



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARDİYAK SENDROM X HASTALARINDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNA NEBİVOLÖLÜN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA KAYAALTI ESİN

KAYSERİ-2006



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARDİYAK SENDROM X HASTALARINDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNA NEBİVOLÖLÜN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA KAYAALTI ESİN

Danışman
Prof.Dr. EMRULLAH BAŞAR

KAYSERİ-2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA.....	28
SONUÇLAR.....	36
KAYNAKLAR.....	38
TEZ ONAY SAYFASI	48

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
AT II	: Anjiyotensin II
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ET-1	: Endotelin- 1
EDHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
FMD	: Flow -mediated dilatation (Akım aracılı dilatasyon)
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HT	: Hipertansiyon
2D	: İki boyutlu
IL-6	: İnterlökin -6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAG	: Koroner Anjiyografi
KB	: Kan Basıncı
KSX	: Kardiyak Sendrom X
Kol	: Kolesterol
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
mm	: Milimetre
mmHg	: Milimetre Civa
mV	: Milivolt
NO	: Nitrik oksit
PGI₂	: Prostaglandin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TG	: Trigliserid
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
vWF	: Von willebrand faktör

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Hastaların demografik özellikleri.....23

Tablo 2 : Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametre sonuçları.....24

Tablo 3: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter lümen çapları sonuçları.....25

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Endotel hücrelerinin sentezlediği mediyatörler.....	5
Şekil 2: Nitrik oksit sentezi.....	7
Şekil 3: Endotel erozyonu.....	10
Şekil 4: Brakiyal arterin ultrasonografik görünümü.....	13
Şekil 5 : Nebivololun ntrik oksit düzeyini artırması.....	15
Şekil 6: Brakiyal arterin iki ayrı yöntemle görüntülenmesi.....	20
Şekil 7: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter bazal lümen çapı.....	25
Şekil 8: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter akım sonrası lümen çapı.....	26
Şekil 9: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter nitrat sonrası lümen çapı.....	27
Şekil 10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD (%).....	27

ÖZET

Amaç: Göğüs ağrısı olup, pozitif efor testi bulunan, koroner anjiyografi (KAG) ile normal koroner arterler bulunan hasta grubu Kardiyak Sendrom X (KSX) olarak tanımlanmaktadır. Kardiyak Sendrom X' in patogenezi net olmamakla birlikte mikrovasküler disfonksiyonun sebep olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Mikrovasküler disfonksiyonun sebebi nitrik oksitin (NO) salınımının azalmasına sebep olan endotel disfonksiyonudur. Bu çalışmada nebivololün KSX' li hastalarda endotel disfonksiyonunu ne şekilde etkilediği araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı sebebiyle gelen ve efor testi pozitif olan, KAG ile normal koroner arterler tespit edilen, KSX tanısı konulan 20 hasta alındı. Hastaların bir aylık 5 mg/gün nebivolol tedavisi öncesi ve sonrası plazma yüksek sensitif C reaktif protein (hs-CRP), von Willebrand faktör (vWF), fibrinojen düzeyleri için kan alındı. Tedavi öncesi ve sonrası endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için brakial arter akım aracılı dilatasyon (FMD) değerleri ölçüldü. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm SS) şeklinde ifade edildi. İstatistikte paired student T testi, wilcoxon testi kullanıldı.

Bulgular: Kardiyak Sendrom X' li hastaların nebivolol tedavisi almadan önce ve sonra plazmada ölçülen hs-CRP, fibrinojen, vWF düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo). Nebivolol tedavisi öncesi brakial arter bazal lümen çapı $4,61\pm 0,49$ mm, tedavi sonrası $4,92\pm 0,62$ mm bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi öncesi akım sonrası lümen çapı $4,87\pm 0,53$ mm, tedavi sonrası $5,11\pm 0,56$ mm olarak bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Nitrat sonrası bazal lümen çapı tedavi öncesi $5,12\pm 0,59$ mm, tedavi sonrası $5,37\pm 0,58$ mm bulundu ve aradaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Nebivolol tedavisi öncesi FMD % $5,6\pm 3$, tedavi sonrası FMD % $5,3\pm 3$ ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametre sonuçları.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
hs- CRP	3,4±0,49 mg/L	2,97±0,74 mg/L	= 0,001
vWF	107,1 ± 62,3	86,7 ± 58,9	= 0,004
Fibrinojen	341,9 ± 89,5 mg/dl	299,5 ± 87,2 mg/dl	= 0,012

Sonuç: Kardiyak Sendrom X olan hastalarda nebivolol tedavisi ile endotel disfonksiyonunun biyokimyasal parametreleri olarak kabul edilen hs-CRP, fibrinojen, vWF düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş meydana gelmiştir. Kardiyak Sendrom X' li hastalarda nebivolol tedavisi sonrası FMD değerinde anlamlı artış olmamıştır. Bu bulgular, KSX' li hastalarda nebivololün endotel disfonksiyonunun biyokimyasal parametrelerine olumlu etkisi olmakla birlikte uzun dönem etkilerini belirlemek için geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: kardiyak sendrom x, endotel disfonksiyonu, nebivolol, akım aracılı dilatasyon (FMD).

EFFECTS OF NEBIVOLOL ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN CARDIAC SYNDROME X PATIENTS

ABSTRACT

Aim: The pathophysiological mechanism in cardiac syndrome x (chest pain, positive exercise test and angiographically normal coronary arteries) has been suggested as an impairment in normal endothelial function of the coronary microvasculature, resulting in impaired nitric oxide release and/or activity. The aim of this study was to determine whether nebivolol has any effect on endothelial functions in cardiac syndrome x (CSX).

Patients and methods: Study population consisted of 20 patients with CSX. All of the patients received nebivolol (5 mg/day) for 1 month. Endothelial functions were assessed with high-resolution vascular ultrasound, which measured the brachial artery flow mediated dilatation. High sensitive C reactive protein, von Willebrand factor (vWF), fibrinogen measurements and vascular ultrasound images were obtained before treatment and after 1 month. The variables were expressed as mean \pm standard deviation. Paired student t and Wilcoxon tests were used for statistical analyses.

Results: After the nebivolol treatment hs-C reaktif protein, vWF and fibrinogen levels were significantly decreased (Table). Mean basal lumen diameter was $4,61 \pm 0,49$ mm before nebivolol treatment and $4,92 \pm 0,62$ mm after the treatment; the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Mean post-flow lumen diameter was $4,87 \pm 0,53$ mm before and $4,92 \pm 0,62$ mm after nebivolol treatment ($p < 0.05$). Mean post-nitrate lumen diameter was $5,12 \pm 0,59$ mm before and $5,37 \pm 0,58$ mm after nebivolol treatment ($p < 0.05$). However, there were no significant changes in FMD; $5,6 \pm 3$ % before and $5,3 \pm 3$ % after treatment ($p > 0.05$).

Table: The biochemical results of the patients before and after nebivolol treatment.

	Before	After	p
hs- CRP	3,4±0,49 mg/L	2,97±0,74 mg/L	= 0,001
vWF	107,1 ± 62,3	86,7 ± 58,9	= 0,004
Fibrinogen	341,9 ± 89,5 mg/dl	299,5 ± 87,2 mg/dl	= 0,012

Conclusion: It was found that the levels of the biochemical markers of endothelial dysfunction; hs-CRP, fibrinogen, vWF, were significantly decreased with nebivolol treatment. There was no increase at the FMD ratios. These findings suggest that nebivolol had beneficial effects on the biochemical markers of endothelial dysfunction, however, large studies are needed to determine the long-term effects of nebivolol.

Key words: cardiac syndrome x, endothelial dysfunction, nebivolol, flow mediated dilatation (FMD).

GİRİŞ VE AMAÇ

Göğüs ağrısı genellikle koroner aterosklerozun varlığı ile ilişkili olmakla birlikte göğüs ağrısı olan hastalarda KAG sonucunda %10 ile %30 oranında normal koroner arterler saptanmaktadır (1). Göğüs ağrısı şikayeti bulunan, efor testi pozitif olan, yapılan KAG ile normal koroner arterler tespit edilen hasta grubu KSX olarak tanımlanmaktadır.

Kardiyak Sendrom X' in prognozunun iyi olmasına rağmen tekrarlayan göğüs ağrısı nedeniyle hastaların hayat kalitesi azalmıştır. Ayrıca KSX' li hastalar göğüs ağrısı nedeniyle sık sık hastaneye yatmaktadırlar. Bu durum hastanelerin iş yükünü artırmakta , ek maliyet yükü getirmektedir. Kardiyak Sendrom X' in patogenezi net olarak ortaya konulamamıştır. Bu hasta grubuna uygulanan standart bir tedavi protokolü de bulunmamaktadır.

Kardiyak Sendrom X heterojen bir hasta popülasyonu içermektedir ve patogenezi hakkında değişik mekanizmalar öne sürülmektedir. Anormal ağrı algılaması (2), artmış adrenerjik aktivite (3), azalmış parasempatik aktivite (4), östrojen yetersizliği (5,6), koroner mikrovasküler disfonksiyon (7) KSX' in patogenezinde öne sürülen mekanizmalardandır. Kardiyak Sendrom X' in asıl sebebinin mikrovasküler disfonksiyon olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Endotel disfonksiyonu, endotel tarafından salınan vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) ve vazodilatatör olan nitrik oksit (NO) arasındaki dengeyi bozmaktadır. Bazal NO düzeyi, bazal NO/ET-1 oranı KSX' li hastalarda azalmıştır (8).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçte ilk adım olarak tanımlanmıştır. Endotel, kan hücreleri ile damar duvarı arasında bariyer oluşturması dışında sekreter bir organ gibi görev yapmaktadır. Fonksiyonları incelendiğinde en önemli görevlerini NO aracılığı ile yaptığı görülmektedir. Bu nedenle endotel disfonksiyonunu düzeltmek için uygulanan tedavi NO seviyesini artırmaya yönelik olmalıdır.

Kardiyak Sendrom X' in tedavisinde nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri, antihiperlipidemik ilaçlar, beta blokerler, alfa blokerler, analjezik ilaçlar, hormon replasman tedavisi (HRT) kullanılmıştır.

Nebivolol selektif bir beta adrenerjik blokerdir. Aynı zamanda vazodilatör özelliğe sahiptir. Bu vazodilatör özelliği NO biyoaktivitesini ve düzeyini artırmasına bağlıdır. Literatürde KSX' in tedavisinde nebivolol kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle nebivololün NO biyoaktivitesini ve düzeyini artırmasından dolayı KSX' de endotel disfonksiyonunu ne şekilde etkilediğini incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Koroner Arter Sistemi

Kalbin dış yüzeyinde atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda seyreden sağ ve sol koroner arterler miyokardın kan ihtiyacını karşılar. Bu arterlerden ayrılan daha küçük dallar miyokardın derin bölgelerine dağılırlar (9). Orta boyda muskuler damarlar olan koroner arterler 3 ayrı tabakadan meydana gelirler. En içteki tabaka intimadır ve lümeneye bakan yüzeyinde tek katlı endotel tabakası bulunur. Vazokonstriksiyona ve vazodilatasyona sebep olan maddelerin üretilip salındığı endotel tabakası kan ve arter duvarı arasında yarı geçirgen bir bariyerdir. Media tabakası çok katlı düz kas hücrelerinden oluşur. Bu düz kas hücreleri damar tonusunu sağlayarak lümenenden düzenli kan akımının devamına yardımcı olur. Adventisya tabakasında kollajen ve elastik lifler ile çok sayıda fibroblast ve daha az sayıda düz kas hücresi bulunur (10).

Koroner Kan Akımı

Miyokard kendisine sunulan oksijenin tamamına yakını kullanır. Artan kalbin oksijen ihtiyacını karşılamak için normal koroner arterler koroner kan akımını istirahattekinin 5-6 katına çıkarabilir. Koroner damarların oksijen gereksinimine göre dokunun ihtiyacı doğrultusunda kan akımını ayarlamasına otonom regülasyon denir (11).

Koroner akım rezervi koroner dolaşımın miyokardiyuma ek oksijenli kanı sağlayabilme yeteneğidir (9).

Koroner Arter Kan Akımını Etkileyen Faktörler

Koroner dolaşımın metabolik otheregölasyonunda en çok etkili olan mediyatörler adozin, nitrik oksit (NO), prostaglandinler, karbondioksit, endotelin-1 (ET-1), pH ve laktik asittir (11).

Koroner endotel, NO ve ET-1 salgılar ve metabolik kontrolde rol oynar. Endotelde fonksiyon kaybı olması NO aracılığıyla meydana gelen vazodilatasyonu bozar (12). Parsiyel karbondiokit basıncı ve pH' daki değışiklikler oksijen hemoglobin ayrılma eğrisini etkiler ve parsiyel oksijen basıncındaki değışim üzerinden mediyatörlerin salınımını etkileyerek koroner akımı değıştirirler.

Anjiyotensin II, tiroid hormonu, histamin, glukagon, nöropeptit Y, substans P koroner akımı etkileyen humoral faktörlerdir (13,14). Norepinefrin, arteriyoler beta adrenoeseptörler üzerine direk etki eder ve egzersiz esnasında koroner kan akımındaki artışın % 25' inden sorumludurlar. Fizyolojik düzeydeki sempatik aktivasyon koroner arterlerde vazodilatasyona sebep olmaktadır. Parasempatik aktivasyon sonucu, miyokardın oksijen ihtiyacı azalmakta ve vazokonstriksiyona sebep olmaktadır.

Endotel Ve Endotelin Vasküler Tonus Üzerine Etkileri

Vasküler endotelyum, insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan endotelin fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (15).

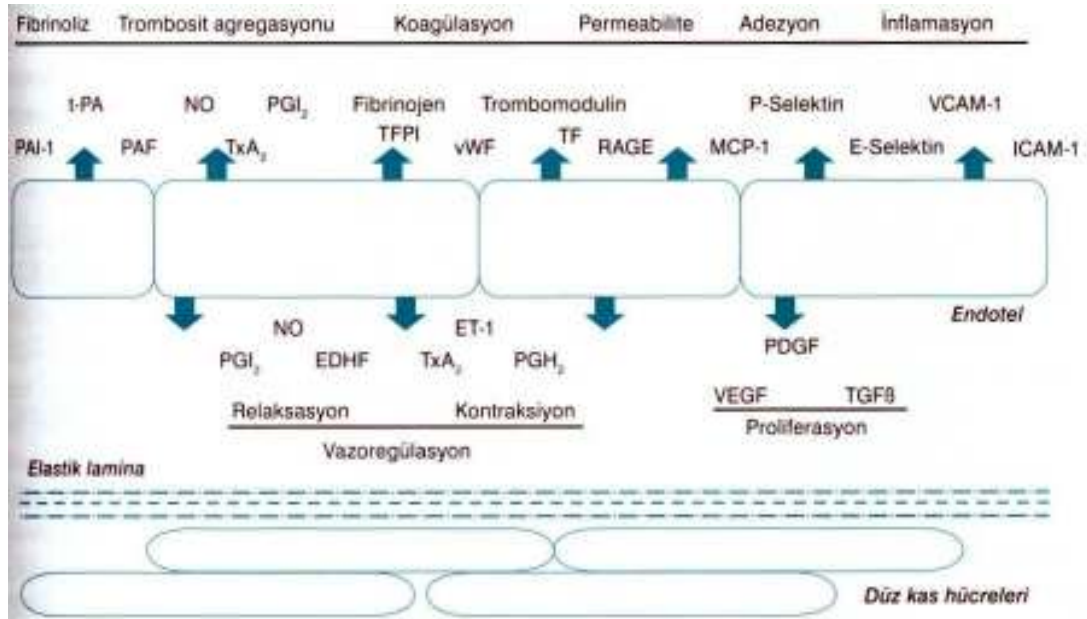
1. Vazodilatatör ve vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü.
2. Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması.
3. Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı.
4. Arter duvarındaki lipoproteinlerin değışimi ve oksidasyonu.
5. Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması.
6. Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanlarının devamlılığının sağlanması.

Endotelin sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde 3 ana rolü vardır (15).

1. Vasküler vazomotor regülasyonun idamesi.
2. Lökosit adhezyonunun ve inflamasyonun kontrolü ve denetimi.
3. Trombozsis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi.

Endotelin Vasküler Tonus Üzerine Etkileri

Vasküler tonus kontrolü, vazodilatatör ve vazokonstriktör mediyatörler arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel, başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatatör etkisi olan prostasiklin (PGI_2) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) salgılamaktadır. Endotel AT II, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör de salgılar (16,17) (Şekil 1). Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının arttığının gösterilmesinden sonra bradikinin, serotonin, adenozin difosfat, adenozin trifosfat, vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EDHF, PGI_2 salgılanmasına sebep olduğu gösterildi (16,18).



Şekil 1: Endotel hücrelerinin sentezlediği mediyatörler

Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Bu ajanların düz kaslar üzerindeki bu reseptörleri uyarması vazokonstriksiyona yol açar. Böylece birçok vazoaaktif ajanın vasküler tonus üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır (16). Tromboksan A₂ endotelde siklooksijenaz yoluyla üretilen ve vazokonstriktör etkisi bulunan bir mediyatördür. Etkisi NO tarafından baskılanır (12).

Kan akımı damar duvarı üzerindeki hemodinamik kuvvetleri artırır, shear strese sebep olur. Shear stres artışı NO ve PGI₂ yapımının artmasına neden olur. İn vivo ve in vitro koşullarda arteriyal kan akımının artması vazodilatasyona neden olur. Bu etkinin endotel tabakasının çıkarılması ile kaybolduğu görülmüştür (14).

Nitrik Oksit

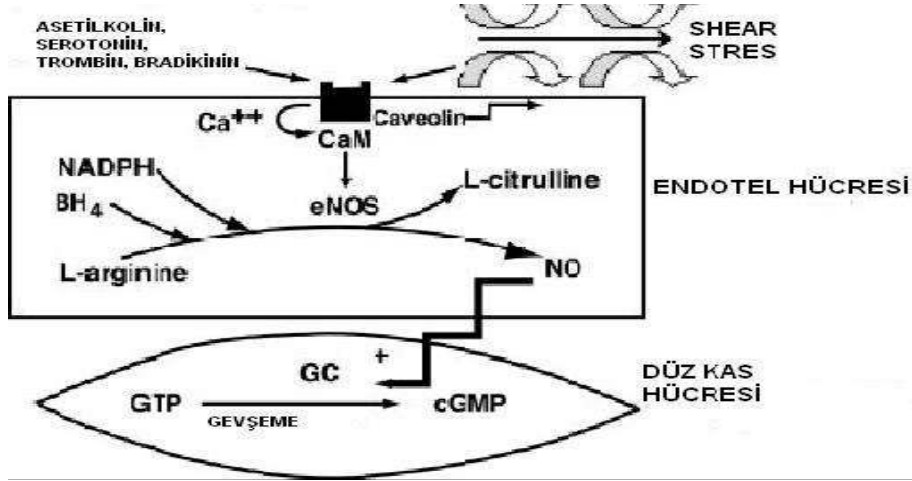
Nitrik oksit endotelyumdan salgılanan en önemli mediyatördür. Endotel disfonksiyonunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel disfonksiyonun ana mekanizmasıdır ve ateroskleroz gelişme riskini artırmaktadır (19).

Nitrik Oksitin Sentezlenmesi

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen NO bir nitrojen ve bir oksijen atomunun birleşmesiyle oluşan kimyasal yapıya sahip olup, fazladan bir elektron içermektedir. Nitrik oksit yüksüz olduğu için membranlardan kolayca geçer, eşleşmemiş bir elektrona sahip olması nedeni ile de hızlı reaksiyona girer. Yarı ömrü 3–50 sn' dir (20,21).

Nitrik oksit, endotelial hücrelerde prekürsörü olan L-arginin' in L-siturillin' e oksidasyonu sırasında açığa çıkar (12). Bu reaksiyonu nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi katalizler (22). Nitrik oksit sentetaz enziminin üç türü vardır; nöronal NOS, sitokinlerin indüklediği NOS, endotel kökenli NOS (eNOS) (23). Her üç enzim de L-argininden beş basamaklı bir oksidasyon sonunda L-siturillin ve NO oluştururlar (Şekil 2).

Bu reaksiyon kofaktör olarak nikotinamide adenin dinukleotid fosfat, tetrahidrobiopterin, flavin adenin dinukleotid ve flavin mononukleotide gereksinim duyar (24).



Şekil 2: Nitrik oksit sentezi

Nitrik Oksitin Fonksiyonları

Nitrik oksit, endotel bağımlı vazodilatasyonu, AT II ve ET-1 gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkisini engelleyerek sağlar. Aynı zamanda platelet agregasyonu ve adezyonu, lökosit adezyon ve infiltrasyonu ile vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan major mekanizmalardandır (25). Koroner plakta, plazmanın ve makrofajların okside LDL içeriği akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (26). Nitrik oksit, LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunu engeller (27). Okside LDL, eNOS' u inaktive ederek NO üretimini inhibe eden kaveolin-1 sentezini artırır. Oksidatif stres, LDL' den bağımsız mekanizma ile NO üretimi ve aktivitesiyle yarışır, örneğin serbest radikal süperoksit anyonları NO' i hızlıca inaktive eder ve NO sentezinde kofaktör olan tetrahidrobiopterini ortadan kaldırır (28).

Nitrik oksit üretimindeki veya aktivitesindeki azalma vazokonstriksiyon, platelet agregasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, lökosit adezyonu ve oksidatif stres gibi ateroskleroz gelişimini hızlandıran etkilere yol açar (29).

Nitrik Oksit'in fonksiyonları:

1. Vazodilatasyon.
2. Düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonun inhibisyonu.
3. Endotelin-1 inhibisyonu.
4. Monosit adezyonu inhibisyonu.
5. Adezyon molekülü inhibisyonu.
6. Trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder.
7. Lökositlerin adezyon moleküllerine yapışmasını önler.
8. Vasküler düz kas çoğalmasını inhibe eder.
9. Rezistans damarlarda vasküler tonusu ayarlar.
10. Vasküler bütünlüğünün sağlanması.

Kardiyak Sendrom X

Tipik göğüs ağrısı genellikle koroner aterosklerozun varlığı ile ilişkilidir. Ancak tipik göğüs ağrısı olup KAG yapılan hastaların %10-30' unda normal koroner arterler tespit edilmiştir (1). 1967' de ilk kez Kemp ve arkadaşları tarafından tipik göğüs ağrısı olup KAH gibi elektrokardiyografi (EKG) değişikliği bulunan ancak KAG ile normal koroner arterler tespit edilen hastalar KSX olarak tanımlanmıştır (30). Kardiyak Sendrom X' in tanımı konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte tipik göğüs ağrısı olup, pozitif efor testi bulunan ve KAG ile normal koroner arterler tespit edilen hastalar KSX olarak tanımlanmaktadır.

Kardiyak Sendrom X' teki göğüs ağrısının karakteri, lokalizasyonu, tetikleyici faktörler, göğüs ağrısı esnasında oluşan ST segment değişiklikleri KAH varlığında görülenlerle benzerdir (31). Sıklıkla göğüs ağrısı istirahatte olmaktadır ve süresi uzamıştır (32). Kardiyak Sendrom X' li hastalardaki efor testi sırasındaki iskemik ST değişiklikleri yüksek kalp hızında ve kan basıncında oluşmasına rağmen ST segment depresyonu KAH' dakine benzemektedir (33-36). Bu hastalarda, koroner arter spazmı sonucu gelişen varyant anjina pektorisli hastalarinkine benzer şekilde çok nadiren de olsa mikrovasküler spazma bağlı ST segment elevasyonu görülmektedir (37). Koroner arter spazmı, hiperventilasyon, ergonovin veya asetilkolin

provakasyon testleri ile değerlendirilebilir (38). Kardiyak Sendrom X heterojen bir durumdur. Prognozunun iyi olmasına rağmen teğhisi ve tedavisi halen tartişmalıdır. Elektrokardiyografi bulguları ve ggs ağrısının sebebini açıklamak için bir çok hipotez ne sürülmüştür. Normal koroner anjiyografisi bulunan, egzersizin indüklediği ggs ağrısı olup, diyabetes mellitusu (DM) ve hipertansiyonu olmayan hastalarda atriyal pacing ile azalmış koroner dilatasyon kapasitesi ve artmış koroner rezistans gösterilmiştir. Ayrıca bu hastaların çoğunluğunda miyokardiyal iskeminin objektif, metabolik belirteci olan miyokardiyal laktat üretimi tespit edilmiştir (39). Benzer hasta gurubunda hızlı atrial pacing ile büyük kardiyak venlerdeki artışının kısıtlandığı tespit edilmiştir. Bu hastalara vazokonstriktör olan ergonovin uygulanması ile bu cevap daha da çok kısıtlanmıştır (40).

Bu bulguların ışığında KSX' li hastalardaki mikrovasküler vazodilatatör anormalliğin koroner flow rezervinin kısıtlanmasından dolayı olduğu tespit edilmiştir (39,41-45). Mikrovasküler anjina terimi bu durumu karakterize etmek için kullanılmıştır (40). Kardiyak Sendrom X' deki anormal mikrovasküler dilatasyon cevabının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte endotelial disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (7).

Endotelial Disfonksiyon

Son 20 yıl içerisinde vasküler endoteliumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler homeostaz için önemli olduğu anlaşılmıştır. Vasküler homeostazın, büyük oranda endotel hücrelerinin fizyolojik ve mekanik btnliğnn korunmasına bağlıdır. Bu nedenle endotel, kan ile damar duvarı arasında mekanik bir bariyer olmaktan çok daha fazla öneme sahiptir. Endotelin vasküler geçirgenlik, makromolekül transportu, vasküler tonusun idamesi, tromboz oluşumu, fibrinolizis, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi olaylarda merkezi düzenleyici konuma sahiptir (46).



Şekil 3: Endotel erozyonu

Endotelyal disfonksiyon, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO' in azalmasıdır (47). Bu dengesizlik, endotel disfonksiyonunun karakteristiği olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Endotel disfonksiyonu "Endotelyal Aktivasyon" göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortam yaratmaktadır (48) (Şekil 3).

Endotel Disfonksiyonu ve Koagülasyon Göstergeleri

Endotel tabakası trombosit fonksiyonunu, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizisi etkiler. Endotel tabakasının fizyolojik olarak önemli bir fonksiyonu antitrombotik yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu engelleyerek pıhtılaşmayı önlemektir.

Bu negatif yüklü proteoglikan tabakada hasar gelişirse, endotel tabakası prokoagülan bir yüzeye dönüşür. Okside LDL, shear stres, inflamasyon, yaş ve hormonlar endotel üzerindeki prokoagülan faktörlere etki ederler. Koagülasyon sadece tromboz ile sonuçlanmaz aynı zamanda inflamasyon ve hücresel büyümeyi de tetikler. İnflamasyon intravasküler doku faktörünün ekspresyonunu artırarak damar endotelinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Endotelin salgıladığı prokoagülan faktörlerden olan vWF, hasarlı endotel hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. İki önemli fonksiyonu vardır: (1) faktör VIII'i

stabilize eder ve taşır, (2) subendoteldeki bağ dokusu ve spesifik membran reseptörlerine bağlanır, trombosit adezyonunu uyarır.

Plazmada artmış vWF seviyesi endotel disfonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, endotel disfonksiyonunun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların habercisi olabilir (49).

Endotel Disfonksiyonu ve İnflamasyon

Normal endotel hücreleri lökositlerin yapışmasına dirençlidir. Ancak inflamasyon başladığında endotel hücrelerinin yüzeyinde selektin ailesinden olan moleküllerin ekspresyonu artar. Bu moleküller monositlerin endotel hücrelerine yapışmasına aracı olurlar. Endotel hücre yüzeyine yapışan monositler intimaya geçerler ve makrofajlara dönüşürler. Böylece aterosklerotik lezyonların erken formu olan lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinden oluşan yağlı çizgiler oluşur (50).

Ateroskleroz gelişen hastalarda IL-6, tümör nekroze edici faktör-alfa, fibrinojen ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri ile klinik sonuçlar arasında ilişki bulunmaktadır. Özellikle hs-CRP kardiyovasküler olaylar için en güçlü bağımsız belirteçlerden birisidir (51,52). C reaktif protein, nitrik oksit sentetaz enzimine etki ederek NO salınımını azaltır. Ayrıca CRP' nin ET-1 ve IL-6 salınımını uyardığı, adezyon moleküllerini artırdığı gösterilmiştir (52).

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Ultrasonografik olarak Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümü

Endotel, kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyaranlara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akımını ve dağılımını ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine (shear stres) dilatasyon yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (FMD) adı verilir.

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tespitinde brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilmiştir (53).

Endotel hücre membranı “kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları” gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşıncı hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır (53-55). Akım aracılı dilatasyonunun ana mediyatörü endotel kaynaklı NO’ tir (56). Endotelin ortadan kaldırılması veya NOS inhibitörleri ile NO sentezinin engellenmesi bazı damarlarda FMD’ yi ortadan kaldırır (55). Akım aracılı dilatasyon basit anlamda uyarı sonrası çaptaki değişimin bazal çapa oranı olarak ifade edilmektedir (57).

$$\text{FMD} = \% \frac{(\text{Hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{Bazal çap})}{\text{Bazal Çap}}$$

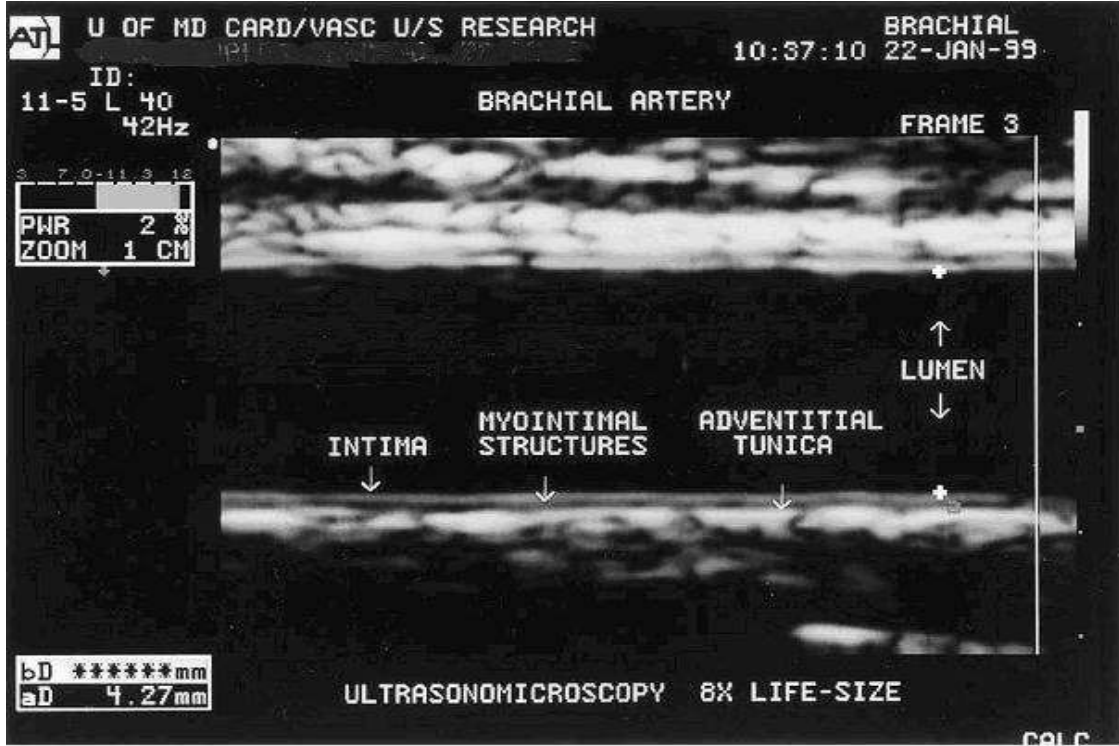
Bazal Çap

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda FMD’nin normal değerleri % 7-10 bulunmuş olup , birçok hastalık sürecinde bu değer % 0-5’ e inmektedir (57,58).

Bazal çap yüzde değişimi iki şekilde etkilemektedir. İlk olarak herhangi bir çap değişimi için, daha büyük bir bazal çap daha küçük bir yüzde değişime yol açmaktadır. İkinci olarak daha küçük arterler büyük olanlara göre daha fazla oranda dilate olmaktadır (59). Bazal çapları birbirinden farklı bireyler ve gruplar karşılaştırılırken her iki faktörde göz önüne alınmalıdır.

Akım aracılı dilatasyonun için radyal, aksiller veya yüzeyel femoral arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm’ den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 6mm’ den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazaodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (58, 60, 61).

Ultrasonografik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) transducer ile yapılmaz. Akım aracılı dilatasyonunun değerlendirilmesi için öncelikle brakial arterde bir akım uyarı meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu ya antekubital fossanın yukarısına yada ön kola yerleştirilir. Brakial arter, antekubital fossanın hemen yukarısında linear planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının net olarak görüntülenmesi lazımdır (60-62) (Şekil 4). Bazal görüntüler değerlendirildikten sonra tansiyon aleti manşonu, sistolik tansiyonun 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir ve şişirildikten sonra 5 dk bu pozisyonda tutulur. Azami hiperemi 5 dakikada elde edilmektedir; 5 dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır.



Şekil 4: Brakiyal arterin longitudinal düzlemde anatomik sınırlarının gösterildiği ultrasonografik görünümü.

Böylelikle antegrad kan akımı kesilir ve iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucu olarak da akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon meydana gelir. Tansiyon aleti manşonu indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur (61,63,64). Manşon indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2D görüntüleri alınır. Tansiyon aleti manşonu indirildikten brakiyal arter lümen çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (53-56).

Akım aracılı dilatasyonunun, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Bir çok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun manşon indirildikten sonraki 45-60. saniyeler arası olduğu gösterilmiştir.

Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenebilir. Bu da FMD' nin NO bağımlı bir mekanizma ile meydana geldiğini göstermektedir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir.

Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-gürültü oranına sahip olması yöntemin zorluklarıdır (65-67).

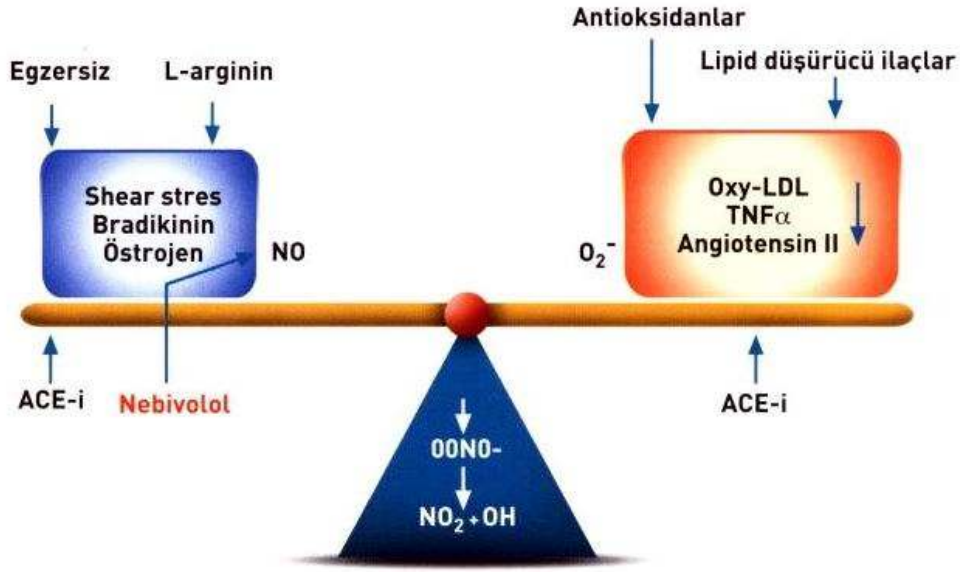
Nitrogliserin ile Endotele Bağımlı Olmayan Vazodilatasyonunun Değerlendirilmesi

Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine geçen nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur. Aksine endotel disfonksiyonu nedeni ile oluşan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır (68).

Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için reaktif hiperemi sonrası 10 dk beklenmelidir. Maksimum vazodilatatör yanıtın belirlenmesi ve vasküler düz kas fonksiyonlarının göstergesi olarak endotelden bağımsız vazodilatasyonunun değerlendirilmesi amacı ile eksojen NO kaynağı olarak nitrogliserin sprey veya İsordil® 5 mg dilaltı verilmelidir. Beş dakika sonra nitrogliserin sonrası brakial arter lümen çapı ölçümleri yapılmalıdır (68, 69).

Kardiyak Sendrom X' in Tedavisi

Göğüs ağrısı olup normal koroner arterler tespit edilen KSX' li hastalarda prognoz iyidir. Ancak sık sık meydana gelen göğüs ağrısı hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Hayat kalitesini artırmak ve göğüs ağrısını azaltmak için tedavi önerilmektedir. Kardiyak Sendrom X heterojen bir hasta grubu içermektedir ve KSX' teki göğüs ağrısının altında birçok mekanizma yatmaktadır ve standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.



Şekil 5: Nebivolol NO salınımını artırarak ateroskleroza engeller.

Kardiyak Sendrom X' in tedavisinde nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler, ACE inhibitörleri, antihiperlipidemikler, imipramin, aminofilin ve HRT kullanılmıştır. Beta blokerler KSX' li ve mikrovasküler anjinası olan hastalarda kullanılmıştır. Beta blokerler göğüs ağrısını, monoterapi olarak verildiğinde %9-60, oral nitratlarla kombine verildiğinde %30 oranında azaltmıştır (32,70). Sempatik aktivitenin artmış olduğu KSX' li hastalarda faydalıdır (71,72).

Bu hastalar medikal tedavi verilmesine rağmen tekrarlayan göğüs ağrısı şikayetiyle sık sık hastaneye yatmaktadırlar. Ancak yapılan tüm çalışmaların sonucunda etkili bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır.

Nebivolol selektif bir beta-1 adrenerjik bloker olmasına rağmen vazodilatör özelliğe sahiptir. Bu vazodilatör özelliği NO biyoaktivitesini artırmasına bağlıdır (Şekil 5). Nebivolol endotel aracılı vazodilatasyon yapmaktadır ve KSX' in tedavisinde bu özelliklerinden dolayı etkili olabilir (73, 74).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı' na 2005 Mayıs ve 2006 Mart tarihleri arasında tipik göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran ve efor testi pozitif olan, KAG ile normal koroner arterler tespit edilen ve Kardiyak Sendrom X tanısı konulan 20 hasta alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve rutin poliklinik muayeneleri yapıldı. Hastalardan tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, vWF, fibrinojen, hs-CRP için kan örnekleri alındı. Tüm hastaların efor testleri Bruce protokolüne göre yapıldı. Koroner anjiyografi sonrası koroner arter spazmını dışlamak için tüm hastalara hiperventilasyon provakasyon testi yapıldı.

Daha önceden KAH tanısı almış, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, inflamatuvar hastalığı olanlar, akut perikardit veya miyokardit geçirenler, iskelet kası hastalığı olanlar, akut veya kronik böbrek yetmezliği olanlar, sistemik enfeksiyonu olan hastalar, kanser hastaları, DM, komplet dal bloğu ve ciddi AV iletim kusurları, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, ejeksiyon fraksiyonu (EF)<%50), hipertrofik kardiyomyopati, dilate kardiyomyopati, orta ve ciddi derecede kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kardiyak Sendrom X tanısı konulan hastaların tedavi başlamadan önce plazma vWF, fibrinojen, hs-CRP düzeyleri ölçüldü. Hastaların nebivolol tedavisi öncesi brakiyal arter bazal, akım sonrası ve nitrat sonrası ortalama lümen çapları ölçüldü.

Tedavi öncesi ölçümler tamamlandıktan sonra hastalara bir ay süresince günde 5mg nebivolol tedavisi verildi. Hastalar bir ay boyunca başka antiiskemik, antihipertansif ve antihiperlipidemik tedavi almadılar. Ek tedaviye gerek olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bir ay sonra hastalar kontrole çağrılarak biyokimyasal parametrelerin tekrar değerlendirilmesi için kan örnekleri alındı. Nebivolol tedavisi 24 saat önce kesilen hastaların tedavi öncesi değerlendirilen brakial arter ölçümleri tekrar yapıldı. Tedavi öncesi biyokimyasal parametreler ve brakial arter ölçümleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldı.

Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Biyokimyasal Parametreler

Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I[®] cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem[®]) çalışıldı. Normal değerler total kolesterol için 70–220 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60–170 mg/dl alındı. Hastalardan böbrek fonksiyonları için kan alındı. Böbrek fonksiyonları için BECKMAN COULTER SYNCHRON LX20[®] Clinical System cihazı ve kitleri kullanıldı. Hemoglobin, beyaz küre değerlerini kapsayan tam kan sayımı yapıldı. Yüksek sensitif C-Reaktif protein Cardiophase[®] hs-CRP kitleriyle Dade Behring[®] cihazıyla çalışıldı. Normal değeri 0-6 mg/L olarak alındı. Von Willebrand faktör aktivite düzeyi ristosetin kofaktör aktivitesine (RiCof) göre Chrono-Log Whole-Blood Aggregometer[®] cihazıyla değerlendirildi. RiCof düzeyinin 40' in altında olması aktivitenin yetersiz, RiCof düzeyinin 40' in üzerinde olması ise aktivitenin normal olduğunu göstermektedir. Fibrinojen düzeyi ise Fibriquik[®] kitleriyle MDA-II[®] cihazıyla çalışıldı. Normal değerleri 146-380 mg/dl olarak alındı.

Efor Testi

Hastalara egzersiz stres testi QUINTON 5000[®] (An-A-H Robbins Company) marka cihazla Bruce protokolüne göre maksimal efor testi yapıldı. Tüm hastaların egzersiz öncesi rutin 12 derivasyonlu EKG' leri çekildi. Kalp hızı, kan basıncı ve EKG her

stage sonunda kaydedildi. Hedef kalp hızı için ‘Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika)=220 - yaş (yıl) formülü kullanıldı. Efor testinde göğüs ağrısı olması, sistolik kan basıncının başlangıç kan basıncına göre 10 mmHg ve daha fazla düşmesi, bradikardi gelişmesi, ardışık 2 ya da daha fazla derivasyonda ST segmentinin downsloping ya da horizontal biçimde J bileşkesinden 80 ms sonra 1 mm ve daha fazla çökme gözlenmesi ya da elevasyonu olması testin pozitif olma kriterleri olarak alındı.

Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara TTE ile inceleme yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler Vingmed Sistem V[®] (Vingmed GE System 5, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz’lik transducer kullanılarak yapıldı. Hastalar 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübitis pozisyonu verilerek değerlendirildi. M –mod ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu genişlikleri, sol ventrikül (LV) EF’ u parasternal uzun aks görüntüleme ile ölçüldü. İki boyutlu ve renkli Dopler incelemeler ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ,sol ventrikül duvar hareketleri ile mitral, aort, triküspit, pulmoner kapakların yapıları ve bu kapaklara ait yetmezlikler değerlendirildi.

Koroner Anjiyografi ve Değerlendirmesi

Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6F veya 7F kateterler kullanılarak selektif koroner anjiyografi yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 (Hollanda) kullanıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist–370) veya Iohexol (Omnipaque 350 mg/ml) kullanıldı. Ventrikülografi yapılan bireylerin sol ventrikül ve aort basınçları ölçülerek kaydedildi. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra ‘’ off-line ‘’ve visüel olarak incelendi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda değerlendirildi.

Hiperventilasyon Testi

Hiperventilasyon testi koroner arter spazmınının tanısında kullanılan spesifik bir testtir. Hastaların dilaltı nitrat hariç bütün ilaçları testten 3 gün önce, dil altı nitrat ise

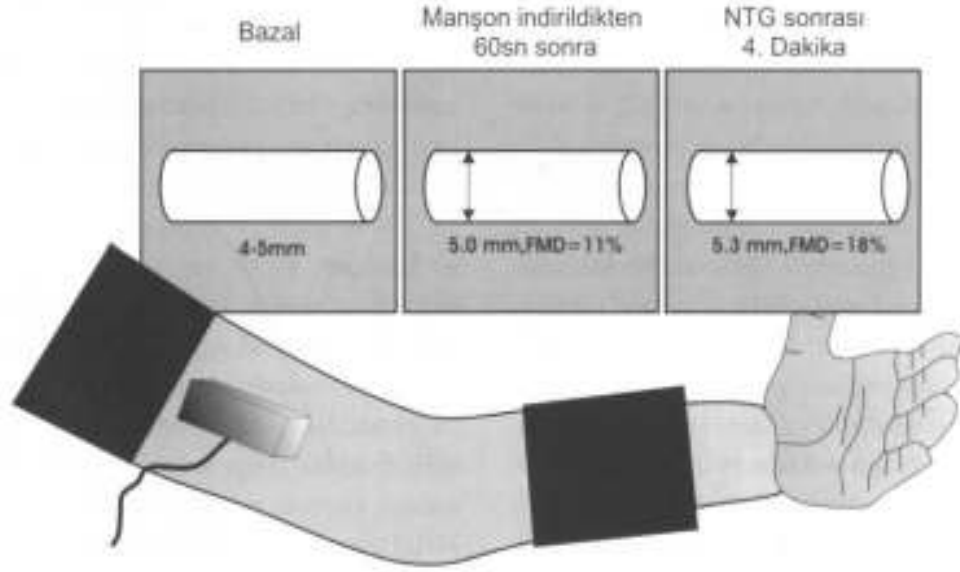
test yapılmadan 2 saat önce kesildi. Hiperventilasyon testinden önce, test esnasında 1 dk aralıklarla ve sonrasında hastaların 12 derivasyonlu EKG' leri çekildi. Test sırasında belli aralıklarla tansiyon takibi yapıldı. Hastalar 6 dk süresince kuvvetli hiperventilasyon yaptılar. Test bittikten sonra 10 dk daha takip edildiler. Hiperventilasyon sırasında göğüs ağrısı veya EKG' de ST segment elevasyonunun olması durumunda test sonlandırıldı. Hiperventilasyon testi aşağıdakilerden birinin olması durumunda pozitif kabul edildi :

1. Birbirini takip eden en az 2 derivasyonda; hiperventilasyon esnasında veya sonrasında ST segment elevasyonunun ≥ 0.2 mv olması.
2. Birbirini takip eden en az 2 derivasyonda; hiperventilasyon sonrasında ST segment depresyonunun ≥ 0.1 mv olması.
3. Hiperventilasyon öncesinde bulunmayan, test esnasında veya sonrasında ortaya çıkan negatif U dalgası.

Brakiyal Arterde Akıma Bağlı Dilatasyonun Değerlendirilmesi

Brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonunun değerlendirilmesi için 8-12 saatlik açlık döneminden sonra tüm vazoaaktif ilaçları kesilmiş olan hastalar sessiz ve uygun ısı olan ortamda sırtüstü yatırıldı ve brakiyal arter boylamsal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerinde lokalize edildi. Hastalar FMD' yi etkileyecek test öncesi egzersiz yapmadılar ve testten en az 4-6 saat öncesi sigara içmediler. Lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi.

Ölçümler, görüntüleme esnasında simultane EKG kaydı ile optimize edilerek kardiyak siklusun aynı döneminde diyastol sonunda alındı. Brakiyal arter bazal lümen çapı ölçüldü. Üç farklı yerden alınan değerlerin ortalaması mm cinsinden bazal lümen çapı olarak kaydedildi. Brakiyal arterde akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. (Şekil6).



Şekil 6: Brakiyal arterin ön kol ve kol bölgelerinde manşon kullanılarak iki ayrı yöntemle görüntülenmesi.

Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak oklüzyonu için basınç hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartıldı ve manşon 5 dk bu pozisyonda tutuldu. Antegrad kan akımı kesildi ve iskemi yaratılmış oldu. Manşon indirildiğinde brakiyal arterde reaktif hiperemi oluştu. Manşon indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2D görüntüleri alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakiyal arter lümen çapı olarak kaydedildi.

Nitrogliserin ile Endotele Bağımlı Olmayan Vazodilatasyonunun Değerlendirilmesi

Nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için reaktif hiperemi sonrası 10 dk beklenildi. Endotelden bağımsız vazodilatasyonunun değerlendirilmesi amacı ile eksojen NO kaynağı olarak isordil 5 mg dilaltı verildi. Klinik olarak belirgin hipotansiyon veya bradikardisi olanlara dilaltı isordil verilmedi. Beş dakika sonra nitrogliserin sonrası brakiyal arter lümen çapı olarak üç farklı yerden ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olan değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için paired student t testi, sayısal dağılımı normal olmayan değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için ise Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı polikliniğine göğüs ağrısıyla başvuran efor testi pozitif bulunan, KAG ile normal koroner arterler tespit edilerek KSX tanısı konan 20 hasta (8 erkek ve 12 kadın) alındı. Hastaların yaşları 38 ile 61 arasında değişmekteydi ve ortalama 47.2 ± 6.5 yıl idi. Dört erkek, bir kadın hasta sigara içiyordu. İki erkek, 2 kadın hastada hiperlipidemi mevcuttu. On iki kadın hastanın 8' i menopozda idi ve hiçbiri hormon replasman tedavisi almıyordu. Hastaların hepsinin TA' i 140/70 mmHg' nin altındaydı.

Hastalar TTE ile değerlendirildi. Yapılan TTE' de hastalarda kardiyomyopati, ciddi kalp kapak hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi yoktu. Ayrıca hasta grubundaki bireylerin geçirilmiş MI hikayesi, ciddi koroner arter hastalığı, ciddi kalp kapak hastalığı yoktu.

Hastaların ortalama LDL düzeyleri $97,4 \pm 24,3$ mg/dl olarak saptandı. Hastaların ortalama HDL düzeyleri $45,2 \pm 13,7$ mg/dl idi.

Hastaların hepsinin efor öncesi çekilen EKG' si normaldi. Efor testi pozitif olan 20 hastanın, yapılan KAG' de normal koroner arterler saptandı.

Hastaların tamamına koroner arter spazmını tespit etmek amacıyla KAG sonrası hiperventilasyon provokasyon testi yapıldı ve koroner arter spazmı tespit edilmedi.

Tablo 1 : Hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet; K/E	12/8
Yaş (yıl)	47,2±6,5
DM; n	-
Hiperlipidemi n (%)	4 (20)
Sigara; n (%)	5 (25)
Menapoz n (%)	8 (66,6)
LV EF (%)	64,7±4,3
Hemoglobin (gr/dl)	13,1± 1,7
Lökosit (10³/µl)	6,1±1,3
Total Kolesterol (mg/dl)	177,3±46
Trigliserid (mg/dl)	136,6±63,5
HDL kolesterol (mg/dl)	45,2±13,7
LDL kolesterol (mg/dl)	97,4±24,3
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126 ±8
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76±5

Nebivolol tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi

Kardiyak Sendrom X tanısı konan 20 hastanın medikal tedavi öncesi ortalama hs-CRP düzeyi 3.4±0.49 mg/L bulundu. Bir ay nebivolol tedavisi sonrası ölçülen ortalama hs-CRP düzeyi 2.97±0.74 mg/L idi. Tedavi öncesi düzeyiyle karşılaştırıldığında tedavi sonrası hs-CRP düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2).

Nebivolol tedavisi öncesi hastaların ortalama vWF aktivite düzeyi 107,1 ± 62,3 olarak ölçüldü. Tedavi sonrası tekrar değerlendirilen vWF aktivitesi 86,7 ± 58,9 olarak bulundu. Nebivolol tedavisi sonrası ortalama vWF aktivite düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2).

Nebivolol tedavi öncesi ortalama bazal fibrinojen düzeyi $341,9 \pm 89,5$ mg/dl olarak ölçülürken tedavisi sonrası $299,5 \pm 87,2$ mg/dl ölçüldü. Fibrinojen düzeyindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2).

Tablo 2 : Hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametre sonuçları.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
hs- CRP	$3,4 \pm 0,49$ mg/L	$2,97 \pm 0,74$ mg/L	0.001
vWF	$107,1 \pm 62,3$	$86,7 \pm 58,9$	0.004
Fibrinojen	$341,9 \pm 89,5$ mg/dl	$299,5 \pm 87,2$ mg/dl	0.012

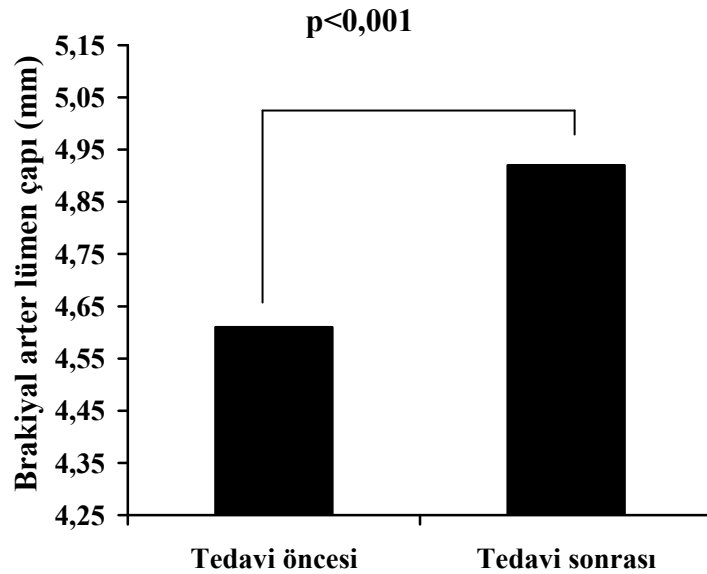
Nebivolol tedavisinin brakiyal arter çapları üzerine etkisi

Kardiyak Sendrom X tanısı konulan, ilaç tedavisi almayan hastaların brakiyal arter bazal lümen çapları ölçülerek ortalama değerler alındı. Nebivolol tedavisi öncesi hastaların brakiyal arter bazal lümen çapı ortalama $4,61 \pm 0,49$ mm olarak bulundu. Nebivolol tedavisi alan hastaların işlemden 12 saat önce tedavisi kesilerek brakiyal arter bazal lümen çapı tekrar değerlendirildi. Tedavi sonrası brakiyal arter bazal lümen çapı $4,92 \pm 0,62$ mm olarak ölçüldü (Tablo 3). Tedavi sonrası brakiyal arter bazal lümen çapındaki artış tedavi öncesi bazal lümen çapına göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil 7).

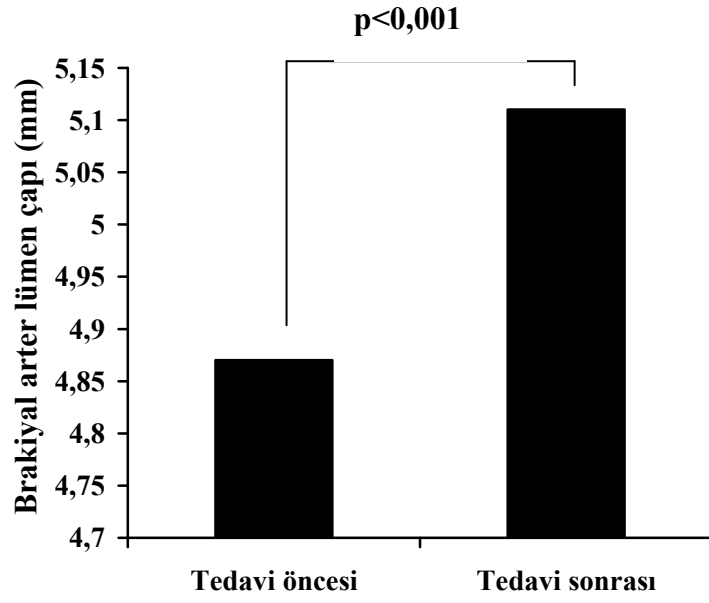
Tablo 3 : Hastaların tedavi öncesi ve sonrası brakiyal arter lümen çapları sonuçları.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Bazal brakiyal arter lümen çapı	4,61±0,49 mm	4,92±0,62mm	p< 0,001
Akım sonrası brakiyal arter lümen çapı	4,87±0,53 mm	5,11±0,56 mm	p=0,002
Nitrat sonrası brakiyal arter lümen çapı	5,12±0,59 mm	5,37±0,58mm	p<0,001
FMD %	5,6±3	5,3±3	p>0.05

Nebivolol tedavisi öncesi brakiyal arter akım sonrası lümen çapı $4,87 \pm 0,53$ mm iken birinci ay sonunda lümen çapı $5,11 \pm 0,56$ mm olarak bulundu. (Tablo 3). Tedavi sonrası brakiyal arter akım sonrası lümen çapındaki artma tedavi öncesi değerine göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil 8).

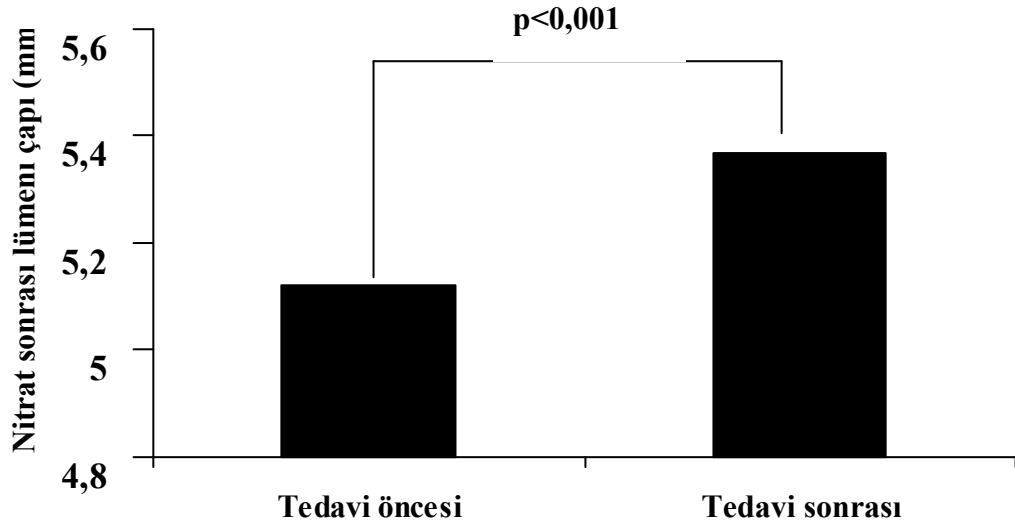


Şekil 7: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter bazal lümen çapı



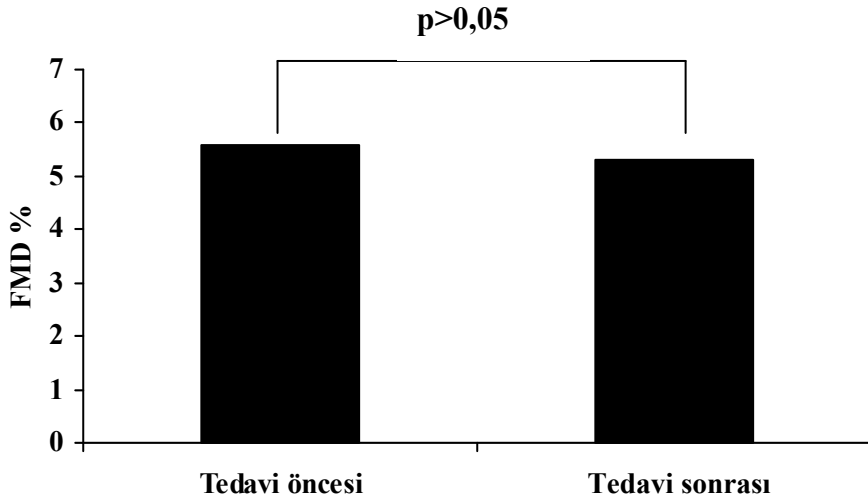
Şekil 8: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter akım sonrası lümen çapı

Hastaların brakiyal arter nitrat sonrası lümen çapı nebivolol tedavisi öncesi $5,12 \pm 0,59$ mm olarak ölçüldü. Bir ay günde 5mg nebivolol tedavisi sonrası hastaların brakiyal arter nitrat sonrası lümen çapı tekrar ölçüldü ve $5,37 \pm 0,58$ mm olarak bulundu (Tablo 3). Nitrat sonrası brakiyal arter çapları arasındaki fark tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Şekil 9).



Şekil 9: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter nitrat sonrası lümen çapı

Hastaların akım sonrası çaptaki değişim yüzdeleri hesaplandığında; nebivolol tedavisi öncesi ortalama % 5,6±3 bulunurken tedavisi sonrası akım sonrası çaptaki değişim yüzdesi ortalama %5,3±3 bulundu (Tablo 3). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası akım sonrası çaptaki değişim yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil10).



Şekil 10: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD (%)

TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı varlığında göğüs ağrısı, miyokardiyal iskeminin önemli bir bulgusu olup miyokardiyal oksijen talebi ile kan akımı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. Göğüs ağrısı nedeniyle KAG yapılan hastaların %10-30 kadarında normal koroner arterler saptanmıştır (1). Koroner stenoz olmaksızın, iskemiden bağımsız olarak göğüs ağrısı oluşabilir. Bunun sebebi emboli, tromboz veya vazospazma sekonder olabileceği gibi mikrodolaşım disfonksiyonuna bağlı olarak da gelişebilir.

İlk kez 1967' de Kemp ve arkadaşları tarafından göğüs ağrısı olan, pozitif efor testi bulunan, KAG ile normal koroner arterler tespit edilen hasta grubunu tanımlamak için Kardiyak Sendrom X terimi kullanılmıştır (75). Kardiyak Sendrom X' in altında yatan patafizyoloji net olarak ortaya konamamıştır. Bu hastalarda yapılan KAG' de koroner arterler normal gözüktükçe de intrakoroner ultrasonografi incelemesi sonucu koroner arterlerde ateromatöz hastalık bulunmuş ve intimal kalınlaşma tespit edilmiştir (76). Bu morfolojik bozulma koroner ritmik kasılma ve gevşemeyi etkilemektedir ve KSX' de görülen NO' in yetersiz salınımının sebebi olabilir.

Yıllardır epikardiyal koroner arterler, kardiyak olayların tek sorumlusu olarak görülmüştür. Kardiyak Sendrom X' in tanımının yapılmasıyla birlikte mikrovasküler yapılar üzerinde çalışmalar başlatılmıştır. Günümüzde endotel fonksiyon bozukluğunun mikrovasküler disfonksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir (77).

Kardiyak Sendrom X hastalarının uzun dönem prognozlarının iyi olmasına rağmen hayat kaliteleri düşüktür (78-83). Kardiyak sendrom X tanısı konulan hastaların %10-20 kadarı takip eden 2-3 yılda akut koroner sendrom ön tanısıyla hastaneye yatırılmaktadır. Koroner arter cerrahi çalışma grubu KSX' li hastaların 7 yıllık surveyini % 96 olarak rapor etmişlerdir (81). Kaski ve arkadaşları KSX' li 99 hastayı 7 yıl boyunca takip etmişler ve hastaların 98' inde kardiyak ölüm veya MI meydana gelmemiştir (32). Cox ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada göğüs ağrısı olup normal veya normale yakın KAG' si olan 24 hastaya unstabil anjina pektoris sebebiyle kontrol KAG yapıldığında sadece 2 hastada koroner arterlerde %30' dan fazla darlık tespit etmişlerdir. Bu 2 hastanın ilk çekilen EKG' lerinde sol dal bloğu ve ilk yapılan KAG' de minimal koroner lümen düzensizlikleri saptanmıştır. Ayrıca bu 2 hastada KAH açısından birçok risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (84).

Kardiyak Sendrom X' in prognozunun iyi olmasına rağmen klasik antiiskemik tedaviye alınan yanıtın yetersiz olması, eşlik eden psikiyatrik morbidite oranlarının yüksek olması hastaların hayat kalitesini azaltmaktadır. Kardiyak sendrom X' de hasta grubu heterojendir. Tedavide amaç göğüs ağrısını azaltıp, hayat kalitesini artırmaktır. Kardiyak Sendrom X' de göğüs ağrısının altında değişik mekanizmalar bulunduğu için standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.

Nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler, ACE inhibitörleri, aminofilin, imipramin, analjezikler ve antihiperlipidemikler KSX' li hastaların tedavisinde denenen farmakolojik ajanlardır. Ayrıca tedavide nöral elektriki stimülasyon teknikleri, psikolojik destek tedavisi de denenmiştir.

Kardiyak Sendrom X hastalarında endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine beta blokerlerin spesifik etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Ancak ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ajanlarla yapılan çalışmalarda kontrol grubu olarak beta bloker kullanan grup kullanılmıştır. Gözlemsel çalışmalarda KSX' li hastalara monoterapi olarak verildiğinde %9-60, oral nitratlarla verildiğinde %30 oranında göğüs ağrısını azaltmaktadır (32,70). Beta blokerler genellikle sempatik aktivitesi artmış KSX' li hasta grubunda faydalıdır. Klasik beta blokerlerin endotel disfonksiyonuna belirgin bir etkisi gösterilememiştir (71,72).

Çalışmamızda KSX' li hastalarda meydana gelen endotel disfonksiyonuna bir beta bloker olan nebivololün etkisini araştırdık. Nebivolol selektif bir beta blokerdir ve vazodilatatör özelliğe sahiptir. Bu vazodilatatör özelliği NO biyoaktivitesini arttırmasına bağlıdır (85). Nebivolol NO düzeyini artırarak KSX' li hastalarda endotel disfonksiyonunun düzelmesini sağlayabilir.

Yaygın olarak endotel disfonksiyonunun tespitinde ve NO aracılı vazodilatasyonunun değerlendirilmesinde, brakiyal arterden akım aracılı dilatasyon kullanılmaktadır. Akım aracılı dilatasyonun ölçümü non invaziv, tekrarlanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Çalışmamızda da endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde brakiyal arter FMD ölçümleri kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası brakiyal arter bazal lümen çapında istatistiksel olarak anlamlı artış elde edildi. Akım sonrası brakiyal arter lümen çapında da nebivolol tedavisi sonrası anlamlı artış meydana geldi. Ancak çalışmamızda FMD yüzde olarak hesaplandığında tedavi sonrası FMD değerinde Fabian ve Kayıkçıoğlunun çalışmalarından farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı artış elde edilemedi. Bu durum nebivolol tedavisi sonrası meydana gelen bazal lümen çapındaki artış oranının diğer çalışmalarda bulunandan fazla olmasına bağlı olabilir. Bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda FMD değerlerinin ölçümünde kullanılan parametreler belirtilmediği için karşılaştırma imkanımız olmamıştır. Ayrıca herhangi bir çap değişimi için, daha büyük bir bazal çap daha küçük bir yüzde değişime yol açmış ve daha küçük arterler büyük olanlara göre daha fazla oranda dilate olmuş olabilir. Bazal çapları birbirinden farklı bireyler karşılaştırılırken her iki faktörde göz önüne alınmalıdır. Akım aracılı dilatasyon biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi sebebiyle de FMD değerinde anlamlı artış olmamış olabilir. Ayrıca hastalara nebivolol tedavisi sadece bir ay süreyle verildi. Uzun süreli, daha büyük bir çalışma grubunun oluşturulması ile nebivolol tedavisinin sonuçları FMD ölçümlerinde daha farklı olabilirdi.

Fabian ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka çalışmada simvastatinin KSX' li hastalardaki endotel fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. 40 KSX' li hastanın yarısına 12 hafta boyunca günlük 20 mg simvastatin diğer yarısına ise plasebo verilmiştir. Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların LDL düzeyi 172 mg/dl' dir. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama LDL düzeyleri 97,4±24,3 mg/dl idi.

Fabian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların ortalama LDL düzeyi yüksektir. Simvastatin tedavisi sonrası total kolesterol, LDL düzeyi azalmış HDL düzeyi artmıştır. Simvastatin verilen grupta tedavi sonrası endotel disfonksiyonun değerlendirilmesinde de bizim çalışmamızda olduğu gibi brakiyal arter FMD değerleri bakılmıştır. Simvastatin tedavisi sonrası FMD değerlerinde anlamlı artış olmuştur. Bu etki simvastatinin okside LDL düzeyini azaltmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ise antihiperlipidemik tedavi alması gereken hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca çalışma boyunca hastalar simvastatine ilave olarak beta bloker ve/veya kalsiyum kanal blokleri almıştır (86). Verilen ek tedaviler hastaların tedavi sonrası FMD değerini etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda ise tedavi süresince hastaların endotel fonksiyonlarını etkileyeceği düşüncesiyle sadece nebivolol tedavisi verilmiştir. Bizim çalışmamızda nebivolol tedavisi sonrası FMD değerinde artış olmamıştır. Bunun nedeni çalışma süremizin kısa olması, hasta sayısının az olması olabilir. Nebivololun KSX' li hastalarda uzun dönemde endotel fonksiyonlarına etkisi farklı olabilir.

Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yine statin tedavisinin KSX 'deki faydaları araştırılmıştır. 40 KSX' li hastaya 40mg/gün provastatin 3 ay boyunca verilmiştir. Bu çalışmada LDL düzeyi 160 mg/dl' nin üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların ortalama LDL 121±25 mg/dl olup bizim çalışma grubunu oluşturan hastalardan yüksektir. Provastatin verilen hastaların kolesterol düzeylerinde yine anlamlı düşüşler olmuştur. Tedavi sonrası FMD değerlerinde anlamlı artış meydana gelmiştir (87). Bizim çalışmamızda nebivolol tedavisi 1 ay süreyle verilmiştir, Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise provastatin 3 ay süreyle verilmiştir. Bizim çalışma süresinin kısa olması nedeniyle FMD değerinde anlamlı artış olmamış olabilir.

Nitrogliserin ile endotele bağımlı olmayan vazodilatasyonun değerlendirilmesi ile ulaşılabilen maksimum vazodilatatör yanıt belirlenmekte ve vasküler düz kas fonksiyonları tespit edilmektedir. Pizzi ve arkadaşlarının çalışmasında KSX' li hastalara ramipril ve atorvastatin tedavisinin etkisi bakılmış ve 6 aylık tedavi sonrası nitrat sonrası brakiyal arter çapında artış olmamıştır. Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise nitrat sonrası brakiyal arter çapı değerlendirilmemiştir. Fabian ve arkadaşlarının çalışmasında ise KSX' li hastalara simvastatin tedavisinin endotel

fonksiyonlarına etkisine bakılmış ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası nitrat sonrası çaplarda anlamlı artış olmamıştır. Bizim çalışmamızda ise nebivolol tedavisi sonrası nitrat sonrası brakial arter lümen çapında anlamlı artış elde edilmiştir. Nebivololün vazodilatör özelliğinden dolayı nitrat sonrası brakial arter çapında tedavi sonrası artış meydana gelmektedir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak nebivololün kısa süreli verilmesi ile KSX' li hastalarda endotelden bağımsız vazodilatör özelliği tespit edilmiştir.

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu ACE inhibitörlerinin KSX' li hastalarda mikrovasküler fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı çalışmada ise sadece biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi endotel fonksiyonları FMD ölçümleri ile değerlendirilmemiştir.

Son yapılan çalışmalarda düşük seviyede inflamasyonun mikrovasküler disfonksiyonda rol oynadığı bulunmuştur. İnflamatuvar sürecin endotel aktivasyonunu artırdığı ve KSX' de endotel disfonksiyonuna sebep olduğu ilk kez Tousoulis ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (88).

Lanza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik inflamasyonunun iki belirteci olan plazma CRP ve interlökin-1 reseptör antagonist düzeyi sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında KSX' li hastalarda daha yüksek bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda ise plazma hs-CRP düzeyi normal bulunmakla birlikte sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu olmadığı için sağlıklı bireylerle karşılaştırma yapılamamıştır. Teragawa ve arkadaşlarının yaptığı mikrovasküler endotel disfonksiyonla CRP düzeyinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada ise göğüs ağrısı olup KAG ile normal koroner arterler tespit edilen hastalarda CRP düzeyi bizim çalışmamızda olduğu gibi normal bulunmuştur. Ancak yüksek normal CRP grubundaki hastalardaki mikrovasküler endotel disfonksiyonu daha belirgindir (90). Bizim çalışmamızda ise hs-CRP düzeyine göre gruplandırma yapılmamıştır.

Cosin- Sales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KSX' li hastalar sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek CRP düzeyi tespit edilmiştir. Ayrıca göğüs ağrısı süresi ve sıklığı fazla, 24 saatlik holter kayıtlarında iskemik episod olanlarda hs-CRP düzeyleri, göğüs ağrısı sıklığı az olan ve holter kayıtları normal olanlara göre yüksek bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda ise hastaların holter

kayıtları olmadığı için ağrı sıklığı ve süresi, hs-CRP düzeyleri ile karşılaştırılmamıştır.

Fichtlscherer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise KAH olan hastalarda, CRP düzeyindeki azalmanın endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelmeye neden olduğu bulunmuştur (92). C reaktif protein NO üretimini azaltmakta, anjiyogenezisi inhibe etmekte, damar düz kasında anjiyotensin tip-1 reseptörlerini artırmakta, endotel hücrelerinden PGI₂ salınımını azaltmaktadır. Bundan dolayı CRP düzeyini azaltmak koroner mikrovasküler disfonksiyonunun düzelmesinde faydalı olacaktır. Bu çalışmalar CRP' nin sadece inflamatuvar bir belirteç olmadığı aynı zamanda azalmış endotel fonksiyonlarında potansiyel sebebi olduğunu göstermektedir. Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 3 ay süresince verilen provastatin tedavisi ile KSX' li hastaların plazma CRP düzeyi azalmıştır(87). Bizim çalışmamızda da nebivolol tedavisi sonrası endotel disfonksiyonu bulunan 20 KSX' li hastanın plazma ortalama hs-CRP düzeyinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma meydana gelmiştir. Ancak bizim çalışmamızda daha sensitif olan hs-CRP düzeyi bakılmıştır. Ayrıca tedavi süresi daha kısa olmasına rağmen hs-CRP düzeyinde benzer şekilde anlamlı düşüş meydana gelmiştir. Çalışmamızda saptanan plazma hs-CRP düzeyindeki azalma KSX' li hastaların endotel disfonksiyonundaki düzelmenin göstergesi olabilir.

Endotelin salgıladığı prokoagülan faktörlerden olan vWF, hasarlı endotel hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Primer homeostazda rol oynadığı gibi trombogenesis ve aterosklerotik vasküler hastalıklarda da rol oynamaktadır. Von willebrand faktörün plazma konsantrasyonunun artması endotel disfonksiyonunun biyokimyasal bir göstergesidir (93–101).

Botker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAH ve KSX olan hastaların plazma vWF düzeyleri karşılaştırılmış ve KAH olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Kardiyak Sendrom X' li hastalarda vWF düzeyi sağlıklı gruba göre hafif yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (96). Çalışmamızda ise plazma vWF düzeyi değil, plazma vWF aktivite düzeyi bakılmıştır. Plazma vWF aktivite düzeyi normal aralıkta tespit edilmiştir. Çalışmamızda hasta sayısının az olması sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun olmaması nedeniyle sağlıklı gruba göre karşılaştırma yapılamamıştır. Daha

önce yapılan çalışmalarda KSX' li hastalara uygulanan tedavilerin etkinliği değerlendirilirken endotel disfonksiyonunun biyokimyasal belirteci olan vWF düzeyine bakılmamıştır.

Çalışmamızda KSX' li hastaların nebilolol tedavisi ile plazma ortalama vWF aktivite düzeyinde değişiklik olup olmadığını araştırdık. Tedavi öncesi vWF aktivite düzeyi normal olmakla birlikte hastaların nebilolol tedavisi sonrası plazma vWF aktivite düzeyinde anlamlı azalma meydana gelmiştir. Yüksek sensitif C-reaktif protein gibi endotel disfonksiyonunun biyokimyasal belirteçlerinden olan vWF aktivite düzeyindeki nebilolol tedavisi ile meydana gelen azalma KSX' li hastalardaki endotel disfonksiyonun düzeldiğinin göstergesi olabilir.

Fibrinojen, karaciğerde sentez edilen bir glikoproteindir. Fibrin pıhtısının oluşumunda ve trombositlerin agregasyonunda rol oynamaktadır. Özellikle menapoz sonrası plazma düzeyi artmaktadır. Fibrinojenin proteolitik fragmanları hematomaezi uyarır, düz kas proliferasyonunu başlatır. Fibrinojen, plazma viskozitesinin majör belirleyicisidir ve trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptörüne bağlanır. Bu trombosit agregasyonu için gerekli ön koşuldur (102). Aynı zamanda fibrinojen de CRP gibi akut faz reaktanıdır.

Plazma fibrinojen düzeyi ile endotel disfonksiyonu olan hastalarda ateroskleroz gelişme riski arasında ilişki bulunmaktadır. Ayrıca KSX' li hastalarda en önemli belirteci fibrinojen olan kan viskozitesi artmıştır (103). Pasqui ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KSX olan hastalarda fibrinojen ve hs-CRP düzeyi sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur (104). Bizim çalışmamızda ise plazma ortalama fibrinojen düzeyi hs-CRP gibi normal seviyede bulunmakla birlikte kontrol grubuyla karşılaştırma yapılamamıştır. Ayrıca bizim çalışma grubunu oluşturan hastalar düşük risk grubundadır. Bundan dolayı plazma ortalama fibrinojen düzeyi normal bulunmuş olabilir.

Fibrinojen düzeyini azaltmak için beta- blokerler, trombosit inhibitörleri, fibrinolitik ilaçlar ve HMG CoA redüktaz inhibitörleri kullanılmıştır ancak spesifik bir fibrinojen düşürücü tedavi mevcut değildir (105,106).

Kayıkçıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KSX' li hastalara provastatin tedavisi verilmesi ile plazma fibrinojen düzeyinde anlamlı azalma meydana gelmiştir (87). Benzer şekilde bizim çalışmamızda nebivolol tedavisi ile hem KSX' in patogenezinde suçlanan faktörlerden olan kan viskozitesinin, önemli belirleyicilerinden olan hemde inflamatuvar süreçte etkili olan plazma fibrinojen düzeyi azalmıştır. Bu azalma KSX' li hastalardaki endotel fonksiyonlarında düzelme olduğunun göstergesi olabilir. Ancak bu konuda daha kapsamlı büyük çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kardiyak Sendrom X' li hastalarda nebivolol tedavisi ile FMD değerinde artış olmasa bile endotel disfonksiyonunun göstergesi olan biyokimyasal parametrelerinin düzeylerinde nebivolol tedavisi ile azalma olması bu hastalardaki endotel disfonksiyonundaki düzelmenin göstergesidir. Kontrol grubunun olmaması, NO düzeyinin lulememesi, tedavi süresinin kısa olması, hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlayıcı faktörleridir.

Kardiyak Sendrom X' li hastalarda endotel disfonksiyonuna nebivololün etkisi bu konu ile ilgili olarak yapılmış ilk çalışmadır. Yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalarla nebivololün KSX' li hastalardaki endotel disfonksiyonuna etkisinin detaylı olarak araştırılması uygun olacaktır.

SONUÇLAR

1. Kardiyak Sendrom X olan hastalarda plazma hs-CRP düzeyi ($3,49 \pm 0,49$ mg/L) normal sınırlarda bulundu.
2. Kardiyak Sendrom X' li hastaların bir ay süresince verilen nebivolol tedavisi sonrası plazma hs-CRP düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu ($p < 0.05$).
3. Hastaların plazma vWF aktivite düzeyi ($107,1 \pm 62,3$) normal olarak saptandı.
4. Nebivolol tedavisi sonrası hastaların plazma vWF aktivite düzeyi istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı ($p < 0.05$).
5. Hastaların plazma fibrinojen düzeyi ($341,9 \pm 89,5$ mg/dl) normal olarak bulundu.
6. Nebivolol tedavisi sonrası hastaların plazma fibrinojen düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı ($p < 0.05$).
7. Hastaların brakial arter bazal lümen çapında nebivolol tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı ($p < 0.05$).
8. Tedavi sonrası hastaların brakial arter akım sonrası lümen çapındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

9. Hastaların nebivolol tedavisi sonrası nitrat sonrası brakial arter lümen çapındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$).
10. Kardiyak Sendrom X' li hastaların FMD değeri $5,6 \pm 3$ olarak saptandı.
11. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası FMD değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

KAYNAKLAR

1. Stuart TH. Mayo Clinic Cardiology Review second edition Joseph G Murphy. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 907-919.
2. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, et al. Abnormal cardiac pain perception in syndrome X. J Am Coll Cardiol 1994; 24:329-335.
3. Frobert O, Molgaard H, Botker H, et al. Autonomic balance in patients with angina and a normal coronary angiogram. Eur Heart J 1995;16:1356-1360.
4. Gulli G, Cemin R, Pancera P, et al. Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac syndrome X. Cardiovasc Res 2001; 52:208-216.
5. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in post menopausal women with syndrome X. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1500-1505.
6. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, et al. Syndrome X in women associated with oestrogen deficiency. Eur Heart J 1995;16:610-614.
7. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. N Eng J Med 1993; 328:1659-1664.
8. Kolasinska-Kloch W, Lesniak W, Kiec-Wilk B, et al. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. Scand J Clin Lab Invest 2002; 62:7-13.
9. Waller BF, Schlant RC, Sonnenblick EH, et al. Anatomy of the heart, normal physiology of cardiovascular system. Alexandre RW, Schlant RC, Fuster V Hurst's The Heart. 9th ed. Mc Graw-Hill Companies New York 1998, pp.19-124.

- 10.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In Braunwald E ed: Heart diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine. WB Saunders, Philadelphia 1997; pp.1105-1111.
- 11.** Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32:797-813.
- 12.** Moncada S, Higgs A. The L-arginin nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012.
- 13.** Dzau VJ. Cardiac renin angiotensin system: molecular and functional aspects. *Am J Med* 1998; 84:22-27.
- 14.** Needleman P, Marshall GR, Sobel BE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin and bradykinin. *Circ Res* 1975; 37:802-808.
- 15.** Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J am Coll Cardiol* 1999; 34:631-638.
- 16.** Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980; 288:373-376.
- 17.** Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, et al. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest* 1997; 100: 2793-2799.
- 18.** Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 71–74.
- 19.** Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl III):27-32.
- 20.** Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling. *Bioscience Reports* 1999; 19: 133-154.
- 21.** Moncada S, Palmer MJ, Higgs EA. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1991; 43: 109-142.
- 22.** Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J*. 1989; 3: 31-36.
- 23.** Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Ann. Rev Physiol* 1995; 57: 707-736.

- 24.** Brecht DS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 175-195.
- 25.** Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* 2002;105:2107-2111.
- 26.** Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955-1960.
- 27.** Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002; 383:547-552.
- 28.** Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82:3-4.
- 29.** Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(15):8880-8885.
- 30.** Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80:59-70.
- 31.** Kaski JC. Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC, ed. *Chest pain with normal coronary angiograms: pathogenesis, diagnosis and management*. Kluwer Academic Publishers, London 1999:pp.1-12.
- 32.** Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function: long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-814.
- 33.** Hsu NW, Chen JW, Jen SL, et al. Differentiating syndrome X from coronary artery disease by treadmill exercise test in patients with chest pain and exercise-induced myocardial ischaemia. *Angiology* 1998; 49: 13-24.
- 34.** Galassi AR, Kaski JC, Crea F, et al. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991; 122: 458-463.
- 35.** Gavrielides S, Kaski JC, Galassi AR, et al. Recovery-phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain cannot distinguish between anginal

- patients with coronary artery disease and patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991; 122: 1593-1598.
- 36.** Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990; 120: 848-854.
 - 37.** Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351: 1165-1169.
 - 38.** Prevatali M, Ardissino D, Barberis P, et al. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *Am J Cardiol* 1989; 63: 17-20.
 - 39.** Opherk D, Zebe H, Schuler G, et al. Reduced coronary reserve and abnormal exercise left ventricular reserve in patients with syndrome X. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1983; 76: 231-235.
 - 40.** Cannon III RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-1343.
 - 41.** Legrand V, Hodgson JM, Bates ER, et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1245-1253.
 - 42.** Chauhan A, Mullins PA, Petch MC, et al. Syndrome X: an abnormality of epicardial or microvascular coronary circulation? *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23 : 830-831.
 - 43.** Maseri A. Abnormal coronary vasomotion in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 30-31.
 - 44.** Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Jpn Circ J* 2000; 64: 566-571.
 - 45.** Shiraishi A, Ikeda H, Haramaki N, et al. Abnormal myocardial blood flow distribution in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Jpn Circ J* 2000; 64: 566-571.
 - 46.** Rubanyi GM. The role of endothelium on cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 2:1-14.

- 47.** Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86:12-19.
- 48.** Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:631-638.
- 49.** Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.
- 50.** Galle J, Quaschnig T, Seibold S, et al. Endothelial dysfunction and inflammation : what is the link? *Kidnet Int Suppl* 2003; 84:45-49.
- 51.** Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
- 52.** Ridker PM. High-sensitivity C- reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 285: 2481-2485.
- 53.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
- 54.** Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91:1314-1319.
- 55.** Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 79: 984-991.
- 56.** Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
- 57.** Hashimoto M, Akishita M, Eto M. Modulation of endothelium-dependent flow mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431-3435.

- 58.** Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-253.
- 59.** Widlansky EM, Gokce N, Keaney JF. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 :1149-1160.
- 60.** Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22 :25-34.
- 61.** Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: 1397-1404.
- 62.** Stadler RW, Taylor JA, Lees RS. Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distention wave form. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 879-887.
- 63.** Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function:the affect of cutt position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998;3:263-267.
- 64.** Leeson P, Thorne S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22-27.
- 65.** Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-2059.
- 66.** Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1149-1160.
- 67.** Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a Multipotent Molecule. *Circulation* 2003;108: 2049-2053.
- 68.** Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med* 1997; 2: 87-92.
- 69.** Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, et al. Comparison of NTG lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1999; 84: 952-954.

70. Kemp Jr HG, Vokonas PS, Cohn PF, et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-742.
71. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-39.
72. Romeo F, Gaspardone A, Ciavolella M, et al. Verapamil versus acebutolol for syndrome X. *Am J Cardiol* 1988; 62: 312-313.
73. Cockcroft JR, Chowieńczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/ NO- dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1067-1071.
74. Dawes M, Brett SE, Chowieńczyk PJ, et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:460-463.
75. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, et al. The anginal syndromes associated with normal coronary arteriograms: report of a six years experience. *Am J Med* 1973; 54:735-742.
76. Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1310-1317.
77. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A. Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischemic syndromes. *Eur Heart J* 1995; 16: 96.
78. Foussas SG, Adamopoulou EN, Kafaltis NA, et al. Clinical characteristics and follow-up of patients with chest pain and normal coronary arteries. *Angiology* 1998; 49: 349-354.
79. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with angina-like chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1013-1018.
80. Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, et al. Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction: clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980; 68: 813-817.

- 81.** Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-483.
- 82.** Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
- 83.** Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101: 948-954.
- 84.** Cox ID, Schwartzman RA, Atienza F, et al. Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied due to unstable symptoms. *Eur Heart J* 1998; 19: 1027-1033.
- 85.** Gao YS, Nagao T, Bond RA, et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17: 964-969.
- 86.** Fabian E, Varga, Picano E, et al. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol* 2004; 94: 652-655.
- 87.** Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003; 24: 1993-1994.
- 88.** Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol* 2001; 24:301-304.
- 89.** Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2004; 94: 40-44.
- 90.** Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart* 2004; 90: 750-754.
- 91.** Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, et al. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1468-1474.

- 92.** Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C- reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006
- 93.** Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-892.
- 94.** Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864-1871.
- 95.** Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1964.
- 96.** Botker HE, Sonne HS, Sorensen KE. Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and variant angina. *Am J Cardiol* 1996; 78: 182-186.
- 97.** Bottcher M, Botker HE, Sonne HS, et al. Endothelium dependent and independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999; 99: 1795-1801.
- 98.** Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 31: 541-546.
- 99.** Bellami MF, Goodfellow J, Tweddel AC, et al. Syndrome X and endothelial function. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 410-417.
- 100.** Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-323.
- 101.** Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 255-265.
- 102.** Cook NS, Ubben D. Fibrinogen as a major cardiovascular risk factor in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 444-451.
- 103.** Turczynski B, Szygula J, Slowinska L et al. Blood and serum viscosity in cardiologic X syndrome. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 102: 979-983.

- 104.** Pasqui AL, Puccetti L, Di Renzo M, et al. Structural and functional abnormality of systemic microvessels in cardiac syndrome X. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 56-64.
- 105.** Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118: 956-963.
- 106.** Ernst E, Resch KL. Therapeutic interventions to lower fibrinogen concentration. *Eur Heart J* 1995; 16: 47-53.

TC.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Fatma Kayaaltı Esin' e ait "KARDİYAK SENDROM X HASTALARINDA ENDOTEL DİSFONKSİYONUNA NEBİVOLOLÜN ETKİSİ " adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan..... Prof. Dr. Abdurrahman Öpüçhan..... İmza

Üye..... Prof. Dr. Ali Ergin..... İmza

Üye..... Prof. Dr. Emrullah Başar..... İmza

Üye..... Doç. Dr. Namiik Kemal Eysel..... İmza

Üye..... Doç. Dr. Kırsat Üstüöz..... İmza