok çeşitlidir; trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adhezyonunun regülasyonu endotelin bu çeşitli fonksiyonları arasındadır<sup>26</sup>.

Endotel hücresinden vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyondan sorumlu çeşitli mediyatörler salınmaktadır.

**Tablo I:** Endotelden Salınan Mediyatörler.

Vazokonstriktör mediyatörler	Vazodilatör Mediyatörler
Endotelin-1 (ET-1)	Nitrik oksit (NO)
Anjiotensin 2	Adenozin
Platelet aktive edici faktör (PAF)	Prostosiklin (PGI <sub>2</sub> )
Endotel kökenli konstriktör faktör (EKKF)	Endotel kaynaklı relaksan faktör (EKRF)
	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF)



**Şekil 1:** Endotelden Salınan Mediyatörler. Endotel Hücresinden hem Vazodilatasyon hem de Vazokonstriksiyon Yapan Mediyatörler Salınır<sup>27</sup>.

### 2.3. OKSİDATİF STRES

Yüksek aktiviteye sahip bileşikler olan serbest radikaller, yaşamsal faaliyetler sırasında veya solunum, enzimatik reaksiyonlar, otooksidasyon reaksiyonları gibi endojen kaynaklar ile sigara dumanı, hava kirliliği, UV ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiyotikler gibi çeşitli çevresel kaynakların etkisiyle meydana gelebilmektedirler<sup>28</sup>.

Oksidatif stres, organizmadaki pro-oksidan ve anti-oksidan dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır<sup>29, 30</sup>. Prooksidan ürünlerin artıp, antioksidan ürünlerin azaldığı ve prooksidan ürünlerin elimine edilemediği oksidatif stres durumu birçok kronik hastalığın temelini oluşturmaktadır.

Serbest radikaller yarı ömürleri oldukça kısa olan reaktif moleküllerdir. Dış atomik orbitallerinde bulunan eşlenmemiş elektronları hücrede bulunan lipitler, proteinler, karbonhidrat ve diğer moleküller ile etkileşime girerek oksidatif hasara yol açarlar. Oluşan bu hasar ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar, nörodejenerasyon (Alzheimer, Parkinson), immünolojik bozukluklar, yaşlanma, kanser gibi kronik hastalıkların görülmesinde önemli yer tutar. Young ve ark. yaptığı bir çalışmada KSX'li hasta grubunda total antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir<sup>22</sup>.

#### 2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren molekül veya molekül gruplarıdır. Son derece reaktif bir yapıya sahip olan serbest radikaller, eşlenmemiş elektronlarını eşlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girerek daha kararlı yapıları oluştururlar<sup>31</sup>.

### 2.3.1.1. Reaktif Oksijen Türevleri (ROT)

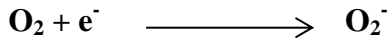
Serbest radikaller eşleşmemiş elektronu nedeni ile çok kararsız bir yapıya sahiptirler ve ortamdan çok çabuk kaybolurlar. Serbest radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) veya bir başka molekülden elektron alarak (oksidasyon) daha kararlı bir yapı oluşturmaya çalışırlar. Bu özellikleri ile oksijen molekülleri radikal ve nonradikal olarak ikiye ayrılırlar.

**Tablo II:** Oksijen Türevi Bileşikler

Nonradikal (radikal olmayan)	Radikaller
Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )	Hidroksil ( $HO^\cdot$ )
Ozon ( $O_3$ )	Alkoksil ( $RO^\cdot$ )
Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )	Peroksil ( $ROO^\cdot$ )
Hipoklorid ( $HOCl$ )	Superoksit ( $O_2^\cdot$ )
Lipid hidroperoksit ( $LOOH$ )	Nitrik oksit ( $NO^\cdot$ )
Peroksinitrit ( $ONOO^\cdot$ )	Azot dioksit ( $NO_2^\cdot$ )

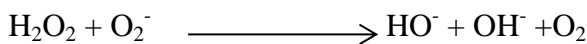
#### 2.3.1.1.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^\cdot$ )

Süperoksit radikali ( $O_2^\cdot$ ) tüm aerobik solunum yapan hücrelerde moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile oluşur. (Reaksiyon1)



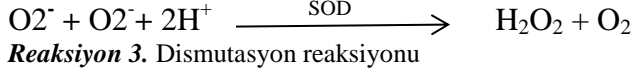
**Reaksiyon 1.** Moleküler oksijenden süperoksit oluşumu

Süperoksit radikali zayıf oksidan özellikte olup tek başına hücre hasarına yol açamaz. Ancak bir dizi reaksiyon ile hücre hasarına neden olabilir. Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda  $O_2$  ve  $H_2O_2$  demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan  $HO^\cdot$  radikallerini oluşturmaktadır.



**Reaksiyon 2.** Haber-Weiss reaksiyonu

Oluşan bu OH<sup>-</sup> radikali oldukça reaktif olup DNA hasarı meydana getirebilmektedir. Bunun dışında süperoksit radikalinden süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği dismutasyon reaksiyonu ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> üretilir.

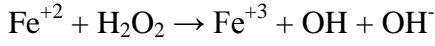


### 2.3.1.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO<sup>-</sup>)

Hidroksil radikali insan vücudunda bulunan en güçlü serbest radikaldir. Serbest radikallerin çoğu hidroksil iyonuna dönüşerek oksidatif stres oluşturmaktadır. Başlıca 3 şekilde oluşmaktadır.

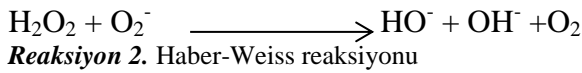
#### 1. Fenton reaksiyonu:

Hidrojen peroksitin Fe<sup>+2</sup> ve Cu<sup>+2</sup> ile reaksiyona girmesi sonucunda OH<sup>-</sup> iyonu meydana gelmektedir.



*Reaksiyon 4.* Fenton reaksiyonu

#### 2. Haber-Weiss reaksiyonu



3. Diğer bir yol ise suyun yüksek enerjili radyasyona maruz kalması sonucu hidrojen ve oksijen molekülü arasında kovalent bağ oluşması sonucu OH<sup>-</sup> radikali meydana gelir.



*Reaksiyon 5.* Sudan hidroksil radikali oluşumu

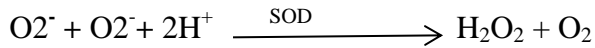
OH<sup>-</sup> radikalleri organizmada lipit, protein ve nükleik asitlerle reaksiyona girebilmektedir. DNA ve RNA da kırıklar oluşturarak mutajenik etki gösterirler.



Lipit peroksidasyonuna neden olur. OH<sup>-</sup> radikali hücre membranında bulunan fosfolipitler ile reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikaller reaktiftir ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır; böylece OH<sup>-</sup> radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipidhidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipit hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler<sup>32,33</sup>.

### 2.3.1.1.3. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yapısında eşleşmemiş elektron içermediğinden aslında serbest radikal değildir. Ancak en güçlü serbest radikal olan hidroksil (OH<sup>-</sup>) radikali oluşumunda rol aldığından dolayı önem taşımaktadır. Hücre içerisinde hidrojen peroksitin başlıca kaynağı süperoksitin dismutasyonudur. Bu reaksiyon spontan olarak yada süperoksit dismutaz tarafından katalizlenir.

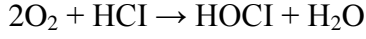


*Reaksiyon 3.* Dismutasyon reaksiyonu

OH<sup>-</sup> iyonu oluşmasına neden olduğundan dolayı oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin derhal uzaklaştırılması gereklidir. Bu da antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz enzimleri aracılığı ile gerçekleşmektedir.

### 2.3.1.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Polimorfonüveli lökositler tarafından salınan bakterisidal bir ajandır. Serbest oksijen radikali olmadığı halde reaktif oksijen molekülleri içersinde yer alır. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O<sub>2</sub><sup>-</sup> i oluştururlar ve daha sonra dismutasyonla oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonuyla birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.



*Reaksiyon6.* Hipoklorik asit oluşumu

### 2.3.1.1.5. Singlet $\text{O}_2$ ( $\text{O}_2^{\uparrow\downarrow}$ )

Eşleşmemiş elektron içermediğinden serbest oksijen radikali değildir. Ancak reaktif oksijen molekülleri içerisinde yer alır. Singlet  $\text{O}_2$ , oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi, süperoksit radikalının dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir<sup>34</sup>.

### 2.3.1.2. Başlıca serbest radikal üretim kaynakları

Serbest radikaller vücutta endojen ve ekzojen olarak oluşabilmektedir<sup>35</sup>. Serbest radikaller organizmada genelde oksijenin kullanıldığı elektron transport sisteminde oluşmaktadır. Bunun dışında siklooksijenaz yolu, lipooksijenaz yolu, bakterilere karşı savunma sistemi olan endotel, nötrofil, monosit ve makrofaj gibi fagositik hücrelerde de oluşabilmektedir. Serbest radikallerin en önemli ekzojen kaynağı ise güneş ışığı ve sigaradır. Oluşan serbest radikaller oldukça reaktif olduklarından dolayı hücre, hücre organelleri ve hücre dışı sıvıda bol miktarda bulunmaktadır. Tablo III'de hücrede endojen ve ekzojen yollar ile oluşan serbest radikallerin kaynakları görülmektedir.

**Tablo III: Hücrelerde Serbest Radikal Kaynakları** <sup>33</sup>.

<b>EKSOJEN KAYNAKLAR</b>	<b>ENDOJEN KAYNAKLAR</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Redoks siklus bileşikleri (ör, doksorubisin)</li><li>▪ İlaç oksidasyonları (ör, parasetamol)</li><li>▪ Sigara</li><li>▪ Güneş ışığı</li><li>▪ Isı şoku</li><li>▪ Okside glutasyon</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mitokondriyal elektron transport zinciri</li><li>▪ Mikrozomal elektron transport zinciri</li><li>▪ Oksidan enzimler</li><li>▪ Ksantin oksidaz</li><li>▪ İndolamin dioksijenaz</li><li>▪ Galaktoz oksidaz</li><li>▪ Siklooksijenaz</li><li>▪ Lipoksijenaz</li><li>▪ Monoamin oksidaz</li><li>▪ Fagositik hücreler</li><li>▪ Nötrofiller</li><li>▪ Monositler ve makrofajlar</li><li>▪ Eozinofiller</li><li>▪ Endotelial hücreler</li><li>▪ Otooksidasyon reaksiyonları (ör, Fe+2)</li></ul>

### **2.3.1.3. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

Serbest radikaller organizmadaki hemen hemen tüm reaksiyonlarda oluşmaktadır. Yüksek konsantrasyonlardaki ROT'un proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi hücre yapıları üzerine zararlı etkileri olabilir<sup>36</sup>. Tablo IV'de artmış reaktif oksijen türevi bileşiklerin vücuttaki zararlı etkileri görülmektedir.

**Tablo IV:** Artmış Reaktif Oksijen Türlerinin Vücuttaki Zararlı Etkileri

<b>Artmış reaktif oksijen türlerinin vücuttaki zararlı etkileri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre mebranın en önemli bileşeni olan lipid ve proteinlerin yapısını bozmak</li><li>• Mitokondri içersinde gerçekleşen aerobik solunumu bozmak</li><li>• DNA'da zincir kırıklarına yol açarak mutajenik etki göstermek</li><li>• Hücre içersindeki yararlı enzimleri etkisiz hale getirmek</li><li>• Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksijenaz, siklooksijenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksijenaz, triptofan dioksijenaz ve galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive etmek</li><li>• Trombositlerin agregasyonunu artırmak</li><li>• Extraselüler matriksteki kollogen doku bileşenlerini yıkmak</li></ul>

#### **2.3.1.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri**

Biyomoleküller arasında serbest radikallerin etkilerine en hassas olan moleküller lipitlerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksitler, alkoller, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi peroksidasyon ürünlerini oluşturmaktadırlar<sup>37</sup>.

Bu reaksiyon doymamış yağ asitinde bulunan hidrojen atomunun serbest radikal tarafından uzaklaştırılması ile başlar. Serbest kalan hidrojen molekülü süperoksit anyonu ile birleşerek hidroksil iyonunu oluşturur. Benzer şekilde hidrojen peroksit de hidroksil iyonuna dönüşmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyonun hidroksil iyonu tarafından başlatıldığı düşünülmektedir.

Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikali oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir

hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve serbest yağ asitinden yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder<sup>38</sup>. Bir çok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti RO<sup>-</sup> ve OH<sup>-</sup> verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonlarını başlatacak olan R<sup>-</sup> radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur<sup>38</sup>.

Memran lipitlerinin peroksidasyonu sonucunda membranın kimyasal ve fiziksel komponentlerinde değişiklik olmakta ve iyon geçirgenliği bozulmaktadır. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, stein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler<sup>38</sup>.

### **2.3.1.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Serbest radikaller protein molekülleri içersindeki sülfidril ve amino grupları ile etkileşmektedir. Bundan dolayı serbest radikallerin proteinlere etkisi, proteinin aminoasit içeriği ve aminoasitlerin dizilişine göre değişmektedir. Serbest radikaller ile etkileşim sonucunda proteinlerde; aminoasit modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu, proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar meydana gelir<sup>39</sup>. Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas aminoasitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler<sup>40</sup>. İmmunglobulin (Ig) ve albümin gibi yapısında bol miktarda disülfid bağı içeren proteinlerin serbest radikaller ile etkileşimi sonucunda tersiyer yapıları bozulmakta ve normal fonksiyonlarını görememektedirler.

Hemoglobinin yapısal proteini olan HEM proteini de serbest radikaller ile etkileşime girmekte ve methemoglobin oluşmaktadır.

Makrofajlar tarafından myeloperoksidasyon reaksiyonu ile oluşturulan ve bakterisidal etkinliği olduğu bilinen HOCl'nun da proteinleri yıkıcı etkisi olduğu bilinmektedir.

#### **2.3.1.3.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar<sup>40</sup>.

Serbest radikaller extrasellüler matriksin yapısal elemanı olan ve mukosakkarid yapıdaki hyalürik asit ile reaksiyona girebilmektedir. Hyalürik asit sinoviyal sıvı ve gözün vitroz sıvısında bol miktarda bulunmaktadır. Hyalürik asitin hasarı sonucu sırasıyla, enflamatuvar eklem hastalıklarının ve kataraktın oluşumunda serbest oksijen radikallerinin rolü vardır<sup>40,41</sup>.

#### **2.3.1.3.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri**

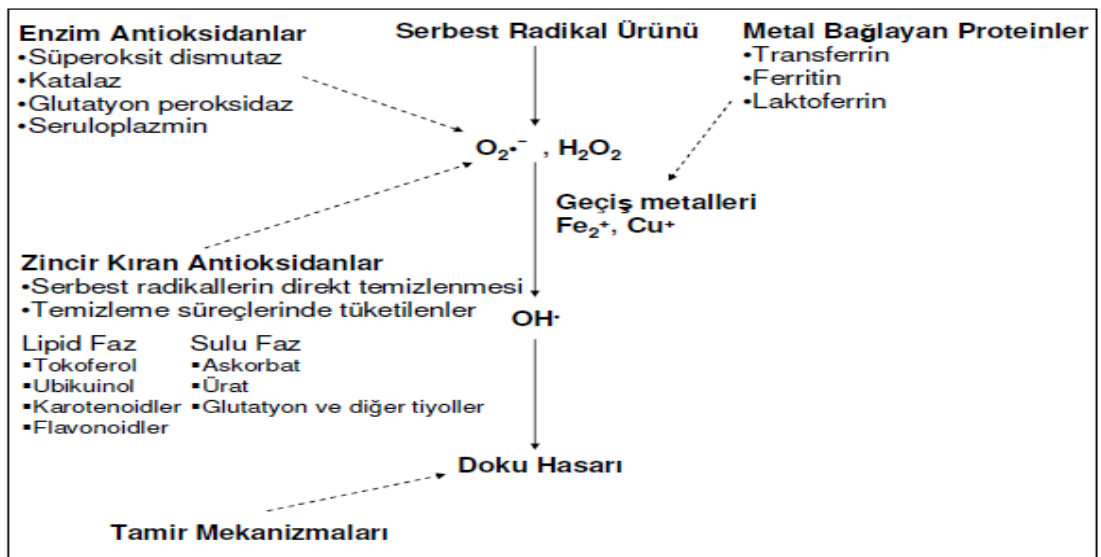
Serbest radikaller birçok farklı mekanizma ile DNA hasarı oluşturabilmektedir. Örneğin hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer, hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonu ve ölümüne neden olur. Serbest radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. Oksidatif DNA hasarı da denen bu olay: mutagenез, kanserogenез ve yaşlanmaya yol açmaktadır

### 2.3.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Endojen veya ekzojen yollar ile oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasara karşı organizma ‘antioksidan savunma mekanizmasını’ kısaca ‘antioksidanları’ geliştirmiştir. Organizmada serbest radikaller ile antioksidan sistemler bir denge halindedir. Bu dengenin serbest oksijen radikalleri lehine bozulması durumunda oksidatif stres ortaya çıkar.

**Tablo V: Antioksidanların Etki Mekanizmaları**

Antioksidanların etki mekanizmaları
<ul style="list-style-type: none"><li>• Serbest radikallerin antioksidan enzimler aracılığı ile veya doğrudan temizlenmesi. (Yok edici antioksidanlar)</li><li>• Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellenmesi</li><li>• Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu katalizleyen metal iyonlarının bağlanması</li><li>• Zedelenmiş hücresel yapıların hasar sonrası tamir edilmesi veya temizlenmesi. (Tamir etkisine sahip antioksidanlar)</li></ul>



**Şekil 2: Serbest Radikal Atağına Karşı Antioksidan Savunmalar** <sup>42</sup>.

Antioksidanları: yapılarına, kaynaklarına, çözünürlüklerine ve yerleşim yerlerine göre farklı sınıflandırmak mümkündür.(tablo VI)

**Tablo VI: Antioksidanların Sınıflandırılması**

<b>Antioksidanların sınıflandırılması</b>	
Yapılarına göre:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enzimler</li><li>• Enzim olmayan moleküller</li></ul>
Kaynaklarına göre:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endojen antioksidanlar</li><li>• Eksojen antioksidanlar</li></ul>
Yerleşimlerine göre:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suda çözünenler</li><li>• Yağda çözünenler</li></ul>
Çözünürlüklerine göre:	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre içinde bulunanlar</li><li>• Plazma ve diğer ekstrasellüler sıvılarda bulunanlar</li></ul>

**TabloVII: Bazı Önemli Antioksidanlar**

<b>Bazı önemli antioksidanlar</b>	
<b>Enzimatik antioksidanlar</b>	<b>Enzimatik olmayan antioksidanlar</b>
SOD	Vitamin E ( tokoferol)
Katalaz (CAT)	Vitamin A ( $\beta$ -karoten)
GSH peroksidaz	Vitamin C (askorbik asit)
GSH redüktaz	Glutatyon
	Ürik asit

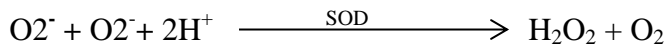


### 2.3.2.1. Doğal (Endojen ) Antioksidanlar

#### 2.3.2.1.1. Enzim Yapısındaki Antioksidanlar

##### 2.3.2.1.1.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

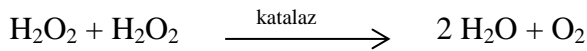
SOD: süperoksit radikalinin ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve molekuler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen bir antioksidan enzimdir.



SOD intraselüler olarak ve yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fonksiyon göstermektedir. Ekstraselüler etkinliği yoktur. Fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler olarak yok edilmesinde de rolü vardır. Tepkime sonucu oluşan  $H_2O_2$ 'nin uzaklaştırılması için GSH peroksidaz ve katalaz (CAT) ile birlikte çalışır<sup>43</sup>.

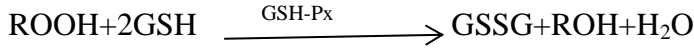
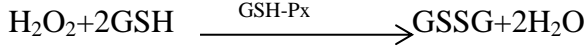
##### 2.3.2.1.1.2. Katalaz (CAT)

Esas olarak peroksisom ve mitokondride bulunan katalaz enzimi yapısında barındırdığı 4 tane HEM grubundan dolayı hemoprotein olarak kabul edilmektedir. CAT in görevi  $H_2O_2$  yi suya ve oksijene parçalamaktır. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır ancak beyindeki aktivitesi birçok dokuya göre azdır.



### 2.3.2.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz

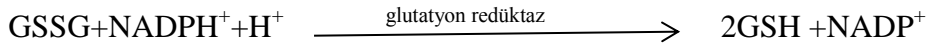
Yapısında selenyum minerali bulunduran sitozol kökenli bir enzimdir. Hidrojen peroksitin redüksiyonundan (indirgenmesinden) sorumludur.



Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) isimli enzim membranda bulunan fosfolipit hidroksiperoksitlerinin alkole indirgenmesinden sorumludur. Böylece membranı peroksidasyona karşı koruyan antioksidan görevi görür. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan ajandır. Serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler.

### 2.3.2.1.1.4. Glutasyon Redüktaz:

Glutasyon redüktaz, GSH-Px'in hidroperoksitleri indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş glutasyona (GSH) dönüştürerek dolaylı antioksidan etki gösterir.



### 2.3.2.1.2. Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar

Enzim olmayan antioksidanlar melatonin, albumin, seruloplazmin, transferrin, haptoglobulin, ürik asit, ferritin, bilirubin, glutasyon, sistein, metiyonin, laktoferrindir.

### 2.3.2.2. Eksojen Antioksidanlar

#### 2.3.2.2.1. Vitamin C (askorbik asit):

Askorbik asit suda çözünüp, organizmada depolanamayan, düşük konsantrasyonlarda oksidan, yüksek konsantrasyonlarda antioksidan özellik gösteren bir vitamindir. Askorbik asitin metabolizma üzerine pek çok etkisi vardır. Bunlar:

- Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.
- Tokoferoksil radikalının  $\alpha$ -tokoferole indirgenmesini sağlayarak E vitamininin yeniden yapılanmasını sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL kolesterolün okside olmasını engeller.
- ROT'ların antiproteazları inaktive etmesini engeller.
- PMNL'lerin kemotaktik cevabını artırdığı ve fagositozda rol aldığı görülmüştür.
- C vitamini antioksidan etkileri yanında fenton reaksiyonu ile  $Fe^{+2}$  yi  $Fe^{+3}$ 'e indirgeyerek  $H_2O_2$  ile etkileşmeye uygun süperoksit radikali üretimine neden olur. Bu yönü ile oksidan özellik gösterir.

Ancak oksidan özelliği düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkmakta yüksek konsantrasyonlarda antioksidan özellik göstermektedir.

#### 2.3.2.2.2. Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)

Vitamin E yağda çözünebilen, organizmada depolanabilen ve çok güçlü zincir kırıcı antioksidan özellik gösteren bir vitamindir. Zincir kırıcı özelliği sayesinde lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonu E vitamini aracılığı ile sonlandırılır. Bu nedenle membran fosfolipitlerini serbest oksijen radikallerine karşı koruyan en önemli antioksidandır.

Okside olan vitamin E, askorbik asit ve glutatyon ile yeniden kolay bir şekilde indirgenebilir. Vitamin E ve glutatyon peroksidaz birbirlerini tamamlayan

antioksidanlardır. Glutasyon peroksidaz oluşan peroksitleri ortadan kaldırırken, vitamin E peroksitlerin sentezini engeller.

### **2.3.2.2.3. $\beta$ -Karoten (Vitamin A ön maddesi)**

Vitamin A yağda çözünebilir, organizmada depolanabilen bir moleküldür. Zincir kıran bir antioksidan olarak görev yapar ve peroksit radikallerinin oluşumunu önler. Bunun dışında üreme, görme, büyüme ve epitel dokusunun sağlığı üzerine etkileri vardır.

### **Diğer ekzojen alınan antioksidanlar**

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler), kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin), non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (ibuprofen) , demir tutucu ilaçlar (desferoksamin, EDTA), rekombinant SOD (r-SOD), besinlerdeki doğal antioksidanlar (C vitamini, E vitamini ve  $\beta$  karoten), nötrofil adezyon inhibitörleri, asetilsistein, mannitol, melatonin ekzojen antioksidanların bazılarıdır.

### **2.3.3. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE**

Organizmada serbest radikal hasarına karşı birçok antioksidan bulunmaktadır. Bu antioksidanların bir kısmı vücutta dışarıdan alınmakta bir kısmı ise metabolizma tarafından üretilmektedir. Vitamin C ve E, albümin, bilirubin, ürik asit gibi antioksidan moleküller ve süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, hücreleri oksidan ajanların zararlı etkilerinden korumaktadırlar<sup>44</sup>. Serum ya da vücut sıvılarında bulunan antioksidan maddeler laboratuvar şartlarında ayrı ayrı ölçülebilir ama ölçümleri zaman alıcı, pahalı ve karmaşık teknikler gerektirir<sup>45</sup>. Plazmada bulunan antioksidanlar etkileşim halindedirler. Bu etkileşimden dolayı

bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturmaktadırlar. Total antioksidan durumun ölçülmesi, antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü TAK, serumda bulunan antioksidan özelliklere sahip enzimatik olan veya enzimatik olmayan bütün antioksidan maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar. Nitekim SOD, GSH-Px ve GSH-Redüktaz aktiviteleri artarken, antioksidan özelliği olan vitaminlerin düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle TAK net etkiyi belirleyebilmektedir<sup>45- 48</sup>. Total antioksidan kapasite, membranlar ve diğer hücrenel komponentleri oksidatif strese karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Total antioksidan kapasiteyi ölçmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler, elektron aktarımına dayalı ve hidrojen atomu aktarımına dayalı olmak üzere iki farklı çalışma prensibi ile total antioksidan kapasite miktarını belirlerler<sup>51</sup>.

1-Elektron aktarımına dayalı toplam antioksidan kapasite yöntemleri;

CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity; Bakır(II) iyonu indirgeyici Antioksidan Kapasite) Yöntemi <sup>49</sup>.

TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite) / ABTS Yöntemi <sup>50</sup>.

FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power; Demir(III) iyonu indirgeyici antioksidan gücü) Yöntemi

DPPH Yöntemi

2-Hidrojen atomu aktarımına dayalı toplam antioksidan kapasite tayin yöntemleri;

TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; Toplam Radikal Tutucu Antioksidan Parametre) Yöntemi

Luminol Yöntemi

ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity; Oksijen Radikal Absorplama Kapasitesi) Yöntemi

TOSC (Total Oxyradical Scavenging Capacity; Toplam Oksiradikal Süpürme Kapasitesi) Yöntemi

Diklorofloresin-diasetat (DCFH-DA) Yöntemi

Krosin Yöntemi

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ufuk Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Özel Kavaklıdere Umut Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Ocak 2013 ve Eylül 2013 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya tipik anginal yakınmaları olan efor testi pozitif veya MPS’de iskemisi olup anjiyografik olarak normal koroner arterler tespit edilen ellibeş hasta (hasta grubu) ile atipik göğüs ağrısı olup efor testi negatif olan kırkdokuz hasta (kontrol grubu) dahil edildi. Hastaların anamnezleri alındıktan sonra rutin poliklinik muayeneleri yapıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekübital venden alındı. Total antioksidan kapasite için alınan kanlar jelli biokimya tüplerine aktararak 3000 rpm’de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar total antioksidan kapasite çalışılmak üzere -80 derecede muhafaza edildi. Hastalardan tam kan sayımı, sedim, CRP, böbrek, karaciğer ve tiroit fonksiyonları, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, elektrolitler ve ürik asit düzeyleri çalışıldı. Tüm hastalara Bruce protokolüne göre efor testi ve global sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için transtorasik Doppler ekokardiyografi yapıldı.

**Dışlanma kriterleri;** daha önce koroner arter hastalığı tanısı konmuş hastalar, efor testi yorumunu zorlaştıran EKG bulguları, hipertrofik KMP’li, dilate KMP’li, kalıcı kalp pili varlığı, dal bloğu, ciddi atrio-ventriküler iletim kusurları, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu < %50 olanlar), valvüler kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı, kronik atriyal fibrilasyon, akut perikardit veya miyokardit geçiren hastalar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve iskelet kası hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

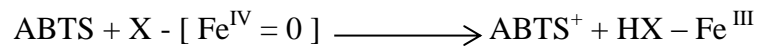
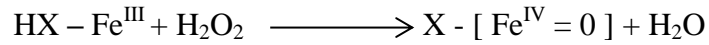
Çalışmanın etik kurallara ve Helsinki bildirgesine uygunluğu Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

## **Biyokimyasal parametreler**

Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri Abbott C8000 biyokimya cihazı ile fotometrik olarak çalışıldı. Tiroit fonksiyon testleri Abbott İ2000 otoanalizör cihazında Chemiluminescent (kemilüminesan) yöntemle çalışıldı. Tam kan sayımı 22 parametrelili empedans-lazer teknolojisi ile Cell Dyn 3700 cihazıyla yapıldı. Total Antioksidan Kapasite Humalalyzer 2000 spektrofotometre cihazında manuel olarak Randox Total Antioksidan Status kiti (Randox laboratories, United Kingdom) kullanılarak çalışıldı.

## **Total Antioksidan Kapasite**

Total Antioksidan Kapasite Erel tarafından 2004 yılında ortaya konan ve modifiye edilen yöntemle ölçüldü<sup>44</sup>. Testin prensibi güçlü bir serbest radikal olan ABTS(2,2'- Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate] oluşturulması ve oluşan bu oksidan maddenin ortama eklenen antioksidanlar tarafından nötralize edilme derecesinin, tespit edilme prensibine dayanmaktadır. ABTS; ABTS radikal katyonu oluşturmak üzere bir peroksidaz olan metmyoglobilin (HX – Fe<sup>III</sup>) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile işleme tabi tutulur. Oluşan bileşik, 600 nm ölçülebilen mavi-yeşil bir renk oluşturur. Karışıma ilave edilen numunedeki antioksidanlar oluşan bu rengi nötralize ederler ve bu rengi nötralize etme dereceleri, içerdikleri antioksidanlarla doğru orantılıdır. Oluşan ferrilmyoglobuline (X - [ Fe<sup>IV</sup> = 0 ] ) ABTS ile ABTS<sup>+</sup> radikalini oluşturmak üzere reaksiyona girer<sup>52</sup>.



### Çözeltiler:

1. Tampon: Fosfatla tamponize edilmiş serum fizyolojik ( 80 mmol/L, pH 7.4)
2. Renk Çözeltisi: Metmyoglobin ( 6.1  $\mu\text{mol/L}$  )  
ABTS ( 610  $\mu\text{mol/L}$  )
3. Substrat: Hidrojen peroksit (250  $\mu\text{mol/L}$  )
4. Standart: 6-hidroksi- 2,5,7,8 –tetrametilkroman-2-karboksilik asit

### Deneyin yapılışı:

	Kör	Standart	Örnek
Saf Su	20 $\mu\text{L}$	-----	-----
Standart	-----	20 $\mu\text{L}$	-----
Örnek	-----	-----	20 $\mu\text{L}$
Renk Çözeltisi	1 mL	1 mL	1 mL

İyice karıştırıldı ve başlangıç absorbanslar 600 nm’de 1 cm’lik cam küvetlerde, 37 °C’de Humalayzer 2000 cihazında spektrofotometrik olarak manuel çalışıldı. (A1)

Substrat	200 $\mu\text{L}$	200 $\mu\text{L}$	200 $\mu\text{L}$
----------	-------------------	-------------------	-------------------

Karıştırıldı ve aynı anda zamanlayıcı çalıştırıldı. Tam 3 dakika sonra absorbans tekrar okundu. (A2)

### Hesaplama:

3 dakika sonra okunan absorbanstan (A2), başlangıç absorbansı (A1) çıkarılarak her örnek, standart ve kör için  $\Delta A$  değeri bulundu.

$$A2 - A1 = \Delta A \text{ ( örnek/standart/kör )}$$

Daha sonra standart konsantrasyonu,  $\Delta A_{\text{kör}}$ ’ den  $\Delta A_{\text{standart}}$ ’ın çıkarılması ile bulunan değere bölünerek sabit bir sayı olan “ Faktör” hesaplandı.

$$\text{Faktör} = \text{Standart konsantrasyonu} / ( \Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{standart}} )$$

Sonuçta elde edilen faktör her bir örnek için  $\Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{örnek}}$  değerlerinin farkıyla çarpılarak mmol/l cinsinden total antioksidan kapasite değeri bulundu.



TAK (mmol/L) = Faktör x (  $\Delta$ Akör -  $\Delta$ Aörnek )(Randox tas kiti kullanma kılavuzu)

### **Efor Testi**

Hastalara Tapa TM-Pro 2000<sup>®</sup> marka cihazla Bruce protokolüne göre maksimal efor testi uygulandı. Tüm hastalara egzersiz öncesinde Petaş Kardiopet 600<sup>®</sup> marka cihazla 12 derivasyonlu EKG çekildi. Tansiyon değerleri, kalp hızı ve EKG her stage sonunda kayıt edildi. Hedeflenen maksimum kalp hızı (vuru/dakika): 220-yaş formülü kullanılarak hesaplandı. J noktasından 80 msn sonra ardışık en az 2 derivasyonda ve en az 1 mm horizontal ve downsloping tarzda ST segment çökmesi, efor testi esnasında göğüs ağrısının olması, sistolik kan basıncında başlangıç kan basıncına göre 10 mmHg veya daha fazla düşüş olması durumlarında efor testi pozitif olarak kabul edildi. Yaşa göre hedef kalp hızı değerine ulaşılmca veya göğüs ağrısı gibi bir semptom gelişince efor testi sonlandırıldı. Hastaların herbirinde Duke treadmill skoru (DTS) hesaplandı. DTS skoru +5 in üzerinde olduğu durum düşük risk , 4 ve -10 arasındaki durum orta risk, -11 ve altındaki durumlarda koroner arter hastalığı yönünden yüksek riskli kabul edilmektedir.

DTS: Egzersiz süresi - (5 X maksimum ST segment depresyonu/elevasyonu) - (4 X angina indeksi)

Angina indeksi: 0: egzersiz süresince angina izlenmedi

1: egzersizi sonlandırmayacak düzeyde angina

2: egzersizi sonlandıracak düzeyde angina

Her hastada maksimal kalp hızına ulaştıktan sonraki birinci, ikinci ve üçüncü dakikalardaki kalp hızı toparlanma indeksi (Heart rate recovery index-HRRI 1-2-3) ve kronotropik index hesaplandı.

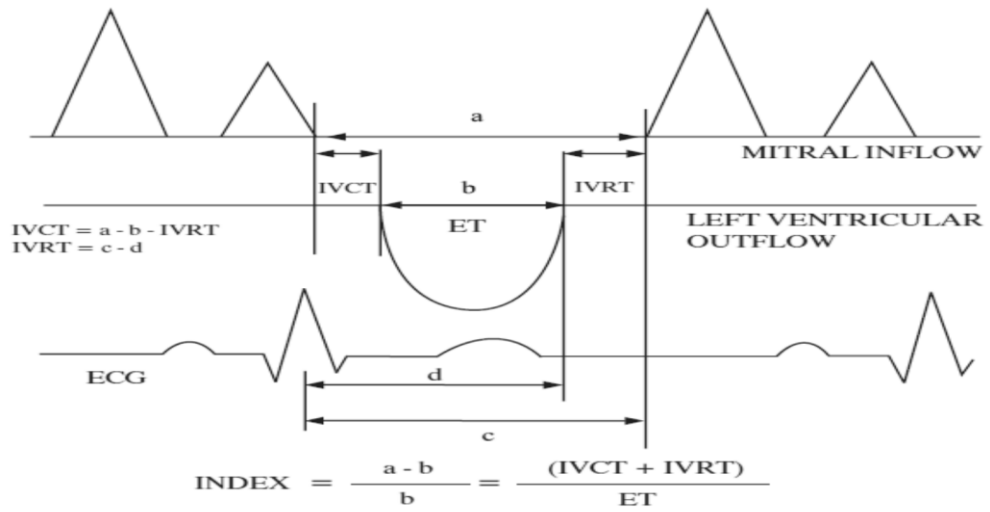
HRRI: maksimal kalp hızı- maksimal kalp hızına ulaştıktan sonraki birinci, ikinci ve üçüncü dakikalardaki kalp hızı ( $HR_{pik} - HR_{1.dakika\ istirahat}$ )

Kronotropik index= ( $HR_{pik} - HR_{istirahat}$ ) / (220 - yaş -  $HR_{istirahat}$ )

## Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara aynı operatör tarafından transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Ekokardiyografik inceleme Vivid 7 Pro<sup>®</sup> (GE healthcare) ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz lik transduser kullanılarak, sol yan dekübitis pozisyonunda yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerinde M-Mod ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu genişlikleri, arka duvar ve septum kalınlıkları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. İki boyutlu ve renkli dopler inceleme ile apikal dört boşluk, apikal beş boşluk, parasternal uzun aks ve parasternal kısa aks görüntüleri alındı. Bu görüntülerde sol ventrikül sistolik fonksiyonları, sol ventrikül duvar hareketleri, kalp kapakları ve kapaklara ait yetmezlik ve darlıklar değerlendirildi. Apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntülerinde doku Doppler, continuous wave, pulsed wave Doppler kullanılarak ölçümler alındı. Her hastada miyokard performans indeksi(MPI) veya diğer adıyla Tei indeksi hesaplandı.

Tei indeksi:(IVRT+IVCT)/ ET



Şekil 3: Tei İndeksi Hesaplanması<sup>53</sup>.

## **Koroner anjiyografi**

Efor testi pozitifliği, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanması ve göğüs ağrısı olması nedeni ile koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalara, sağ femoral arter yoluyla, Seldinger tekniği kullanılarak 6F veya 7F Judkins kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı.

GE Medical Systems INNOVA marka sineanjiyografi cihazı kullanıldı. Anjiyogramlar DICOM dijital medya cihazı kullanılarak 25 kare/saniye hızında kayıt edildi. Görüntüler 3 farklı kardiyolog tarafından değerlendirildi. Vazospastik anginayı ekarte etmek için anjiyografi esnasında hiperventilasyon testi (5 dakika boyunca hızlı ve derin nefes alması istendi) kullanılarak vazospastik angina dışlandı. Vazospastik anginanın dışlanması için ergonovin ve asetil kolin provakasyon testleri de kullanılmaktadır. Ancak bu testler esnasında ciddi koroner vazospazm olabildiği için daha az tehlikeli olan hiperventilasyon testi tercih edildi.

## **İstatiksel analiz**

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median(min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir. Hastalık için Duke, A.dur, S.IVRT değişkenlerinin ayırıcı özellik taşıyıp taşımadığı ROC Curve analizi ile test edildi. Ayırıcı özellik taşıyan değişkenler için youden index'e göre cut off belirlendi (duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu noktadaki değeri cutt of olarak alınmıştır). Hastalık için bağımsız risk faktörlerini belirlemek üzere; tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı çıkan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizi yöntemi ile belirlendi.  $P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya tipik anginal yakınmaları olan efor testi pozitif veya MPS’de iskemisi olup anjiyografik olarak normal koroner arterler tespit edilen ellibeş hasta (hasta grubu) ile atipik göğüs ağrısı olup efor testi negatif olan kırkdokuz sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Tablo VIII’de hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri görülmektedir. Tablo VIII’de görüldüğü gibi kontrol ve hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, kilo, boy, VYA, HT, HL, sigara ve aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunun bel çevresi ve VKİ’sinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

**Tablo VIII:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Bilgileri

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
Yaş, yıl	52,00±9,593	46,50±10,314	0,079
Cinsiyet, E/K, n	16/39	19/29	0,262
Kilo, kg	78,000±10,8173	74,500±11,2140	0,128
Boy, cm	163,00±10,661	162,50±7,205	0,826
Vya, m <sup>2</sup>	1,8480±0,15990	1,8097±0,15555	0,202
<b>Bel çevresi, cm</b>	<b>87,00±12,452</b>	<b>85,50±11,287</b>	<b>0,047</b>
<b>VKİ, kg/m<sup>2</sup></b>	<b>29,2969±5,09257</b>	<b>28,0557±3,72685</b>	<b>0,044</b>
HT, n(%)	27	28	0,348
HL, n(%)	31	27	0,991
DM, n(%)	43	38	0,903
Sigara, n(%)	29	30	0,317
Aile öyküsü, n(%)	34	23	0,157

Anamnezleri alındıktan sonra fizik muayeneleri yapılan hastalara Bruce protokolüne göre efor testi yapıldı. Hastaların hepsinin efor öncesi çekilen EKG'si normaldi. Hastaların hepsinde HRRİ 1. dakika, HRRİ 2. dakika, HRRİ 3. dakika, kronotropik index ve Duke skoru hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu efor testi sonuçları tablo IX'da görülmektedir. Hasta ve kontrol grupları arasında HRRİ 1, 2, 3 ve kronotropik index açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak hesaplanan DUKE skoru hasta grubunda, kontrol grubuna göre düşük bulundu.

**Tablo IX:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Efor Testlerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
<b>Sistolik.KB_bazal(mmHg)</b>	<b>110,00±12,137</b>	<b>120,00±12,461</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diastolik.KB_bazal(mmHg)	80,00±8,578	80,00±4,764	0,909
<b>Sistolik.KB_max(mmHg)</b>	<b>155,00±15,234</b>	<b>150,00±25,383</b>	<b>0,025</b>
<b>Diastolik.KB_max(mmHg)</b>	<b>85,00±8,991</b>	<b>80,00±9,311</b>	<b>0,002</b>
<b>Max.METS</b>	<b>9,9000±2,38003</b>	<b>12,9000±2,12094</b>	<b>&lt;0,001</b>
HRRİ1	24,0000±10,52488	24,0000±9,63075	0,383
HRRİ2	50,0000±15,74539	49,0000±9,93159	0,540
HRRİ3	55,0000±15,15105	57,0000±10,15963	0,976
<b>DUKE skoru</b>	<b>-8,7000±5,01958</b>	<b>4,0000±4,53371</b>	<b>&lt;0,001</b>
Kronotropik indeks	0,6600±0,30196	0,8300±0,27043	0,072

Çalışmaya alınan tüm hastalara aynı operatör tarafından transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Hasta ve kontrol grubuna ait ekokardiyografik parametreler tablo X'da, Doppler ekokardiyografi parametreleri tablo XI'de gösterilmiştir. EDD, ESD, ET, A.dur değerleri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek, EF, FS, IVRT, ICT değerleri ise daha düşük saptandı. Tei indeksi kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. ( $p < 0,01$ )

**Tablo X:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
<b>EDD, cm</b>	<b>4,3000±0,47033</b>	<b>4,8000±0,46629</b>	<b>0,009</b>
<b>ESD, cm</b>	<b>2,9000±0,31358</b>	<b>3,2500±0,35280</b>	<b>&lt;0,001</b>
IVS, cm	1,0000±1,51086	0,9350±0,11268	0,160
PW, cm	1,0000±1,51558	0,9000±0,11401	0,100
LVK	157,2096±2137,93382	176,8386±48,71513	0,258
LVKİ	84,1400±1171,84739	97,3850±26,87415	0,140
<b>EF, %</b>	<b>63,0000±6,53146</b>	<b>61,5000 ±4,00532</b>	<b>0,015</b>
<b>FS, %</b>	<b>34,0000±2,58811</b>	<b>33,0000±2,50664</b>	<b>0,003</b>
maks_spap, mmhg	12,4500±7,70255	13,0000±6,40062	0,768
ort_spap, mmhg	7,0000±5,40042	7,0000±3,67497	0,455

**Tablo XI:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Doppler Ekokardiyografi İle Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
E.VEL, cm/s	0,7276±0,16891	0,6979±0,10118	0,290
A.VEL, cm/s	0,7438±,24011	0,6908±0,13602	0,180
E/A	0,9000±0,47308	1,0414±0,23088	0,443
<b>IVRT, ms</b>	<b>110,0000±18,16021</b>	<b>75,5000±14,99502</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ICT, ms</b>	<b>66,0000±13,02683</b>	<b>51,5000±11,62894</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ET, ms</b>	<b>268,8364±42,89512</b>	<b>293,6540±32,50958</b>	<b>0,001</b>
E.dec, ms	167,0182±41,08234	174,7500±35,26103	0,312
<b>A.dur, ms</b>	<b>155,0000±35,84688</b>	<b>171,5000±44,14722</b>	<b>0,005</b>
<b>Tei İNDEXİ</b>	<b>0,6036±0,18095</b>	<b>0,4200±0,12936</b>	<b>&lt;0,001</b>

Transtorasik ekokardiyografi yapılan tüm hastalara aynı zamanda doku Doppler ekokardiyografide yapıldı. Ölçümler sağ ventrikül serbest duvarı, septal mitral anülüs ve lateral mitral anülüs düzeyinden alındı. Tablo XII’de sağ ventrikül serbest duvarından, tablo XIII’de septal mitral anülüs ve lateral mitral anülüs seviyesinde yapılan doku Doppler usg ölçümleri görülmektedir.

**Tablo XII:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Sağ Ventrikül Serbest Duvarından Bakılan Doku Doppler Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
Sm <sub>RV</sub> , cm/s	0,1200±0,03198	0,1200±0,02701	0,349
Em <sub>RV</sub> , cm/s	0,1100±0,11513	0,1150±0,02805	0,921
<b>Am<sub>RV</sub>, cm/s</b>	<b>0,1700±0,04561</b>	<b>0,1300±0,03626</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Em/Am<sub>RV</sub></b>	<b>0,6500±0,21356</b>	<b>0,9400±0,29015</b>	<b>0,003</b>
E/Em <sub>RV</sub>	6,1429±1,95923	6,3000±1,57280	0,942

**Tablo XIII:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Septal Mitral Anülüs ve Lateral Mitral Anülüsten Bakılan Doku Doppler Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
Sm <sub>SMA</sub> , cm/s	0,0700±0,02227	0,0700±0,00891	0,595
<b>Em<sub>SMA</sub>, cm/s</b>	<b>0,0700±0,02510</b>	<b>0,1000±0,02333</b>	<b>&lt;0,001</b>
Am <sub>SMA</sub> , cm/s	0,0900±0,03049	0,1000±0,02013	0,680
<b>Em/Am<sub>SMA</sub></b>	<b>0,6800±0,36370</b>	<b>1,0871±0,32065</b>	<b>0,00</b>
<b>E/Em<sub>SMA</sub></b>	<b>9,1000±3,47366</b>	<b>7,0000±1,91030</b>	<b>&lt;0,001</b>
Sm <sub>LMA</sub> , cm/s	0,0800±0,02129	0,0800±0,02029	0,247
Em <sub>LMA</sub> , cm/s	0,1000±0,04045	0,1100±0,03162	0,253
Am <sub>LMA</sub> , cm/s	0,1100±0,03767	0,1100±0,02790	0,670
Em/Am <sub>LMA</sub>	0,8500±0,62839	1,0839±0,31762	0,265
E/Em <sub>LMA</sub>	7,5714±5,08850	6,5189±7,15361	0,113

Hasta ve kontrol grubunun labaratuvar verileri tablo XIV'de karşılaştırılmıştır. Tablo XIV'dada görüldüğü gibi kontrol ve hasta grupları arasında ALT, ALP ve Hgb değerleri arasında fark tespit edilmesine rağmen değerler her iki grupta normal sınırlar içersindedir. Diğer biyokimyasal veriler yönünden ise anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.



**Tablo XIV:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Labaratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
AKŞ, mg/dl	100,0±24,74784	98,9500±41,80921	0,439
BUN, mg/dl	13,0±4,41503	13,99±4,42351	0,243
KRE, mg/dl	0,7200±,17030	0,7050±0,16691	0,498
<b>ALT, U/L</b>	<b>16,0±11,51786</b>	<b>19,5800±13,65125</b>	<b>0,017</b>
AST, U/L	18,0±4,87414	19,8250±7,59994	0,162
GGT, U/L	19,0±16,38048	21,92±16,93067	0,197
<b>ALP, U/L</b>	<b>70,0±16,73020</b>	<b>43,0±30,15183</b>	<b>&lt;0,001</b>
ÜA, mg/dl	4,8000±2,31717	5,10±1,35618	0,963
CA, mg/dl	9,1000±1,34138	9,3±0,54623	0,391
TSH, mg/dl	1,6300±2,10417	1,7600±0,85874	0,840
ST <sub>3</sub> , mg/dl	0,3500±1,34487	0,3600±1,44272	0,491
ST <sub>4</sub> , mg/dl	1,1500±0,22553	1,1000±0,11343	0,191
TOT.KOL, mg/dl	195,2969±47,01724	202,8085±29,78228	0,343
LDL, mg/dl	115,8996±40,93448	126,6877±26,70993	0,122
TG, mg/dl	144,0000±116,98101	151,7600±74,27058	0,572
HDL, mg/dl	42,0000±8,65939	44,4400±8,94328	0,353
ESR, mm/sa	12,0000±8,55235	10,0000±16,28697	0,992
CRP, mg/l	1,9200±3,19744	2,8400±2,87837	0,160
<b>HGB, gr/dl</b>	<b>13,2000±1,38994</b>	<b>14,0000±1,63274</b>	<b>0,036</b>
HTC, %	40,1000±48,05830	42,4000±5,00146	0,134
PLT, %	233,0000±65,95360	244,0000±62,07608	0,677
MPV, fl	9,0000±1,16839	8,8000±0,73352	0,212

Hastaların kanları santrifüj edildikten sonra -80 derecede muhafaza edilerek tüm kanlardan aynı anda total antioksidan kapasite çalışıldı. Hasta grubunda TAK kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı. ( $p < 0,01$ )

**Tablo XV:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Total Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması.

Parametreler	Hasta grubu(n=55)	Kontrol(n=49)	P değeri
<b>TAK, mmol/l</b>	<b>0,7050±0,37247</b>	<b>1,5100±0,30907</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tablo XVI'da gösterildiği üzere hastalık için bağımsız risk faktörlerini belirlemek üzere yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizine tek değişkenli analizler sonucu anlamlı çıkan değişkenler alındı. Bu değişkenlere Roc analizi ile cutt of belirleyip bu cutt of'larla çok değişkenli analiz yapıldı. Bundan sonra Kardiyak sendrom X'i belirlemede TAK, DUKE skoru, A.dur ve S.IVRT ortak değişken olarak kullanıldığında yapılan lojistik regresyon analizinde TAK'ın KSX'i belirlemede p değeri 0.002, OR değeri 168.166 (95 % C.I 6.739 - 4196.225) olarak saptandı.

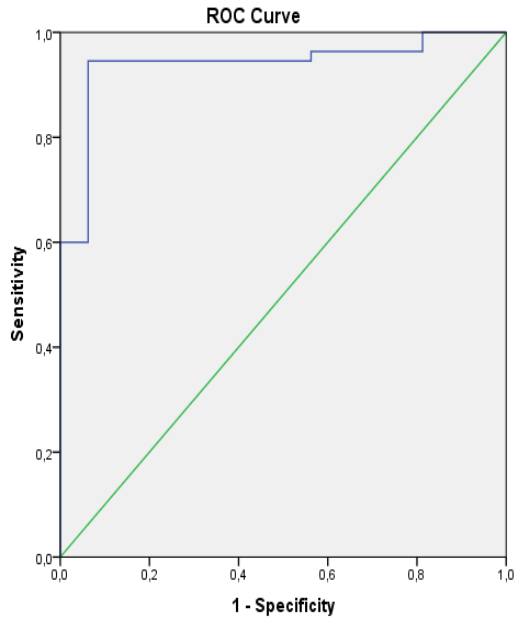
**Tablo XVI:** Parametreler Arası Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Parametreler	P Değeri	OR	95% C.I
<b>TAK</b>	<b>0,002</b>	<b>168,166</b>	<b>6,739-4196,225</b>
<b>DUKE</b>	<b>0,004</b>	<b>137,902</b>	<b>4,874-3901,386</b>
<b>S.IVRT</b>	0,114	18,037	0,500-651,055
<b>A.dur</b>	<b>0,087</b>	<b>0,969</b>	<b>0,935-1,005</b>

TabloXVII’de parametrelere uygulanan ROC analizinin sonuçları görülmektedir.

**TabloXVII:** Parametrelere Uygulanan ROC Analizinin Sonuçları

Parametreler	AUC	Sensitivity	Specificity	Cutt-off	P Değeri
<b>DUKE</b>	<b>0,939</b>	<b>%94</b>	<b>%93</b>	<b>&lt;-0,69</b>	<b>&lt;0,001</b>
A.DUR	0,661	%67	%65	<163	<b>0,005</b>
S.IVRT	0,813	%84	%75	>80	<b>&lt;0,001</b>



**Şekil 4:** DUKE Skoru için Uygulanan ROC Analizi

## 5. TARTIŞMA

Göğüs ağrısı şikayeti ile hastaneye başvuran ve klinik olarak iskemik koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastaların % 10-30 unda koroner anjiyografi normal tespit edilmekte ve epikardiyal arterlerde vazospazm tespit edilmemektedir<sup>1</sup>. Bu durum ilk kez 1967 yılında Likof ve ark.<sup>1,2</sup> ile Kemp ve ark. tarafından tanımlanmıştır<sup>1,10</sup>.

1967 yılında Likof ve ark. bildirdiği normotansif, diyabeti olmayan yaşları 30 ile 53 arasında değişen 15 hastalık bir seride göğüs ağrısı ve egzersiz esnasında iskemik EKG değişikliği olan hastaların yapılan koroner anjiyografileri normal olarak bulunmuş. Hastaların dokuz tanesinin anginası tipik vasıfta iken altı tane hastanın anginası atipik vasıfta değerlendirilmiştir<sup>1,2</sup>.

Kemp ve ark. % 62 sini kadınların oluşturduğu 50 hastalık bir seride: hastaların sık tekrarlayan ciddi göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişikliği nedeni ile yapılan koroner anjiyografilerinin normal olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu hasta grubundaki göğüs ağrısının etyolojisinin net olmaması nedeni ile 1973 yılında Kemp hastalığı 'Sendrom X' olarak tanımlamıştır<sup>1,11</sup>.

Birçok araştırmadan çıkan ortak sonuç: Sendrom X'li hastaların prognozlarının iyi olduğu yönündedir<sup>3</sup>. Ancak bu hastalara sık tekrarlayan, ciddi göğüs ağrısı olması nedeni ile ilerleyen yıllarda tekrarlayan koroner anjiyografiler yapılmaktadır. Bu durum KSX'li hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır.

KSX, angina veya angina benzeri göğüs ağrısı, efor testi esnasında iskemik EKG değişiklikleri, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi, SPECT veya PET görüntülemesinde bölgesel miyokardiyal perfüzyon defektleri saptanıp koroner arterleri normal tespit edilen hastalar olarak tanımlanmaktadır.

Egzersiz stres testi (EST) koroner arter hastalığının tespiti ve koroner arter hastalığının derecesini belirlemede oldukça faydalı bir tanı aracıdır. Duke treadmill skoru (DTS) egzersiz süresi, angina derecesi ve ST segment değişikliğini değerlendiren ve koroner arter hastalığı olanlarda iskeminin ciddiyeti ve prognozu

hakkında bilgi veren bir skorum sistemidir<sup>54</sup>. DTS skoru +5 in üzerinde olduğu durum düşük risk, 4 ve -10 arasındaki durum orta risk, -11 ve altındaki durumlarda koroner arter hastalığı yönünden yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Chufan Luo ve ark. yaptığı bir çalışmada mikrovasküler anginası olan 89 hastada brachial arter fmd (flow mediated dilation), hs-CRP ve Duke treadmill scoru (DTS) değerlendirilmiş ve mikrovasküler anginalı hastalarda DTS'nin brachial arterdeki fmd ile pozitif korelasyon, hs-CRP ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir<sup>54</sup>.

Youn ve ark. yaptığı başka bir çalışmada koroner akım rezervi (CFR) ile DTS arasındaki ilişki transözofajiyal ekokardiyografi ile değerlendirildi. Çalışmaya 108 adet mikrovasküler anginası olan hasta dahil edildi. Transtorasik ekokardiyografi ile diyastolde koroner akım hızı (PDV) proksimal LAD'den bazal ve 0,56 mg/kg iv dipirimidol infüzyonu sonrasında hesaplandı. Bazal ve hiperemik diyastolik koroner akım hızlarının oranı koroner akım rezervi olarak değerlendirildi. Mikrovasküler anginası olan hastalarda DTS skorunun koroner akım rezervi ile korele olduğu tespit edildi. Sonuç olarak DTS'nin mikrovasküler anginası olan hastalarda iskeminin ciddiyetini belirlemede faydalı olabileceği ortaya kondu<sup>55</sup>. Bizim çalışmamızda KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla Duke treadmill skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (KSX'li hastalarda  $-8.7000 \pm 5.01958$  kontrol grubunda:  $4,0000 \pm 4,53371$  p değeri  $< 0,001$ ). Bu durum KSX'li hastalardaki iskeminin ciddi olabileceğini, oluşan iskemin koroner akım rezervindeki azalmaya bağlı olabileceğini ve aynı zamanda iskeminin derecesinin belirlenmesinde DTS'nin kullanılabileceği sonucu ortaya çıkarmıştır.

KSX in etyolojisi hakkında birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte henüz net olarak aydınlatılamamıştır. KSX'li hastalarda geçici miyokardiyal iskemi oluşum mekanizmasında  $\alpha$ -reseptörlerinin aracılık ettiği koroner mikrovasküler disfonksiyon<sup>4</sup>, kardiyak ağrının anormal algılanması<sup>5</sup>, membran NA-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde vazokonstriktör cevabın artması, endotelin ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör otokoitlerin daha fazla salınması, anormal nöral uyarı, kardiyak sempatik disfonksiyon<sup>5, 6</sup> gibi bir çok hipotez geliştirilmiştir. Bazı KSX'li hastalarda bildirilen endotelyal disfonksiyon ve

endotelial hücre aktivasyonu, hücrel adezyon molekülleri, proinflatuar sitokinler ve arteriyel duvarda değişiklikleri indükleyen konstriktör maddelerin salınımında rol oynayabilir. Buda mikrovasküler disfonksiyonla sonuçlanır. KSX'li hastalarda daha yüksek ICAM-1, vazokonstriktör ET-1 ve inflamatuvar belirteç hs-CRP seviyeleri tespit edilmiştir. Dahası hs-CRP seviyeleri semptom ciddiyeti ve iskemik EKG değişikliği yükü ile korele bulunmuştur<sup>12,19</sup>. Young ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada KSX'li hastalarda TAK'ın azaldığı, CRP ve monosit kemotaktik protein-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür<sup>22</sup>.

Literatürde KSX'li hastalar üzerinde yapılmış, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının beraber değerlendirildiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KSX'li hasta grubu ile atipik anginası olan ve efor testi negatif tespit edilen kontrol grubuna konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi yapıldı. Amacımız sistolik ve diyastolik fonksiyonları beraber değerlendiren Tei indeksi ile TAK arasında korelasyon varlığını araştırmaktı. Ayrıca Tei indeksinin KSX tanısındaki önemini de değerlendirdik.

Tei indeksi diğer adı ile miyokard performans indeksi (MPI) 1995 yılında Tei tarafından sistolik ve diyastolik fonksiyonların bir kombinasyonu olarak tanımlandı<sup>53</sup>. MPI ventriküler fonksiyonun kolayca belirlenen bir indeksi olup, mitral kapağın kapanmasından açılmasına kadarki toplam sistolik zaman ile, gerçek aortik akımı ihtiva eden sistolik zaman kıyaslanarak elde edilmektedir. Total sistolik süre, isovolumetrik kasılma zamanı (ICT)+ ejeksiyon zamanı (ET) + isovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) olarak tanımlanır. MPI esas olarak toplam isovolumetrik süreleri (IVRT + ICT), ejeksiyon süresine bölünerek hesaplanır<sup>56</sup>.

Fragasso ve ark. yaptığı bir çalışmada istirahat ve egzersizden hemen sonra yapılan ekokardiyografilerde, normal popülasyonda duvar hareket bozukluğu saptanmazken KSX'li hastalarda belirgin diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir<sup>57</sup>.

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 belirgindi<sup>58</sup>. 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 koymuştur<sup>58</sup>.

Moreno ve ark. yaptığı çalışmada ise mikrovasküler anginalı hastalarda pulsed wave Doppler ile diyastolik fonksiyon araştırılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre bölgesel artmış izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve azalmış A dalgası amplitüdü saptanmış. Artmış IVRT değerinin bozulmuş bölgesel diyastolik fonksiyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada koroner arter hastalığı olan iskemik miyokard da E/A oranı azalmış saptanırken, KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla E/A oranı artmış olarak bulunmuştur. Koroner arter hastalığında bozulmuş sistolik fonksiyonun bölgesel diyastolik fonksiyona olumsuz etkisi olduğunu, ancak KSX'li hastalarda genel olarak sistolik fonksiyonlar korunduğu için E/A oranının azalmadığını ortaya koymuşlardır. Bozulmuş bölgesel diyastolik fonksiyonun, bu hasta grubunda fizyopatolojik önemi olabileceği belirtilmiştir<sup>59</sup>. Bizim yaptığımız çalışmada da pulsed wave Doppler ile mitral anulustan ölçülen IVRT değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KSX'li hastalarda anlamlı derecede artmış olarak bulundu (KSX'li hastalarda IVRT:  $110,0000 \pm 18,16021$  kontrol grubunda IVRT:  $75,5000 \pm 14,99502$  p değeri  $< 0,001$ ). Doku Doppler ile septum ve sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ölçümlerde IVRT değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (KSX'li hastalarda  $IVRT_{septum}$ :  $96.0000 \pm 16.57516$  kontrol grubunda  $IVRT_{septum}$ :  $73.0000 \pm 10.59805$  p değeri  $< 0.001$ , KSX'li hastalarda  $IVRT_{sağ ventrikül}$ :  $88.0000 \pm 32.62538$ , kontrol grubunda  $IVRT_{sağ ventrikül}$ :  $75.0000 \pm 8.84851$  p değeri  $< 0.001$ ). Ancak pulsed wave Doppler ile mitral anulustan ölçülen E/A değerinde kontrol grubu ve KSX'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (KSX'li hastalarda E/A:  $0.9000 \pm 0.47308$ , kontrol grubunda E/A:  $1.0414 \pm 0.23088$  p değeri:  $0.443$ ). Doku Doppler ile yapılan ölçümlerde septum ve sağ ventrikül serbest duvarında E/A KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi (KSX'li hastalarda E/A<sub>SMA</sub>:  $0.6800 \pm 0.36370$ , kontrol grubunda E/A<sub>SMA</sub>:  $1.0871 \pm 0.32065$  p

değeri: 0,001- KSX'li hastalarda  $E/A_{RV}: 0.6500 \pm 0.21356$ , kontrol grubunda  $E/A_{RV}: 0,9400 \pm 0,29015$  p değeri: 0,003). Doku Doppler ile yapılan ölçümlerde lateral duvarda E/A KSX'li hastalarda kontrol gurubuna kıyasla düşük bulundu. Ancak bu düşük değer istatistiksel olarak anlamlı değildi (KSX'li hastalarda  $E/A_{LMA}: 0.8500 \pm 0.62839$ , kontrol grubunda  $E/A_{LMA}: 1.0839 \pm 0.31762$  p değeri: 0,265). Bozulmuş sistolik fonksiyonun bölgesel diyastolik fonksiyona olumsuz etkisi vardır<sup>59</sup>. Veriler incelendiğinde KSX'de artan IVRT değerlerinin bozulmuş diyastolik fonksiyonla ilişkili olduğu<sup>59</sup>, bu hastaların sistolik fonksiyonun göstergesi olan ejeksiyon fraksiyonu (EF:  $63,0000 \pm 6,53146$ ) ve fraksiyonel kısalma (FS:  $34,0000 \pm 2,58811$ ) korunmuş olmasına karşın azalmış E/A oranının, KSX'li hastalarda diyastolik fonksiyonlarının yanında sistolik fonksiyonların da bozulmaya başladığı şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda sistolik ve diyastolik fonksiyonların kombine bir göstergesi olan Tei indeksi de hesaplandı. Tei indeksi, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (KSX'li hasta grubu:  $0,6036 \pm 0,18095$  kontrol grubu:  $0,4200 \pm 0,12936$  p değeri  $< 0,001$ ). Hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonun durumu hakkında bilgi veren bu indeksin, iskemik ve iskemik olmayan hastalık durumlarında sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. MPI 0,40'ın altında ise normal sınırlarda kabul edilmektedir. Bu değerdeki artış ventriküler fonksiyon bozukluğu ile doğru orantılıdır<sup>56</sup>. Diyastolik disfonksiyon aterosklerotik kalp hastalığının erken bir bulgusu olabilir<sup>59</sup>. Literatürdeki çalışmaların aksine KSX'te yalnızca ventriküler diyastolik fonksiyonun bozulmadığını, sistolik fonksiyonların da etkilendiğini çalışmamızda gösterdik. Bu durum KSX'in aterosklerotik kalp damar hastalığı olmadan global sol ventrikül fonksiyonlarını etkilediğini gösteren önemli bir sonuçtur.

Yüksek aktiviteye sahip bileşikler olan serbest radikaller, yaşamsal faaliyetler sırasında veya solunum, enzimatik reaksiyonlar, otooksidasyon reaksiyonları gibi endojen kaynaklar ile sigara dumanı, hava kirliliği, UV ışınları, iyonize radyasyon ve ksenobiyotikler gibi çeşitli çevresel kaynakların da etkisiyle meydana gelebilmektedirler<sup>42</sup>. Serbest radikaller yarı ömürleri oldukça kısa ve çok kararsız bileşiklerdir. Serbest radikallerin en dış yörüngelerindeki eşlenmemiş elektronlar hücrede bulunan lipitler, proteinler, karbonhidrat ve diğer moleküller ile etkileşime girerek oksidatif hasara yol açarlar. Oluşan bu hasar ateroskleroz ve buna bağlı



vasküler hastalıklar, nörodejenerasyon (Alzheimer, Parkinson) immünolojik bozukluklar, yaşlanma, kanser gibi kronik hastalıkların görülmesinde önemli yer tutar. Endojen veya ekzojen yollar ile oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasara karşı organizma '*antioksidan savunma mekanizmasını*' kısaca '*antioksidanları*' geliştirmiştir. Bu antioksidanları enzimatik ve enzimatik olmayan diye ikiye ayırmak mümkündür. Enzimatik olanlar: SOD, Katalaz (CAT), GSH peroksidaz, GSH redüktazdır. Enzimatik olmayanlar ise: vitamin E (tokoferol), vitamin A ( $\beta$ -karoten), vitamin C (askorbik asit), glutasyon, ürik asit ve bilirubinlerdir. Organizmada serbest radikaller ile antioksidan sistemler bir denge halinde bulunurlar. Bu dengenin serbest oksijen radikalleri lehine bozulması durumunda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller hücre membranında bulunan membran fosfolipitleri ile reaksiyona girerek endotel disfonksiyonunda rol almaktadır.

Plazmada bulunan antioksidanlar, birbirleriyle etkileşim halindedirler. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturmaktadırlar. Total antioksidan durumun ölçülmesi, antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü TAK, serumda bulunan antioksidan özelliklere sahip maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar. Nitekim SOD, GSH-Px ve GSH-Redüktaz aktiviteleri artarken, antioksidan özelliği olan vitaminlerin düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle TAK net etkiyi belirleyebilmektedir<sup>44, 45</sup>. Total antioksidan kapasite, membranlar ve diğer hücresel komponentleri, oksidatif strese karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Nitekim Young ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KSX'li hastalarda total antioksidan kapasitenin azaldığı, CRP ve monosit kemotaktik protein-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür<sup>7</sup>. Gür ve ark. yaptığı başka bir çalışmada, lenfosit deoksiribonükleaz (DNA) hasarı, total antioksidan kapasite, inflamasyon ve iskemi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. KSX'li hastalarda lenfosit DNA hasarının ve hs-CRP değerlerinin arttığı, total antioksidan kapasitenin ise azaldığı gözlenmiştir. Lenfosit DNA hasarının, düşük total antioksidan kapasite ve yüksek hs-CRP değerleri ile korele olduğu saptanmıştır. KSX'li hastalarda DNA hasarı artan

oksidatif strese, inflamasyona bağlandı<sup>8</sup>. Gür ve ark. yaptığı başka bir çalışmada otuz üç KSX'li hasta ve yirmi sağlıklı gönüllü serum paranoxaze, arilesteraz ve total antioksidan kapasite açısından karşılaştırılmıştır. KSX'li hastalarda serum paranoxaze, arilesteraz ve total antioksidan kapasitesi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük, lipit hidroperoksit düzeyleri ise yüksek bulunmuştur<sup>9</sup>.

55 hasta ve 49 sağlıklı kontrol ile yaptığımız bu çalışmada, KSX'li hasta grubunda total antioksidan kapasiteyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadık (hasta grubu TAK:  $0,7050 \pm 0,37247$ , kontrol grubu TAK:  $1,5100 \pm 0,30907$ , P değeri  $< 0,001$ ). Yapılan lojistik regresyon analizinde TAK'ın KSX'i belirlemede p değeri 0.002, OR değeri 168.166(95 % C.I 6.739-4196.225) olarak saptandı. Çalışma verilerinden KSX'li hastalarda organizmanın oksidatif stresle baş etmesinin bir göstergesi olan total antioksidan kapasitesinin azaldığı, buna bağlı olarak serbest oksijen radikallerini yeterince nötralize edilemediği sonucuna varabiliriz. Bu nötralize edilemeyen serbest oksijen radikalleri, membranlar ve diğer hücresel komponentlerin yapısını oluşturan fosfolipit, protein, karbonhidrat ve nükleik asitler ile reaksiyona girerek kararlı hale gelmeye çalışırlar. Sonuç olarak hücre membranı, DNA ve hücre organellerinin yapısı değişir. Bu durum endotelial disfonksiyon ile ilişkilendirilebilir. KSX'li hastaların etyolojisi incelendiğinde endotelial disfonksiyonun önemli yeri olduğu saptanmıştır. KSX'li hastalar heterojen bir grup oluşturduğu için tedavi etyolojiye yönelik olmalıdır. Tedavide  $\beta$  blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, ksantin deriveleri (aminofilin), östrojen, ACE inhibitörleri, statinler ve visseral ağrı inhibitörleri (imipramin) kullanılmaktadır<sup>12</sup>. Çalışmamızın verileri göz önüne alınınca antioksidan kapasitesi düşük olan KSX'li hastalarda, tedavide antioksidan özelliği olan maddelerin kullanılabilceği sonucuna varabiliriz. Ayrıca oksidatif stresin bir göstergesi olarak KSX'li hastalarda total antioksidan kapasite düzeylerine bakılabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla DTS istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (KSX'li hastalar;  $-8.7000 \pm 5.01958$  kontrol grubu;  $4,0000 \pm 4,53371$  p değeri  $< 0,001$ ).

2. Pulsed wave Doppler ile mitral anulustan ölçülen IVRT değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış olarak bulundu (KSX'li hastalarda IVRT:  $110,0000 \pm 18,16021$  kontrol grubunda IVRT:  $75,5000 \pm 14,99502$  p değeri  $< 0,001$ ). Doku Doppler ile septum ve sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ölçümlerde IVRT değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (KSX'li hastalar IVRT<sub>SMA</sub>:  $96.0000 \pm 16.57516$  kontrol grubu;  $73.0000 \pm 10.59805$  p değeri  $< 0.001$ , KSX'li hastalar; IVRT<sub>R</sub>;  $88.0000 \pm 32.62538$ , kontrol grubu IVRT<sub>R</sub>;  $75.0000 \pm 8.84851$  p değeri  $< 0.001$ ). Ancak pulsed wave Doppler ile mitral anulustan ölçülen E/A değerinde kontrol grubu ve KSX'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (KSX'li hastalar E/A:  $0.9000 \pm 0.47308$ , kontrol grubu E/A:  $1.0414 \pm 0.23088$ , p değeri:  $0.443$ ). Doku Doppler ile yapılan ölçümlerde: septum ve sağ ventrikül serbest duvarında E/A KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha düşük tespit edildi (KSX'li hastalar E/A<sub>SMA</sub>;  $0.6800 \pm 0.36370$ , kontrol grubu E/A<sub>SMA</sub>;  $1.0871 \pm 0.32065$  p değeri:  $0,001$ - KSX'li hastalar E/A<sub>RV</sub>:  $0.6500 \pm 0.21356$ , kontrol grubu E/A<sub>RV</sub>:  $0,9400 \pm 0,29015$ , p;  $0,003$ ). Doku Doppler ile yapılan ölçümlerde lateral duvarda E/A KSX'li hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak bu düşük değer istastiksel olarak anlamlı değildi (KSX'li hastalar E/A<sub>LMA</sub>:  $0.8500 \pm 0.62839$ , kontrol grubu E/A<sub>LMA</sub>:  $1.0839 \pm 0.31762$  p;  $0,265$ ).

3. Tei indeksi hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (KSX'li hasta grubu:  $0,6036 \pm 0,18095$  kontrol grubu:  $0,4200 \pm 0,12936$  p  $< 0,001$ ).

4. TAK, KSX'li hasta grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (hasta grubu TAK:  $0,7050 \pm 0,37247$ , kontrol grubu TAK:  $1,5100 \pm 0,30907$ , P değeri  $< 0,001$ ).

Sonuç olarak koroner arter hastalığında kullanılan ve iskeminin ciddiyetini belirleyen DTS değerinin KSX'li hastalarda azaldığını tespit ettik. Angina derecesi, egzersiz süresi ve ST değişikliği hakkında bilgi veren bu kombine skor, KSX'te iskeminin derecesinin belirlenmesinde kullanılabilir.

KSX'li hastalarda literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu, literatürdeki çalışmaların aksine sitolik fonksiyonların direkt göstergesi olan EF, FS korunmuş olsa da bir başka sistolik gösterge olan MPI'nın iskemik koroner kalp hastalarındakine benzer şekilde arttığını tespit ettik. Burdan KSX'li hastalarda global sol ventriküler performansının etkilenebileceğini belirledik.

Organizmanın oksidatif stresle baş etme yeteneğini gösteren, hücre membranı ve hücre organellerini serbest radikal hasarına karşı koruyan TAK değerini KSX'de azalmış olarak saptadık. KSX patogeneğinde oksidatif hasarın rol oynadığı, vücuttaki antioksidan sistemlerin yetersiz kaldığı sonucuna vardık. KSX tedavisinde yol gösterici olarak TAK düzeyi bakılabilir ve TAK düzeyi azalmış olan hastalarda antioksidan tedavi yöntemleri gündeme gelebilir.

Elde edilen tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, KSX'li hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonların beraber bozulmasının temel sebebi antioksidan kapasitenin azalması nedeni ile oluşan subklinik ateroskleroz olabilir. Bu nedenle KSX'li hastalarda uzun dönem mortalite çalışmalarına daha fazla ağırlık verilmelidir. Çünkü bu hastalarda iskemik vasküler olay (koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, vb) gelişme ihtimali muhtemel aterosklerotik süreç nedeni ile normal popülasyona göre artmış olabilir.

## 7. ÖZET

KSX, angina veya angina benzeri göğüs ağrısı, efor testi esnasında iskemik EKG değişikliklerinin olması, miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi, SPECT veya PET görüntülemesinde bölgesel miyokardiyal perfüzyon defektleri saptanıp koroner arterleri normal tespit edilen hastalar olarak tanımlanmaktadır. Birçok araştırmadan çıkan ortak sonuç: Sendrom X'li hastaların prognozlarının iyi olduğu yönündedir<sup>3</sup>.

KSX'in etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide endotelial disfonksiyonun önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Yüksek aktiviteye sahip bileşikler olan serbest radikaller organizmada sürekli oluşmaktadır. Oluşan bu serbest radikaller organizmada antioksidan sistemler aracılığı ile nötralize edilmektedir. Organizmada oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halinde bulunurlar. Bu dengenin oksidan maddeler lehine bozulması durumunda oksidatif stres durumu ortaya çıkar. Artan oksidatif stres ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar, nörodejenerasyon (Alzheimer, Parkinson) immünolojik bozukluklar, yaşlanma, kanser gibi kronik hastalıkların görülmesinde önemli yer tutar. Oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikaller, hücre membranında bulunan membran fosfolipitleri ile reaksiyona girerek endotel disfonksiyonunda rol almaktadır. Bu durum KSX'in etyolojisinde antioksidan sistemlerin azaldığını düşündürmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçülmesi, antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü TAK, serumda bulunan antioksidan özelliklere sahip maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar. Biz yaptığımız bu çalışmada KSX'li hastalarda total antioksidan kapasite ve ekokardiyografide global sol ventrikül performansını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya tipik anginal yakınmaları olan efor testi pozitif veya MPS'de iskemisi olup anjiyografik olarak normal koroner arterler tespit edilen 55 hasta (hasta

grubu) ile atipik göğüs ağrısı olup efor testi negatif olan 49 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) dahil edildi. Hastalara efor testi, transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Tüm hastaların kanlarından TAK çalışıldı. Hastaların yapılan efor testlerinde Duke treadmill skoru, transtorasik ekokardiyografilerinde Tei indeksi hesaplandı. Duke treadmill skoru (DTS) egzersiz süresi, angina derecesi ve ST segment değişikliğini değerlendirene koroner arter hastalığı olanlarda iskeminin ciddiyeti ve prognozu hakkında bilgi veren bir skorlama sistemidir<sup>54</sup>. DTS skoru +5 in üzerinde olduğu durum düşük risk, 4 ve -10 arasındaki durum orta risk, -11 ve altındaki durumlarda koroner arter hastalığı yönünden yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. MPI ve Tei indeksi olarak bilinen hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonun durumu hakkında bilgi veren bu indeksin, iskemik ve iskemik olmayan hastalık durumlarında sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir. MPI 0,40'ın altında ise normal sınırlarda kabul edilmektedir. Bu değerdeki artış ventriküler fonksiyon bozukluğu ile doğru orantılıdır<sup>56</sup>.

Çalışmamızda KSX'li hastalarda:

1. Duke treadmill skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (KSX'li hastalar;  $-8.7000 \pm 5.01958$  kontrol grubu;  $4,0000 \pm 4,53371$  p değeri  $< 0,001$ ).
2. Tei indeksi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derece de daha yüksek saptandı (KSX'li hasta grubu:  $0,6036 \pm 0,18095$  kontrol grubu:  $0,4200 \pm 0,12936$  p  $< 0,001$ ).
3. KSX'li hasta grubunda total antioksidan kapasiteyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadık (hasta grubu TAK:  $0,7050 \pm 0,37247$ , kontrol grubu TAK:  $1,5100 \pm 0,30907$ , P değeri  $< 0,001$ ).

Sonuç olarak koroner arter hastalığında kullanılan ve iskeminin ciddiyetini belirleyen DTS değerinin KSX'li hastalarda azaldığını tespit ettik. Angina derecesi, egzersiz süresi ve ST değişikliği hakkında bilgi veren bu kombine skor, KSX'de iskeminin derecesinin belirlenmesinde kullanılabilir.

KSX'li hastalarda literatürdeki çalışmalar ile benzer şekilde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu, literatürdeki çalışmaların aksine sistolik fonksiyonların direkt göstergesi olan EF, FS korunmuş olsa da bir başka sistolik gösterge olan

MPI'nın iskemik koroner kalp hastalarının kine benzer şekilde bozulduğunu tespit ettik. Burdan KSX'li hastalarda sistolik fonksiyonlarında bozulmaya başladığı kanısına vardık.

Organizmanın oksidatif stresle baş etme yeteneğini gösteren, hücre membranı ve hücre organellerini serbest radikal hasarına karşı koruyan TAK değerini KSX de azalmış olarak saptadık. KSX patogeneğinde oksidatif hasarında rol oynadığı, vücuttaki antioksidan sistemlerin yetersiz kaldığı sonucuna vardık. KSX tedavisinde yol gösterici olarak TAK düzeyi bakılabilir ve antioksidan tedaviler gündeme gelebilir.

Elde edilen tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde KSX'li hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonların beraber bozulmasının sebebi antioksidan kapasitenin azalması nedeni ile oluşan subklinik ateroskleroz olabilir. KSX'li hastalarda uzun dönem mortalite çalışmalarına daha fazla ağırlık verilmelidir. Çünkü bu hastalarda iskemik vasküler olay(koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık vb) yaşanma ihtimali bu aterosklerotik süreç nedeni ile normal popülasyona göre daha fazla olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyak Sendrom X, Total Antioksidan Kapasite, Tei indeksi, DUKE treadmill skoru

## 8. ABSTRACT

CSX is defined as patients with angina or angina-like chest pain, ischemic ECG changes during exercise stress test, ischemia in myocardial perfusion scintigraphy, regional myocardial perfusion defects in SPECT or PET imaging whose coronary arteries are detected normal. The common conclusion of many researches is that the prognosis of patients with syndrome X is good<sup>3</sup>.

The etiology of CSX is not clearly elucidated. Endothelial dysfunction is thought to have an important role in the etiology. Free radicals which are highly active compounds are produced in organism continuously. These free radicals formed are neutralized by antioxidant systems of the organism. There is a balance of oxidant and antioxidant systems in the organism. If this balance is disrupted in favor of oxidizing agents oxidative stress occurs. Increased oxidative stress has an important role in the incidence of atherosclerosis and related vascular diseases chronic diseases such as neurodegeneration (Alzheimer, Parkinson's), immunological disorders, aging, and cancer. Free radicals formed by oxidative stress react with phospholipids in cell membranes and play important role in endothelial dysfunction. This suggests that in etiology of CSX there is deterioration in antioxidant systems. Measuring total antioxidant capacity can provide more valuable information than measuring antioxidants alone because the total antioxidant capacity reflects the total activity of substances with antioxidant properties found in serum and provides a more accurate approach. In this study we aimed to evaluate total antioxidant capacity and echocardiography global left ventricular performance in patients with CSX.

In this study we included 55 patients (patient group) with typical anginal symptoms positive exercise stress test, or ischemia in MPS and normal coronary arteries detected angiographically and 49 healthy volunteers (control group) with atypical chest pain and negative stress test. Exercise stress test and transthoracic echocardiography are performed. Total antioxidant capacity of all patients are studied. We calculated Duke treadmill during exercise tests and Tei index during transthoracic echocardiographic. Duke treadmill score (DTS) is a scoring system



assessing exercise duration, angina degree and ST segment change and providing information about prognosis and severity of ischemia in patients with coronary artery disease<sup>54</sup>. DTS score above +5 is considered to be at relatively low risk, between 4 and -10 at moderate risk, and -11 and below are considered to be at high risk for coronary artery disease cases. This index is known as MPI and Tei index and provides information about the both systolic and diastolic function, and is associated with survival in ischemic and non-ischemic disease. MPI value below 0.40 is the accepted at normal range. Increase in this value is directly proportional to ventricular dysfunction<sup>56</sup>.

In our study, patients with CSX:

1. Duke treadmill score was significantly low (Patients with CSX  $-8.7000 \pm 5.01958$ , control group  $4.0000 \pm 4.53371$  p-value  $< 0.001$ ).
2. Tei index in the patient group showed a statistically significant higher degree compared with the control group (CSX patient group;  $0.6036 \pm 0.18095$  control group;  $0.4200 \pm 0.12936$  p  $< 0.001$ ).
3. Total antioxidant capacity in the patient group was significantly lower compared to the control group (TAK group of patients:  $0.7050 \pm 0.37247$ , TAK control group:  $1.5100 \pm 0.30907$ , P-value  $< 0.001$ ).

As a result, the value of DTS used in determining the severity of coronary artery disease and ischemia was detected decreased in patients with CSX. This combined score providing information on the degree of angina, exercise duration, and ST changes can be used in determining the degree of ischemia in CSX patients.

In patients with CSX diastolic functions were impaired as in the studies in literature. In contrast to the literature indicators of systolic function (EF and FS) were preserved but another systolic indicator MPI was deteriorated as in ischemic coronary heart disease. We concluded that systolic function in patients with CSX began to deteriorate.

TAC value demonstrating the ability of the organism to cope with oxidative stress, protecting cells and organelles against free radical damage is declined in CSX patients. We concluded that oxidative damage plays a role in the pathogenesis of CSX and that antioxidant systems are insufficient. TAC level may be regarded as a guide in treatment of CSX and antioxidant therapies may be considered.

Overall, deterioration of systolic and diastolic function in patients with CSX may be caused by subclinical atherosclerosis because of the decrease in antioxidant capacity. Long-term mortality studies in patients with CSX should be developed because ischemic vascular events (coronary artery disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, etc.) in these patients are more likely to happen due to the atherosclerotic process than the normal population.

**Key words:** Cardiac Syndrome X, Total Antioxidant Capacity, Tei index, the Duke treadmill score

## 9. KAYNAKLAR

1. Cannon RO. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85: 883-892
2. Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 276:1063-1066, 1967
3. I. A. C. Vermeltfoort, G. J. J. Teule, A. B. Van dijk, H. J. Muntinga, P. G. H. M. Raijmakers: Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: a review, *Neth Heart J* (2012) 20: 365–371 DOI 10. 1007/s12471-012-0256-z
4. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vajar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol.* 1989 Aug 1;64(5):264-9.
5. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries. *Heart* 90: 457-463 2004
6. Yahya İslamoğlu ve Ark. Kardiyak Sendrom X ve koroner yavaş akım. *Haseki Tıp Bülteni* cilt 47 sayı 4 sf:147-150 2009
7. Young Keun On, Rojin Park, Min Su Hyon, Sung Koo Kim, Young Joo Kwon, Are Low Total Serum Antioxidant Status and Elevated Levels of C-Reactive Protein and Monocyte Chemotactic Protein-1 Associated With Cardiac Syndrome X? *Circ J* 2005; 69: 1212–1217

8. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Koçyigit A, Celik H, Aksoy N. Increased lymphocyte deoxyribonucleic acid damage in patients with cardiac syndrome X. *Mutat Res.* 2007 Apr 1;617(1-2):8-15. Epub 2006 Dec 16.
9. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Aslan M, Ozdoğru I, Erel O. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. *Coron Artery Dis.* 2007 Mar;18(2):89-95.
10. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R: The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans assoc Am Phy* 80: 59-70, 1967
11. Kemp HG, Vokoanas 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
12. Braunwald Kalp Hastalıkları Kitabı 7. Basım sf 1329
13. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.*1986 Mar;7(3):479-83.
14. J.C. Kaski and L. F. Valenzuela Garcia: Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X *European Heart Journal* (2001) 22, 283–293
15. Prof.Dr. N.Özcan, Dr. A. Özet Sendrom X. *Türk Kardiyol. Dern. ARŞ.*19:236-240,1991

16. Tom Crake, Rudolph Canepa Anson, Leonard Shapiro, Philip A Poole Wilson. Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X Br Heart J 1988; 59: 31-8
  
17. Franz Josef Neumann, Harald Tillmanns, Peter Roebuck, Rainer Zimmermann, Heide Marlen Haupt, Wolfgang Kttbler. Haemorrhological abnormalities in unstable angina pectoris: a relation independent of risk factor profile and angiographic severity. Br Heart J 1989;62: 421-8
  
18. Attilio Maseri, Filippo Crea, Juan Carlos Kaski, Tom Crake. Mechanisms of Angina Pectoris in Syndrome X. JACC Vol. 17, No.2 February 1991:499-506
  
19. Juan Cosi'n-Sales, Carmine Pizzi, Sue Brown, Juan Carlos Kaski, C-Reactive Protein, Clinical Presentation, and Ischemic Activity in Patients With Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. Journal of the American college of Cardiology Volume 41, Issue 9, 7 May 2003, Pages 1468–1474
  
20. Rosen SD. The pathophysiology of cardiac syndrome X-a tale of paradigm shifts. Cardiovasc Res. 2001 Nov;52(2):174-7
  
21. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. Heart. 2002 Jun;87(6):513-9.
  
22. Young Keun On, Rojin Park, Min Su Hyon, Sung Koo Kim, Young Joo Kwon, Are Low Total Serum Antioxidant Status and Elevated Levels of C-Reactive Protein and Monocyte Chemotactic Protein-1 Associated With Cardiac Syndrome X? *Circ J* 2005; 69: 1212–1217

23. Richard D Levy, David Cunningham, Leonard M Shapiro, Christine Wright, Lorna Mockus, Kim M Fox. Diurnal variation in left ventricular function: a study of patients with myocardial ischaemia, syndrome X, and of normal controls Br HeartJ 1987;57: 148-53
24. Richard D Levy, Leonard M Shapiro, Christine Wright, Lorna Mockus, Kim M Fox Syndrome X: the haemodynamic significance of ST segment depression Br Heart J 1986; 56: 353-7
25. Todd J. Anderson. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans J Am Coll Cardiol. 1999 Sep;34(3):631-8.
26. Yalın Tolga Yaylalı, Mete Küçükbaşlan Endothelial dysfunction Pamukkale Tıp Dergisi 2011;4(3):152-157
27. Antonio L. Arrebola Moreno, Martin Laclaustra, Cand Juan Carlos Kaski A Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice. Rev Esp Cardiol. 2012;65(1):80–90
28. Young, I. S. And Woodside, J. V. 2001. Antioxidants in Health and Disease. Journal of Clinical Pathology, 54: 176-186.
29. Kopáni M, Celec P, Danisovic L, Michalka P, Biró C. Oxidative stress and electron spin resonance. Clin Chim Acta 2006; 364: 61-66
30. Ufuk Çakatay, Refik Kayalı. Serbest Radikal Biyokimyasının Tarihsel Süreçteki Gelişimi. Cerrahpafla Tıp Dergisi 2006; 37: 162 – 167 ISSN:1300-5227

31. Reiter, R.J. Oxidative process and antioxidative defence mechanism in the aging brain. *The FASEB Journal*. 1995 May; 9: 526-533
32. Wetberg AB, Weitzman SA, Clark EP: Effects on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid exchange formation. *J. Clin. Invest.* 75: 35-37,1985.
33. Slater TF: Free radical mechanism in tissue injury. *J. Biochem.* 222:1-15,1984.
34. Hruszkewycz AM. Lipid peroxidation and mtDNA degeneration. A hypothesis *Mutation Research*. 1992; 275:148-243.
35. Aksoy Y. Antioksidan Mekanizmadada Glutasyonun Rolü. *T Klin J Med Sci* 2002; 22: 442-448.
36. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
37. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. *Clin Nutr* 2004; 23: 3-11.
38. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr.* 119:109-111,1989.
39. Ripine JE, Bast A: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Respir Crit Care Med.* 156:341-347,1997.

40. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A: Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J. Biochem.* 286:607-611,1992.
41. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26: 351–7.
42. Young Is, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. *Clin Pathol* 2001; 54: 176-186.
43. Ceballos L, Triver JM, Nicole A: Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. *J. Clin. Chem.* 36: 66-70,1992.
44. A.İşık, S.Koca Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Behçet’s Disease *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 20: 415-421.
45. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clin Biochem* 2004; 37: 112–119.
46. Plit ML, Theron AJ, Fickl H, Van Rensburg CE, Pendel S, Anderson R. Influence of antimicrobial chemotherapy and smoking status on the plasma concentrations of vitamin C, vitamin E, beta-carotene, acute phase reactants, iron and lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 590–596.
47. Erel O: A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37: 277-285.



48. Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1 103-1111.
49. Apak R, Güçlü K, Özyürek M, Karademir S.E. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC Method, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (26), 7970-7981.
50. Miller N.J, Diplock A.T, Rice-evans C, Davies M.J, Gopinathan V, Milner A, 1993, A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates, *Clin. Sci*, 84, 407-412. 11 (abstract)
51. Ho-Kyung Kwak, Sun Yoon. Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutr Res Pract*. 2007 Winter; 1(4): 335–340. 2007 December 31
52. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer, *WJG*, 11, 403-406.
53. John. A. Lakoumentas, Fotis K. Panou, Vasiliki K. Kotseroglou, Konstantina I. Aggeli, Panagiotis K. Harbıs The Tei Index of Myocardial Performance: Applications in Cardiology *Hellenic J Cardiol* 46: 52-58, 2005
54. Chufan Luo, Yi Li, Donghong Liu, Chengheng Hu, Zhimin Du. The association of brachial flow-mediated dilation and high-sensitivity C-reactive protein levels with Duke treadmill score in patients with suspected microvascular angina *Exp Clin Cardiol* Vol 17 No 4 2012

55. Ho-joong Youn, Chul-soo Park, Keon-Woong Moon, Yong-seok Oh, Wook-sung Chung, Jae-Hyung Kim, Kyu-bo choi, Soon-jo Hong Relation between Duke treadmill score and coronary flow reserve using transesophageal Doppler echocardiography in patients with microvascular angina Int J Cardiol. 2005 Feb 28;98(3):403-8

56. Feigenbaum Ekokardiyografi Kitabı 7. Baskı sf:143-144

57. 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.

58. Hüseyin Uğur Yazıcı, Nihat Şen, Yusuf Tavail, 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

59. 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.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Alparslan Kılıç  
Ünvanı : Kardiyoloji Uzmanı  
Doğum tarihi ve yeri: : 11.06.1983 / Ankara  
Medeni hali : Evli  
Elektronik posta adresi : dr-alp@hotmail.com

### EĞİTİM:

Yıl : 1997-2001  
Kurum : Ankara Mehmetçik Lisesi  
Eğitim düzeyi : Lise Mezunu

Yıl : 2002-2004  
Kurum : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Yıl : 2004-2008  
Kurum : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Lisans : Tıp Doktoru

Yıl : 2009 - 2013  
Kurum : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Bölüm : Kardiyoloji ABD  
Eğitim düzeyi : Uzmanlık Öğrencisi

**YABANCI DİL** : İngilizce

**DENEYİMLER**

Yıl : 2008 (10 ay)

Kurum : Ardahan İl sağlık M¼d¼rl¼đ¼

B¼l¼m : 112 Acil Sağlık Hizmetleri

G¼rev : Pratisyen Hekim