



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**KARDİYAK SENDROM X HASTALARINDA FRAGMENTE QRS SIKLIĞI**

**Dr. İbrahim Halil DAMAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2014**



**T.C.**

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**KARDİYAK SENDROM X HASTALARINDA FRAGMENTE QRS SIKLIĞI**

**Dr. İbrahim Halil DAMAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Fatih ALTUNKAŞ**

**TOKAT**

**2014**

**TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen Doç. Dr. Köksal CEYHAN, Doç. Dr. Ataç ÇELİK, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Fatih ALTUNKAŞ, Yrd. Doç. Dr. Metin KARAYAKALI, Yrd. Doç. Dr. Kayıhan KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. Arif ARISOY'a ilgilerinden ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez hazırlık aşamasındaki destek ve katkılarından dolayı çalışma arkadaşlarım

Dr. Çağrı ZORLU ve Dr. Barış AYGÜÇ'e;

Emek ve zamanlarını esirgemeyen hemşire hanımlar; Ferda SAKIN, Nihal TUNCEL, Filiz YILMAZ, Döndü ALTUNOLUK, Aycan GÜLER ve Sema DEMİR'e;

Desteklerinden dolayı anjiyografi çalışanları Selim ÇALIŞKAN, Ferit ÜNLÜ, Serdar SALTİK, Adem BOYLU, İdris ZENGİN ve Dilek ADALAR'a;

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme;

Bana her zaman ve her koşulda destek olan sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. İbrahim Halil DAMAR

## ÖZET

Kardiyak sendrom X (KSX), anjiyografik olarak normal koroner arterlerin varlığında eforla artan anjina benzeri rahatsızlık olarak tanımlanır. Daha önce yapılan çalışmalarda KSX'in myokardiyal fibrozis ve iskemi ile olan ilişkisi açıkça gösterilmiştir. Ayrıca literatürde fragmente QRS (fQRS)'in myokardiyal fibrozisin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Ancak literatürde KSX'li hastalarda fQRS sıklığının araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada KSX'li hastalarda fQRS sıklığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya tipik anjinal yakınmaları olup efor testinde iskemisi olan ve anjiyografide normal koroner arterler tespit edilen 37 hasta (Çalışma grubu) ile efor testi negatif olan ve anjiyografide normal koroner arterler tespit edilen 47 hasta (kontrol grubu) dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve diğer temel karakteristik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KSX grubunda, fQRS ve stabil anjina pektoris kliniği ile başvuru sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( p değerleri sırası ile 0.001 ve <0.001).

**Anahtar kelimeler:** Kardiyak sendrom X, fragmente QRS, myokardiyal fibrozis

### **ABSTRACT**

The cardiac syndrome X (CSX) is defined as an angina-like illness where the normal coronary arteries are angiographically are increased under stress. The previous works the relation between CSX's myocardial fibrosis and ischemia was clearly indicated. Furthermore in literature it was described that the fragmented QRS (fQRS) was an indication of myocardial fibrosis. However, there is no research in literature that shows the prevalence of fQRS with patients that suffer from CSX. In this study we tried to research the fQRS prevalence with CSX patients. The research included 37 patients (work group) with typical anginal symptoms and who have shown ischemia during the exercise testing and normal coronary arteria during the angiography as well as 47 patients (control group) with a negative exercise test result but angiographically normal coronary arteria. There have been no significant differences with regards to age, gender or other characteristic features between the groups. When compared with the control group the CSX group shows statistically a

significantly higher clinical admission for fQRS and stable angina pectoris ( p values are respectively 0.001 and <0.001).

**Key words:** Cardiac syndrome X, fragmented QRS, myocardial fibrosis

## İÇİNDEKİLER

|                                            |      |
|--------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                              | i    |
| ÖZET .....                                 | ii   |
| İNGİLİZCE ÖZET.....                        | iii  |
| İÇİNDEKİLER.....                           | iv   |
| KISALTMALAR.....                           | vii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                      | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                      | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                     | 4    |
| 2.1. Ateroskleroz Tanım ve Patogenezi..... | 4    |
| 2.2. Koroner Arter Hastalığı.....          | 7    |
| 2.3. Yavaş Koroner Akım.....               | 11   |
| 2.3.1. Yavaş Koroner Akım Tanımı.....      | 11   |

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.2. Yavaş Koroner Akım Patofizyolojisi.....              | 11 |
| 2.4. Kardiyak Sendrom X.....                                | 13 |
| 2.4.1. Kardiyak Sendrom X'in Tanım ve İnsidansı.....        | 13 |
| 2.4.2. Kardiyak Sendrom X'in Patofizyolojisi.....           | 14 |
| 2.4.2.1. Mikrovasküler Anjina.....                          | 15 |
| 2.4.2.2. Myokardiyal İskemi.....                            | 16 |
| 2.4.2.3. Endotelyal Fonksiyon Bozukluğu.....                | 17 |
| 2.4.2.4. Anormal Ağrı Algısı.....                           | 18 |
| 2.4.2.5. Östrojen Eksikliği.....                            | 18 |
| 2.4.2.6. İnsülin Direnci.....                               | 19 |
| 2.4.2.7. İnflamasyon.....                                   | 19 |
| 2.4.3. Kardiyak Sendrom X'in Klinik Özellikleri.....        | 19 |
| 2.4.4. Tanısal Testler.....                                 | 20 |
| 2.4.5. Tedavi.....                                          | 21 |
| A-) Beta-blokerler.....                                     | 22 |
| B-) Nitratlar.....                                          | 23 |
| C-) Kalsiyum kanal blokerleri.....                          | 23 |
| D-) Alfa-blokerler.....                                     | 24 |
| E-) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ADEİ)..... | 24 |
| F-) Hormon replasman tedavisi.....                          | 24 |
| 2.4.6. Prognoz.....                                         | 25 |
| 2.4.7. Elektrokardiyografi.....                             | 25 |
| 2.4.7.1. Fragmente QRS Tanımı ve Tespiti.....               | 26 |

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.7.2. Patofizyoloji.....                                     | 27 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                         | 29 |
| 3.1. Hasta Seçimi.....                                          | 29 |
| 3.2. Fqrs Tespiti.....                                          | 30 |
| 3.3. Egzersiz Stres Testi.....                                  | 31 |
| 3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme.....                        | 32 |
| 3.4.1. M-Mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi.....               | 32 |
| 3.5. Koroner Anjiografi.....                                    | 33 |
| 3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....                           | 34 |
| 4. BULGULAR.....                                                | 36 |
| 4.1. Çalışma Gruplarının Genel Özellikleri.....                 | 36 |
| 4.2. Çalışma gruplarının ekokardiyografik ve EKG bulguları..... | 38 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                | 39 |
| 6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....                               | 41 |
| 7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....                                       | 42 |
| 8. KAYNAKLAR.....                                               | 43 |



## KISALTMALAR

**ADEİ** : Anjyotensin dönüştücü enzim inhibitörleri

**AKŞ** : Açlık kan şekeri

**AV** : Atrio-ventriküler

**BKI** : Beden kütle indeksi

**EKG** : Elektrokardiyografi

**fQRS** : Fragmente QRS

**HDL** : Yüksek dansiteli lipoprotein

**HGB** : Hemoglobin

**HT** : Hipertansiyon

**KAG** : Koroner Anjiyografi

**KAH** : Koroner Arter Hastalığı

**KH** : Kalp hızı

**Kr kl** : Kreatin klirensi

**Kr** : Kreatin  
**KSX** : Kardiyak Sendrom X  
**KVH** : Kardiyovasküler hastalık  
**LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein  
**mm** : Milimetre  
**mmHg** : Milimetre Civa  
**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme  
**mV** : Milivolt  
**NO** : Nitrik oksit  
**SPECT**: Single positron emission computed tomography  
**T.Kol** : Total Kolesterol  
**TG** : Trigliserit  
**YKA** : Yavaş Koroner Akım  
**YKAF**: Yavaş Koroner Akım Fenomeni

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                        | Sayfa No |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Sekil 1: Temel aterogenez basamakları .....                                                                            | 6        |
| Sekil 2: Fragmente QRS örnekleri .....                                                                                 | 27       |
| Sekil 3: Kardiyak sendrom X tanısı olan bir hastanın EKG'sinde saptanan<br>fQRS örneği.....                            | 31       |
| Sekil 4: Kardiyak sendrom X tanısı olan bir hastanın sağ kaudal pozda<br>sol sistem koroner anjiyografi görüntüsü..... | 33       |
| Sekil 5 : Kardiyak sendrom X tanısı olan bir hastanın sağ sistem koroner<br>anjiyografi görüntüsü.....                 | 34       |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                              | Sayfa No |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tablo 1 : Koroner arter hastalığının major risk faktörleri.....              | 9        |
| Tablo 2 : Koroner arter hastalığının minör risk faktörleri.....              | 9        |
| Tablo 3 : Kardiyak sendrom X'in patofizyolojisinde rol alan mekanizmalar.... | 15       |
| Tablo 4 : Çalışma gruplarının temel karakteristik özellikleri.....           | 37       |
| Tablo 5 : Çalışma gruplarının ekokardiyografi ve EKG bulguları.....          | 38       |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yirmibirinci yüzyılın başlangıcında kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişmiş ülkelerde ölümlerin yaklaşık yarısından ve gelişmekte olan ülkelerde ise %25'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (1-2). KVH'dan dolayı 2020 yılında, yılda 25 milyon ölüm vakasının meydana geleceği ve koroner arter hastalığı (KAH)'nın bir numaralı ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir (3).

Myokardiyal iskemiye düşündürülen semptomları olan ve koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %20-30'unda tıkaçıcı koroner arter hastalığı olmadığı

tespit edilmiştir (4-7). Koroner arter cerrahi çalışması (CASS)'ında tipik anjinası olup sonrasında koroner anjiyografi yapılan hastaların %15'inde normal koroner arterler saptanmıştır (5, 8). Tıkaçıcı koroner arter hastalığı olmayan hastalardaki göğüs ağrısının nedeni; mikrovasküler disfonksiyon, kardiyak olmayan göğüs ağrısı veya iskemik olmayan kardiyak ağrıdır. Her grupta göğüs ağrısı olmasına rağmen tedavi şekilleri ve prognozları farklı olduğundan ayırıcı tanı önem kazanmaktadır (9).

Kemp ve arkadaşları ile Likoff ve arkadaşlarının 1967 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada, anjiyografik olarak normal koroner arterleri olmasına rağmen, göğüs ağrısı ve egzersizle iskemik elektrokardiyografik değişikliklerin olduğu hasta serileri bildirilmiştir (10-11). Kemp 1973 yılında göğüs ağrısının bilinmeyen nedenini ifade etmek için sendrom X terimini ilk olarak kullanmıştır (12). Tambe ve arkadaşları 1967 yılında koroner arter hastalığını düşündürecek semptomlar ile başvuru normal koroner arter saptanan bir hasta grubundan bahsetmiş ve bu hasta grubunda koroner damarlarda kan akımının daha yavaş olduğunu bildirmişlerdir. İlk kez Tambe ve arkadaşları tarafından koroner yavaş akım tanımı ortaya atılmış ve bu hasta grubu ayrıca'' kardiyak sendrom Y'' olarak adlandırılmıştır.

Kardiyak sendrom X (KSX)'in patofizyolojisinde birden fazla mekanizmanın rol alması, hastalığın tanımı konusunda farklı görüşlerin ortaya çıkmasında etkili olmuştur. Bütün bu çalışmalar sonrasında KSX ''kardiyak olmayan göğüs ağrısı dışlandıktan sonra, anjiyografide koroner arterleri normal olarak tespit edilen ve anjina benzeri göğüs ağrısı olan hastaları içeren sendromdur'' olarak tanımlanmıştır (13).

Kardiyak sendrom X'in patofizyolojisinde koroner mikrovasküler disfonksiyonun önemli bir payı olduğu bildirilmiştir. Cannon'nun tanımladığı bu

kavram aynı zamanda koroner akım rezervinde azalmayı da ifade eder ve mikrovasküler anjina olarak bilinir (14).

Kardiyak sendrom X, kadın cinsiyette 3 kat daha fazla gözlenmektedir (15). Hastaların yaklaşık %70'i peri ve postmenapozal kadınlardan oluşmaktadır (16).

Daha önce yapılan çalışmalarda KSX'li hastaların prognozunun iyi olduğu bildirilmiştir (17). Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda noninvaziv testlerde iskemi gösterilen veya endotel disfonksiyonu olan hastalarda prognozun çok iyi olmadığı bildirilmektedir (18-19). Bu grup hastalarda risk belirlenirken yapılması gereken tetkikler ve risk belirlendikten sonra uygulanması gereken en etkili tedavi yöntemi, cevabı aranan sorulardandır.

Yapılan birçok araştırmada, elektrokardiyografi'de (EKG) QRS fragmentasyon (fQRS) varlığının myokart perfüzyon bozukluğu veya myokardiyal skar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda myokartta skar varlığı ve EKG'de fQRS birlikteliği bildirilmiş (20-24) ve kötü kardiyak sonuçları ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (23, 25-26).

Bu bilgiler ışığında KSX'li hastaların EKG'leri normal popülasyonla karşılaştırıldığında artmış fQRS sıklığı ile birlikte olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bu çalışmamızda KSX'li hastalarda risk katmanlarını belirlemek için uygulanması gereken testlere katkıda bulunmak, yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda daha agresif bir tedavi yönteminin başlanmasını sağlamak ve bunun uzun vadede elde edilen sonuçlarını, başka çalışmalarla takip etmeyi de amaçlamaktayız.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Ateroskleroz Tanım ve Patogenezi**

Ateroskleroz, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, arteryel intima tabakasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Hayatın erken evrelerinde başlayıp, orta yaş ve sonrasında koroner arter hastalığı ile sonuçlanan bir fenomendir (27). Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminden itibaren büyük arterlerde bulunduğu

gösterilmiştir. Hatta bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı bilinmektedir (28).

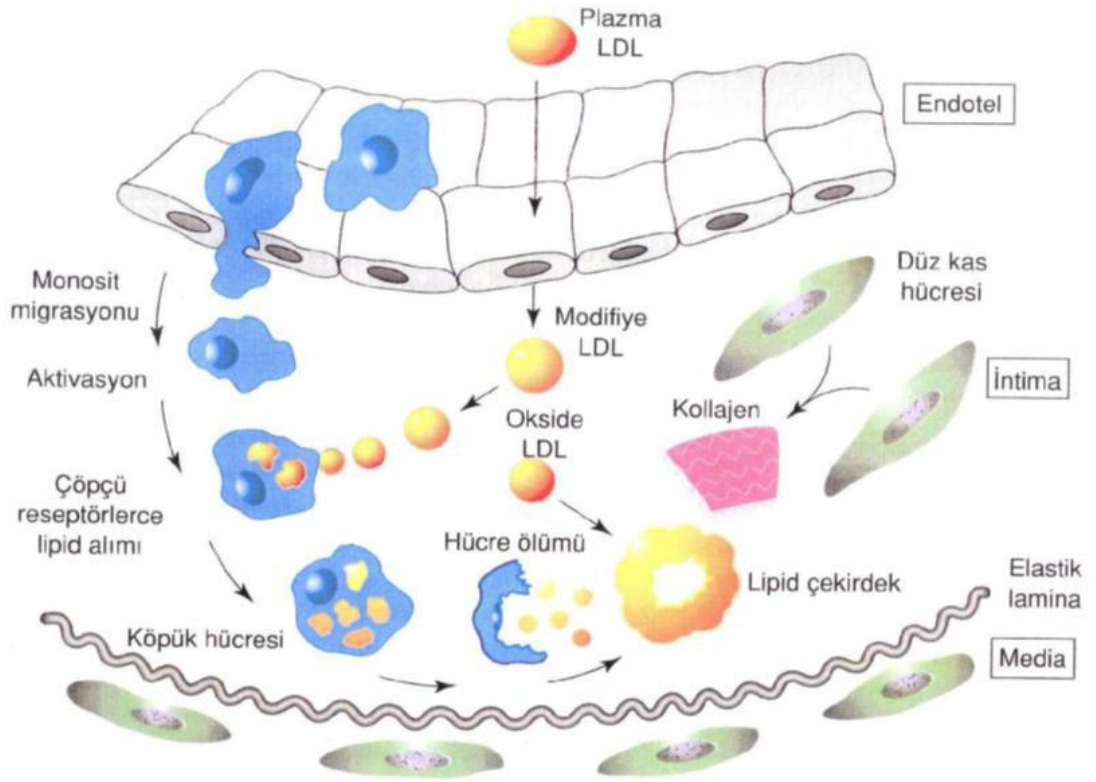
Kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalıklarını da içine alan farklı hastalık gruplarını kapsar. Fakat bütün bu hastalıklarda altta yatan asıl patofizyolojik mekanizma aterosklerozdur. Aterosklerozun fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Arterlerin subendotelial aralığında, trombosit, lökosit ve özellikle monosit, makrofaj gibi çeşitli inflamatuvar hücreler ile lipid ve lipoproteinlerin birikimini içeren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (29-30).

Ateroskleroz primer olarak arterlerin intima tabakasını etkiler. Aterosklerotik süreç temelde, bilinen risk faktörlerinin endoteli bozmasıyla birlikte başlar. Damar içi homeostaz ve homeostazın düzenlenmesinde temel bir fonksiyon gören endotel hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu bu hücrelerin ateroskleroza karşı koruyucu özellikteki maddeler sentezleme kabiliyetini azaltır. Fakat aterosklerotik süreci tetikleyen adhezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların salgılanması artar. Aterosklerotik plağın oluşumunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri çok önemlidir. İnflamasyon ve trombozun ortaya çıkışında katkısı olan bu önemli proteinler başlıca 3 grupta toplanabilirler; Selektinler, İmmüoglobulin üst ailesi ve İntegrinler (31) .

Ateroskleroz oluşumunda en önemli basamak, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K)' ün oksidasyonla değişime uğrayarak damar duvarına girmesidir. Okside LDL-K, salınımını uyardığı sitokinler ve nitrik oksit inhibisyonuyla endotelial hasara neden olarak ateroskerozu hızlandırır (32). Proinflamatuvar sitokin olan interlökin-1 ve tümör nekroz faktör-  $\alpha$ 'yı (TNF-  $\alpha$ )



aktive eder (33). İnterlökin-1 ve TNF-  $\alpha$ , interlökin-6'yı uyararak karaciğerden akut faz reaktanlarının (yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) gibi) salınmasına neden olurlar. CRP, fibrinojen, faktör 7, plazminojen aktivatör inhibitörü-1, doku plazminojen aktivatörü, lipoprotein (a) aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilen akut faz reaktanlarından birkaçıdır (34-35). Klinikte en fazla kullanılan akut faz reaktanı, hs-CRP'dir.



**Şekil 1. Temel aterogenez basamakları (Kaynak (36)'dan değiştirilerek alınmıştır.)**

Reaktif oksijen türlerinin aterosklerozda önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Kronik bir süreç olan aterosklerozun plak oluşum safhasında, yüksek riskli hale gelişinde ve trombüs oluşumunda da bu reaktif oksijen türlerinin etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Sürekli mikrotravmaya maruz kalan arterlerin ostium, bifurkasyon bölgeleri ve kıvrılma yerleri, endotel disfonksiyonunun ilk görüldüğü damar kısımlarıdır.

## **2.2. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner arter hastalığı en sık koroner arterlerin aterosklerozuna ve üzerine eklenen tromboza bağlı olarak gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalma şeklinde karşımıza çıkar (37-38).

Koroner kan akımındaki azalma iskemi gelişimine neden olur. İskemi ise, angina pectoris, myokard enfarktüsü, kronik iskemik kalp hastalığı ve ani kardiyak ölüm gibi klinikler ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalıkların, uzun yıllar süren sinsi bir prodrom evresi mevcuttur. Bu aşamada KAH tanısı önem arz etmektedir (39).

Anjina ve benzeri şikayetlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların bir kısmına koroner arter hastalığı şüphesi ile noninvaziv testler uygulanmaktadır. Bu testlerden bazıları, elektrokardiyografi (EKG), egzersiz EKG, ekokardiyografi (EKO), farmakolojik stres EKO, nükleer kardiyolojik yöntemler, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile magnetik rezonans (MR) anjiyografidir (39-40).

Medikal tedaviye dirençli şiddetli kararlı anjinası olup test öncesi KAH olasılığı yüksek olan hastalar, noninvaziv testlerde kesin tanıya yönelik bir sonuç alamamayan yada değişik noninvaziv yöntemlerle çelişen sonuçlar elde edilen ve test öncesi KAH riski orta-yüksek düzeyde olan hastalara koroner anjiyografi planlanır (41). Koroner anjiyografi KAH varlığını saptamada altın standart olmaya devam etmektedir (15).

Yapılan çalışmalarda KAH'ın erkek cinsiyeti daha fazla etkilediği bildirilmiştir. Koroner arter hastalığı 40 yaşından önce erkeklerde 8 kat daha fazla görülmektedir. 40-60 yaş arasında erkek/kadın oranı 4/1 iken, 70 yaşından sonra kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir (42-43).

Kardiyovasküler hastalıklardan dolayı 2020 yılında, dünya genelinde yılda 25 milyon ölüm vakasının meydana geleceği ve koroner arter hastalığı (KAH)'nın bir numaralı ölüm sebebi olacağı tahmin edilmektedir (3).

Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine istinaden hazırlanan Türkiye Kalp Raporu-2000'e göre, ülkemizde 1.6 milyon kalp hastası olduğu ve yılda tahminen 130.000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (44).

Koroner arter hastalığının temel etyolojik nedeni olan aterosklerozun oluşumunda, yaş, genetik faktörler, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içimi gibi risk faktörleri önemli rol oynamaktadır (32, 45). KAH'ın major ve minor risk faktörleri tablo 1-3'te özetlenmiştir.

**Tablo 1: Koroner arter hastalığının major risk faktörleri**

| <b>Değiştirilebilen major risk faktörleri</b> | <b>Değiştirilemeyen major risk faktörleri</b> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Diyabetes mellitus                            | Yaş                                           |
| Sigara kullanımı                              | Cinsiyet                                      |
| Hiperlipidemi                                 | Aile öyküsü                                   |
| Hipertansiyon                                 |                                               |
| Obezite                                       |                                               |

---

|                |  |
|----------------|--|
| Sedanter yaşam |  |
|----------------|--|

---

**Tablo 2: Koroner arter hastalığının minör risk faktörleri**

---

Düşük sosyoekonomik düzey

Psikiyatrik hastalık varlığı

Psikososyal stres

Alkol kullanımı

Lipoprotein düzeyi (a)

Sol ventrikül hipertrofisi

Homosistein yüksekliği

Koagülasyon bozuklukları

---

Koroner arter hastalığı için bilinen risk faktörlerinin saptanması ve tedavi edilmesi, asemptomatik bireylerde primer korunma, belirlenen hastalığı olanlarda ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir (46).

WISE (Women's Ischemic Syndrome Evaluation Study) çalışmasına göre her yıl koroner anjiyografi yapılan 500.000 kişiden, kadınların %50'sinde erkeklerin

%17'sinde ya tamamen normal koroner arterler saptanmakta yada %50'den daha az stenoza neden olan lezyon tespit edilmektedir (19).

Diver ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kararsız anjina ile hastaneye başvurusu anjiyografik olarak koroner arterleri normal veya normale yakın olan hastaların %4'ünde yavaş koroner akım tespit edilmiştir (47).

Koroner anjiyografide normal koroner arterlere sahip bazı hastalarda tipik göğüs ağrısının eşlik ettiği efor testi pozitifliği mevcuttur ve bu durum (KSX) olarak adlandırılmıştır (5). Bu sendromda mevcut semptomların koroner akım rezervindeki anormalliğe bağlı olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalar sonucu koroner rezervin kısıtlı olduğu ve mikrovasküler direncin arttığı ortaya konulmuştur (48-49). Bu durumla birlikte anjiyografik incelemelerde normal koroner arterler görülmesine rağmen verilen opak maddenin distal bölgelere daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiş ve bu farklı bir kategoride değerlendirilerek "Yavaş Koroner Akım" (YKA) olarak adlandırılmıştır (5).

### **2.3. Yavaş Koroner Akım (Yavaş Koroner Akım Fenomeni)**

#### **2.3.1. Yavaş Koroner Akım Tanımı**

Tambe ve arkadaşları, ilk kez 1972 yılında KAG'de opak maddenin damar distaline daha yavaş ilerlediği bir grup hastada yavaş koroner akım fenomeni (YKAF) kavramını tanımlamışlar ve bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (50). İlerleyen zamanlarda KSX tanısı konulmuş bazı hastaların koroner damarlarında yavaş akım tesbit edilmesi üzerine, YKAF'nin KSX'in bir alt grubu olabileceği düşünülmeye başlanmıştır (51). Günümüzde YKA, anjiyografik olarak koroner arterleri normal ya da normale yakın olan hastalarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olması şeklinde tanımlanmaktadır (50).

### **2.3.2. Yavaş Koroner Akım Patofizyolojisi**

Yavaş koroner akımı ilk olarak tanımlayan Tambe ve arkadaşları koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklerin bu durumdan sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir (50). Yapılan diğer çalışmalarda vazokonstriktör yanıtın artması, endotelial fonksiyonlarda bozukluk, endotelin fazla salınması, nitrik oksit seviyesinin azalması, intrensek faktör bozuklukları ve adrenerjik hiperaktivasyon patolojiden sorumlu diğer mekanizmalar olarak bildirilmiştir (52-57). Küçük damarları tutan skleroderması olan bir hastanın KAG'ında yavaş akımın görülmesi bu durumu destekler bir bulgu olarak yorumlanmıştır (58). Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atrium kateterizasyonu esnasında anjina tarifleyen ve EKG'de ST segment elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide, YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller direnç artışına bağlamışlardır (59). Ancak Van Lierde ve arkadaşları YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar



mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir (60). Mangieri ve arkadaşları 20 YKA hastasına yaptıkları sol ventrikül biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalleştiğini gözlemlemişlerdir (54). Beltrame ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikrovasküler vazodilatatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak da bilinen mibefradil ile YKA'lı hastalarda koroner akımın belirgin ölçüde düzeldiği gözlenmiştir (61). Bu çalışmalar, YKA patofizyolojisinde mikrosirkülatuar bozukluğun rolünü açıkça gözler önüne sermektedir.

Aterosklerozun erken evrelerinde, ilerleyici değişiklikler damar duvarı içinde gerçekleşmektedir. Damar duvarında oluşan depositlerin, media tabakasına doğru ilerlemesi, pozitif yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılmaktadır. Koroner arterlerde meydana gelen bu erken evre değişiklikleri KAG ile tespit etmek mümkün olmamaktadır. İntravasküler ultrasonografinin kullanıma girmesi ile birlikte damar duvarlarındaki bu değişiklikler doğru bir şekilde tespit edilebilmiştir. İntravasküler ultrasonografi ile YKAF'li hastalarda da birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, hastaların epikardiyal koroner arterleri boyunca uzanım gösteren lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyonlar gözlenmiştir ve düşünüldüğü gibi YKA'lı hastaların damarlarının tamamen normal olmadığı saptanmıştır (51, 62-66).

#### **2.4. Kardiyak Sendrom X**

### 2.4.1. Kardiyak Sendrom X'in Tanım ve İnsidansı

Günümüzde sendrom X, anjiyografik olarak normal koroner arterlerin varlığında eforla artan anjina benzeri rahatsızlık olarak tanımlanır. Bu tanıda göğüs ağrısı, iskemik anjinadan ayıramadığı için ancak diğer tanılar dışlandıktan sonra düşünülmeli (15). Kardiyak sendrom X tanısı aşağıdaki şartların sağlanması ile konulur (15).

1-İnatçı anjinal semptomlar

2-Kardiyak olmayan göğüs ağrısına yönelik negatif testler ve normal anjiyografi

3-Pozitif stres testi

Anjinası olup koroner anjiyografisi yapılan hastaların yaklaşık 1/5'inde koroner arterler normal olarak raporlanır (67). Yazarların bir kısmı KSX tanısı için bunu yeterli kabul ederken, diğerleri tarafından bu tanım yetersiz görülür. Bu görüş ayrılığının sebebi hastaların bazılarının stres testi, myokardiyal SPECT veya myokart perfüzyon sintigrafisi tetkiklerinde objektif iskemik kanıtların tespit edilmiş olmasıdır (68).

Velmetfort' un KSX tanım ve insidansı ile ilgili yazdığı, 57 çalışmayı ve 2375 hastayı içeren bir derlemede, 42 çalışmada efor testi pozitifliği tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. Yalnızca 4 çalışma anjina benzeri göğüs ağrısı ve normal koroner anjiyografi varlığını tanı için yeterli bulmuştur. Yine aynı derlemede diyabetes mellitus, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomyopati, kalp kapak hastalığı en sık dışlama kriterleri olarak kullanılmıştır (68).

Kardiyak sendrom X insidansı, erkeklere oranla kadın cinsiyette daha yüksektir. Ancak bununla ilgili değişik sonuçlarda bildirilmiştir. Pasternak (6) ve Kemp'in (5) yaptıkları çalışmalarda kadın hastalarda KSX prevalansı daha düşük saptanmıştır. Kaski ve arkadaşlarının 99 hastadan oluşan KSX'li hasta grubunun %79'unu kadın hastalar oluşturmuştur (17). Ayrıca kadınların çok büyük bir kısmının peri ve postmenapozal dönemde olduğu bildirilmiştir (17, 67, 69-70).

#### **2.4.2. Kardiyak Sendrom X'in Patofizyolojisi**

Sendrom X'in birçok nedene bağlı olabileceği düşünülmektedir. Mikrovasküler anjina, myokardiyal iskemi, endotel disfonksiyonu, anormal ağrı eşiği, östrojen eksikliği, insülin direnci, inflamasyon, anormal otonomik kontrol hastalığının patofizyolojisinde en çok sorumlu tutulan mekanizmalardır (15, 18, 69, 71-72). Bu mekanizmalar tablo 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 3: KSX patofizyolojisinde rol alan mekanizmalar**

---

Mikrovasküler anjina

Myokardiyal iskemi

---

Endotel disfonksiyonu

Anormal ağrı eşiği

Östrojen eksikliği

İnsülin direnci

İnflamasyon

Anormal otonomik kontrol

---

#### **2.4.2.1. Mikrovasküler Anjina**

Sendrom X'li hastalardaki iskemik mekanizmanın nedeninin koroner kan akım rezervinde azalma olduğu birçok çalışmayla doğrulanmıştır. Cannon ve arkadaşları normal koroner arterleri ve tipik göğüs ağrısı olan hastaların, prearterioler düzeyde koroner mikrodamar dilatör cevabın bozuk olduğunu ileri sürmüşler ve bu durumu tanımlamak içinde mikrovasküler anjina terimini kullanmışlardır (14). Mikrovasküler hastalıkta arterioller ve rezistans damarlar seviyesinde organik ve fonksiyonel bozukluklar söz konusudur. Koroner direncin %95'inden rezistans damarlar sorumlu tutulmaktadır. Myokardiyal metabolizma bozukluğu, koroner vazospazm ve anormal duyarlılığın mikrovasküler anjinanın temelini oluşturduğu ileri sürülmüştür (48, 73-75). Mikrodolaşımdaki vazodilatör mekanizmanın işleyişinin bozulması, mikrovasküler anjinanın ana bulgusudur. Adenozin testi ile mikrovasküler disfonksiyon gösterilerek mikrovasküler anjina tanısı konulabilir. Ciddi düzeyde epikardiyal koroner arter darlığı yokluğunda koroner akım rezervinin 2.5'ten daha az olması, mikrovasküler disfonksiyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir (76-78).

### **2.4.2.2. Myokardiyal İskemi**

Bu konuda yapılan araştırmalar EKG, klinik ve metabolik düzeydeki değişiklikler göz önüne alınarak yürütülmüştür. Tipik göğüs ağrısı ve eforla oluşan ST segment depresyonu, myokardiyal iskemi varlığını destekler. Ancak iskemik sendromu doğru tarif edebilmek için objektif kanıtlar sunulmalıdır. Myokardiyal laktat üretimi myokardiyal iskeminin bir belirteci olarak kabul edilir. Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastalarda yapılan çalışmalarda farklı serilerde laktat üretim oranlarında %13-100 arasında artış saptanmıştır (79). Bu hasta grubunda, atrial pacing esnasında ST segmentinde belirgin değişiklikler olduğu görülmüştür (79). Sendrom X 'li hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %25'inde geçici myokardiyal perfüzyon bozukluğu tespit edilmiştir (17). Radyonüklid ajan kullanılarak yapılan perfüzyon ve sol ventrikül fonksiyon çalışmalarında sendrom X'li hastaların %20-30'unda myokardiyal iskemi lehine bulgular elde edilmiştir. (17, 80). Kardiyak sendrom X'li hastalarda stresle oluşan myokardiyal iskeminin kanıtı olarak myokardiyal laktat üretimi, koroner sinüs oksijen desaturasyonu ve koroner sinüs PH'sının azalması sayılabilir (81). Cannon ve arkadaşları, 33 kardiyak sendrom X'li hastanın katıldığı bir çalışmada egzersizle 26 hastanın (%78) ejeksiyon fraksiyonunda düşme olduğunu ve bu hastaların 12'sinde sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu geliştiğini, hareket bozukluğu gelişen hastalarda da laktat üretiminde belirgin düzeyde artış olduğunu bildirmişlerdir (82).

### **2.4.2.3. Endotelial Fonksiyon Bozukluğu**

Vasküler endotel, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis işlevi ile pıhtılaşmayı engelleyen bir yüzey oluşturmak, dokular ile dolaşım arasında madde alışverişini sağlamak, lökosit ve trombosit adhezyonunun düzenlenmesi, vasküler tonusun ayarlanması gibi işlevleri olan(83), otokrin, endokrin ve parakrin bir organ olarak tanımlanmıştır (84). Vasküler endotel salgıladığı birçok vazoaaktif madde aracılığı ile arteryel kan akımı ve düz kas tonusunun düzenlenmesinde etkilidir. Kardiyak sendrom X 'li hastalarda endotelial disfonksiyonuna neden olan birçok sebep tanımlanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin (Hipertansiyon, diyabetes mellitus dahil) özellikle endotel bağımlı vazodilatasyonu etkileyerek endotelial disfonksiyona neden oldukları bildirilmiştir. Bunun yanı sıra insülin direnci, kadınlarda östrojen eksikliği (69) ve C-reaktif protein yüksekliğide (85-86) endotelial disfonksiyon gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Atrial pacing sonrası nitrat/nitrit konsantrasyonunun sistemik dolaşımında azalması nitrik oksit üretiminin bu hastalarda azaldığını göstermektedir (87). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyak sendrom X'li hastalarda asimetrik dimetil-arjinin sentezinin artması endotelde L-arjinin'den nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesine yol açtığını göstermiştir (87). Vazodilatasyon mekanizmasının bozulmasının yanında uygunsuz vazokonstrüksiyonda endotelial disfonksiyona neden olmaktadır. Yapılan bir çalışma da atrial pacinge sekonder koroner dolaşımında endotelin-1 seviyesinde artış olduğu tespit edilmiştir (88).

#### **2.4.2.4. Anormal Ağrı Algısı**

Lagerqvist ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak sendrom X'li hastalarda ağrı eşiği sağlıklı gönüllülere göre daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada 8 hastaya intravenöz bolus enjeksiyonlarla adenozin uygulanması sonrası tipik göğüs ağrısının olduğu görülmüştür (89). Ağrı, bilinen koroner arter hastalığı olan 9 hastada ve 16 sağlıklı gönüllüde meydana gelmiş, fakat koroner anjiyografisi normal olan hastalarda ağrının başladığı minimum doz ve tolere edilebilir maksimum adenozin dozu diğer gruplardan belirgin oranda düşük bulunmuştur. Kardiyak sendrom X'li hastalardaki göğüs ağrısı aynı zamanda atipik özelliklere de sahiptir. Çoğu hastada myokardiyal iskeminin objektif belirtileri yoktur. Birçok hastada ise abartılmış veya aşırı kardiyak duyarlılığa işaret eden bulgular saptanmıştır (16, 74, 90).

#### **2.4.2.5. Östrojen Eksikliği**

Kaski ve arkadaşlarının 99 hastadan oluşan KSX'li hasta grubunun %79'unun kadın hastalardan oluşması ve bu hastaların büyük bir çoğunluğunun peri ve postmenapozal dönemde olması, KSX'in etyopatogenezinde östrojen eksikliğinin rol alabileceğini düşündürmüştür ve yapılan bir çok çalışma ile de bu düşünce desteklenmiştir (17, 67, 69-70). Rosano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sendrom X'li hastaların büyük bir kısmının menapozal dönemdeki kadınlardan oluştuğunu ve bu hastalarda sendrom X'in patogenezinde overyan hormon eksikliğine sekonder koroner mikrodolaşımdaki fonksiyon bozukluğunun olabileceğini öne sürmüşlerdir (69). Gilligan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada östrojenin

kan akımını ve endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırdığı tespit edilmiştir (71). Yapılan başka bir çalışmada ise kısa etkili transdermal östrojen replasmanının, postmenapozal dönemde normal koroner arterleri olup göğüs ağrısı olan hastalarda endotel bağımlı vazomotor cevabı iyileştirdiği bulunmuştur (72).

#### **2.4.2.6. İnsülin Direnci**

Dean ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin direncinin endotelial disfonksiyon aracılığı ile KSX patofizyolojisinde rol aldığını bildirilmişlerdir (91). Yapılan farklı iki çalışmada ise KSX'li hastalarda hiperinsülinemi varlığı gösterilmiştir (91-92).

#### **2.4.2.7. İnflamasyon**

Tousoulis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KSX hastalarında inflamasyona cevap olarak endotel hücrelerinden sentezlenen hücreler arası adhezyon molekülü 1 (ICAM) ve vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)'in miktarının arttığı gösterilmiştir (93). Başka bir çalışmada inflamatuvar marker olarak CRP ve interlökin 1 reseptör antagonist düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (85).

#### **2.4.3. Kardiyak Sendrom X'in Klinik Özellikleri**

Sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısının özellikleri tıkaçıcı KAH olan hastalarda görülen ağrıya benzer karakterdedir. Hastaların yaklaşık yarısına yakınında eforla artış gösteren tipik göğüs ağrısı oluşmaktadır (17). Tipik ağrı şekline ra



ğmen bazı çalışmalarda sendrom X'li hastaların bir kısmında atipik karakterdeki ağrı mında olduğu bildirilmiştir (80). Sendrom X'li hastaların yarısına yakınında ağrı istirahat halinde ortaya çıkar. Göğüs ağrısının karakteri ve süresi değişikende olabilir. Ağrı saatlerce devam edebilir veya kısa aralıklarla dalgalanmalar gösterebilir. Ancak genellikle uzun sürer. Kaski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dil altı nitrata, hastaların %50'den azında cevap alınmıştır (13). Sendrom X'li hastalarda ağrı, endişe verici boyutta olabilmektedir. Ancak göğüs ağrısı hemodinamik ölçümler, nükleer görüntüleme ve ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birliktelik göstermemektedir (94-95). Tıkayıcı koroner arter hastalığı olan hastalarda bu testlerin sonuçları farklıdır. Bu tarz hastaların büyük bir bölümünde segmenter duvar hareket kusuru mevcuttur. KSX'li hastaların egzersize cevapları da KAH tanısı ile takip edilen hastalardan farklıdır. Yapılan bir çalışmada KSX'li hastalarda iskemik ST segment değişikliklerinin, KAH'ı olan hastalardan daha yüksek hız-basınç çarpımında meydana geldiği, ancak ST segment çökmesinin başlama ve sonlanma şeklinin her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir (95).

#### **2.4.4. Tanısal Testler**

Sendrom X tanısı kardiyak olmayan göğüs ağrısının tüm nedenleri ve tıkayıcı koroner arter hastalığı dışlandıktan sonra konulmalıdır. Hastaların bazı tipik klinik özellikleri tanı aşamasında oldukça yardımcı olmaktadır. İskemi sonrası gelişen göğüs ağrısı geçtikten yaklaşık 20 dk sonra bile göğüste rahatsızlık ve dolgunluk hissinin olması ve nitrata yalnızca hastaların %50'sinin cevap vermesi bu özelliklerden bir tanesidir (96). Koroner anjiyografi sırasında anormal koroner akım

edilmesi kardiyak sendrom X'li hastalarda mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve endotel disfonksiyonunun doğrulanmasına yardımcı olabilir (15).

Kardiyak sendrom X için en iyi ve güvenilir tanı yöntemi, invaziv koroner reaktivite yöntemidir.

Metabolik veya farmakolojik ajanlara cevap olarak koroner kan akımında gözlenen 2.5-5 kat artış normal koroner akım rezervi olarak tanımlanmaktadır (76-78). İnvaziv olarak intravenöz dipiridamol veya adenzin ile elde edilen maksimal vazodilatasyon sonrası gözlenen azalmış koroner akım rezervi o bölgedeki iskeminin bir belirteci olarak kabul edilmektedir (97-98). Bu işlem ciddi komplikasyonlara açık olduğu için tecrübeli kardiyologlarca uygulanmalıdır (99). İlk defa 1981 yılında normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastalarda koroner akım rezervi ölçülmüş ve bu kavram literatüre girmiştir (73). Pozitron emisyon tomografisi, intrakoroner doppler velosite ölçümü, koroner sinüs termodilüsyon yöntemi, SPECT ve kardiyak stres MRG, KSX'li hastalarda azalmış koroner akım rezervini dolayısıyla mikrovasküler disfonksiyon tanısında yardımcı olan diğer invaziv ve invaziv olmayan yöntemlerdir (98, 100-101).

#### **2.4.5. Tedavi**

Tedavinin hedefleri yaşam tarzı değişikliği ve kardiyak risk faktörlerinin modifikasyonudur.

Sendrom X'in patofizyolojisinde birden fazla mekanizmanın rol alması ve bütün araştırmacılar tarafından benimsenen ortak bir tanımın olmaması, hastalığın

tedavisini zorlaştırmaktadır. Ayrıca semptomların yoğunluğu hastaların yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir (5, 17, 102).

Bu grup hastalarda tedavinin temel hedefini yaşam tarzı değişikliği ve kardiyak risk faktörlerinin iyileştirilmesi oluşturmaktadır (103-105).

KSX'li hastalarda göğüs ağrısı esnasında EKG değişikliğinin saptanması, mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve miyokard perfüzyon defektlerinin mevcudiyeti patofizyolojisinde myokart iskemisinin olduğunu doğrulamaktadır (5, 14, 17, 106). Bütün bu bilimsel veriler ışığında, KSX'li hastaların tedavisinde KAH tedavisinde kullanılan beta-bloker, nitrat, kalsiyum kanal blokleri gibi ilaçların kullanılması yanlış olmayacaktır.

Ayrıca trisiklik antidepresanlar (İmipramin), oral amiofilin, postmenapozal kadınlarda östrojen ve bazı hastalarda davranışsal sorunların tedavisi, göğüs ağrısının iyileşmesini kolaylaştıran diğer yöntemler olarak bildirilmiştir (15).

**A) Beta-blokerler:** Antiiskemik ajan olarak beta-blokerler, KSX'li hastalarda göğüs ağrısının şiddetini ve sıklığını en fazla azaltacak olan ilaçlardır. İlk basamak tedavi olarak önerilmektedir (81). Yapılan çalışmalarda atenolol, anjinalı azaltmakta amlodipin ve nitrate üstün bulunmuştur (107-109). Uzun dönem takibe dayalı yapılan çalışmalarda, sadece beta blokerler ile tedavi edilen KSX'li hastaların %19-60'ında, oral nitrat ilave edildiğinde yaklaşık bu hastaların %30'unda anjinalın kontrol altına alındığı gözlenmiştir (5, 17). Nebivolol endotel bağımlı vazodilasyon yapan 3.kuşak bir beta-bloker türüdür. Bu özelliği nedeni ile KSX tedavisinde yararlı olabileceği belirtilmektedir (110-111).

**B) Nitratlar:** KSX'li hastalarda nitratların etkisini araştıran büyük çaplı araştırmalar henüz mevcut değildir. Ancak yapılan bazı küçük ölçekli çalışmalar, nitratların KSX'li hastaların yaklaşık %40-50'sinde anjinal ağrıyı gidermekte etkili olduğunu göstermiştir (5, 17). KAH ve KSX'li hastalarda dil altı nitratın akut etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, nitrat tedavisinin KAH grubunda daha etkili olduğu bildirilmiştir (112). Başka çalışmalarda dilaltı nitratların, KSX'li hastaların %42-50'sinde göğüs ağrısını azalttığı bildirilmiştir (5, 17). Bütün bu veriler ışığında beta-bloker tedavisine rağmen göğüs ağrısı olan ve nitrat tedavisini tolere edebileceği düşünölen tüm hastalara, nitrat tedavisinin başlanması değerlendirilebilir.

**C-) Kalsiyum kanal blokerleri:** Cannon ve arkadaşları KSX'li hastalarda verapamil ve nifedipinin antiiskemik ve antianjinal etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, koroner arterlerdeki vazodilatatör etkilerinden dolayı olumlu etkiler oluşturabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada kalsiyum kanal blokerleri, günlük göğüs ağrısı sayısını ve nitrat kullanımını belirgin olarak azaltmış, egzersiz süresini arttırmıştır (113). Yapılan başka bir çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin tek başına KSX'li hastaların %31'inde, nitratlarla kombine edildiğinde ise %42'sinde etkili oldukları bildirilmiştir (17). Bütün bu verilerin aksine, Bugiardini ve arkadaşları KSX'li hastalarda verapamil ve propranolol'un etkisini karşılaştırdıkları bir çalışmada plasebo grubuna göre verapamil alan grupta 48 saatlik elektrokardiyografik takipte ST segment depresyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamamışlar. Ayrıca plaseboyla karşılaştırıldığında propranolol tedavisi alan grupta ST segmentinde belirgin azalma saptamışlardır. Bu durum, çalışmada yeterli hasta sayısının olmamasına bağlanmıştıır (108).

**D-) Alfa-blokerler:** Bilim adamları KSX'in patofizyolojisinde artmış vazokonstrüktör cevabın olabileceği düşünerek alfa-1 reseptör blokerlerinin etkisini araştırmışlar ancak yapılan çalışmalarda klonidin ve doksazosinin gibi alfa-blokerlerinin göğüs ağrısı sıklığında herhangi iyileşme sağlamadığı bildirilmiştir (114-115).

**E-) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ):** Kardiyak sendrom X'li hastalarda saptanan koroner mikrovasküler anormalliğinin patogenezinde aldesteron sisteminde olabileceği düşünülmüş ve ADEİ'nin kullanılması önerilmiştir. Yapılan küçük çaplı çalışmalarda bu hastaların semptomlarında önemli ölçüde azalma olduğu bildirilmiştir (116). Başka bir çalışmada enalaprilin NO üretimini artırarak KSX'li hastalarda olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir (87). Aterosklerotik vasküler hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda, uzun dönem ADEİ kullanımının, endotel disfonksiyonunu düzelttiği gösterilmiş ayrıca silazapril ve valsartanın KSX'li hastalarda endotel difonksiyonunu iyileştirdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (117-118). Yapılan bu çalışmalar ışığında ADEİ'lerinin KSX'li hastalarda yararlı olabileceği düşünülebilir.

**F-) Hormon replasman tedavisi:** Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada KSX'li hastaların önemli bir kısmının peri ve postmenapozal dönemdeki kadınlardan oluştuğu ve östrojen eksikliğinin patogeneizde rol alabileceği bildirilmiştir (17, 69-71). Rosano ve arkadaşlarının yaptığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada KSX'li kadın hastaların östrojen tedavisinden fayda gördüğü gözlenmiştir (119). Kısa süreli transdermal östrojen tedavisi verilerek yapılan iki çalışmada endotel aracılı

vazomotor tonusun düzeldiği bildirilmiştir (72, 120). Ayrıca Albertsson ve arkadaşlar ın yaptığı bir çalışmada 7 günlük transdermal östrojen tedavisinin KSX'li hastalar ın semptomlarında belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (121).

#### **2.4.6. Prognoz**

Bugiardini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikrovasküler disfonksiyonlu hastalarda myokart infarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve ani kardiyak ölüm gibi major kardiyak olay riskinin yıllık %2.5 olduğu bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise kadınlarda asetilkoline verilen bozulmuş vazomotor yanıtın koroner arter hastalığı ciddiyyetinden bağımsız olarak daha yüksek oranda kardiyovasküler olayla ilişkili olduğu gözlenmiştir (122). Kemp. ve arkadaşlarının, KSX'li hastalar üzerinde yaptıkları 7 yıl süren survey çalışmasında sağkalım, normal koroner arterleri olanlarda %96, anjiyografide hafif derece koroner arter hastalığı (<%50 darlık olanlarda) olanlarda %92 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu grup hastalarda egzersize yanıt olarak gelişen iskeminin mortalite artışı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda göğüs ağrısının inatçı ve tekrarlayan hastane yatışları ve kateterizasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (123).

#### **2.4.7. Elektrokardiyografi**

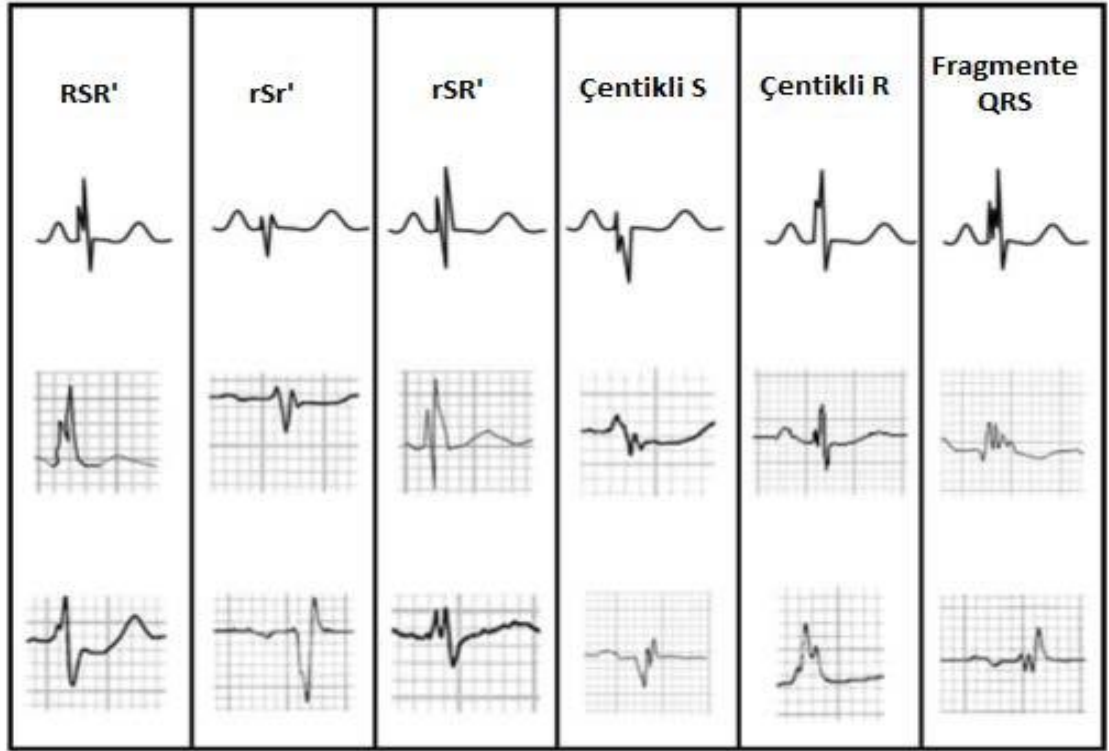
Günümüzde kullanılmakta olan EKG son iki yüzyılda meydana gelen bir dizi nc teknolojik ve fizyolojik gelişmelerin ürünüdür. Fransa kraliçesinin özel doktoru William Gilbert 1600'l yıllarda canlı dokuda elektrik olduğunu tesbit etti. Luigi

Galvani 1780 yılında galvonometriyi buldu. Williem Einthoven 1893'te ilk defa EKG'yi tanımladı. Yine Williem Einthoven 1895'te P, QRS ve T dalgalarını tanımladı (124-125).

Elektrokardiyografi çok çeşitli kalp hastalıklarının tanı ve tedavisinde yaygın biçimde kullanılan ve hemen hemen her tip kalp hastalığının anlaşılması ve tedavisine katkıda bulunan paha biçilmez klinik bir tanı aracıdır. Kalp ritim anormalliklerini değerlendirmenin en dolaysız yöntemi hala elektrokardiyografidir. Ayrıca, hiperkalemi ve bazı elektrolit bozuklukları gibi major metabolizma bozukluklarının tespiti, dijital, antiaritmikler, trisiklik antidepresan benzeri ilaçların etkileri ve toksisitelerinin değerlendirilmesinde klinisyene yardımcı olmaktadır (3).

#### **2.4.7.1. Fragmente Qrs Tanımı ve Tespiti**

Yüzeysel 12 kanallı EKG'den saptanabilen bir depolarizasyon bozukluğudur. Myokardiyal fibrozise bağlı elektriksel ileti hızının yavaşlaması sonucu oluşmaktadır. Elektriksel ileti hızının yavaşlaması homojen olmayan ventrikül aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum EKG'de QRS kompleksinde çentiklenme şeklinde gözlenmektedir (25, 126-127). Fragmente QRS, Das ve arkadaşları tarafından 2006 yılında, rutin 12 derivasyonlu EKG'de majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan 2 ardışık derivasyonda ek bir R dalgasının varlığı (R') veya R veya S dalgasının ucunda çentiklenme varlığı veya birden fazla R' varlığı şeklinde tanımlanmıştır. Tipik dal bloğu paternleri ve inkomplet RBBB bu tanımın dışında tutulmuştur (21).



Şekil 2: fQRS örnekleri ( Kaynak (25)'ten değiştirilerek alınmıştır.)



Şekil 2’de çeşitli RSR’ paternleri dahil değişik fragmente QRS morfolojileri gösterilmiştir. Sağ dal bloğu (RBBB), inkomplet sağ dal bloğu (İCRBBB) ve sol dal bloğu (LBBB) fQRS tanımının dışında tutulmuştur; RSR’ paterninin mid prekordiyal veya inferior derivasyonlarda bulunması ise fQRS olarak tanımlanmaktadır.

#### **2.4.7.2. Patofizyoloji**

Kardiyak miyosit ölümü, apoptozis veya nekrozis ile meydana gelmektedir. Bu iki mekanizma farklı sonuçlara yol açmaktadır. Nekroz sonrası interstisyel kollajen birikimi ve skar oluşmaktadır. Myokart tabakasında myojenik kök hücre mevcut olmadığı için miyositlerde oluşan irreversibl hasar rejenere olamamaktadır. Miyokardiyal nekroz sonrası remodelling sırasında bazı tamir mekanizmaları aktive olmaktadır. Nekroz alanında değişik derecelerde fibrotik skar dokusu oluşmaktadır (128-129). Miyokardiyal fibrozis etyolojisinde KAH, infiltratif hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, toksik maddeler, depo hastalıkları, radyasyon, endokrin hastalıklar, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon rol almaktadır. Fragmente QRS varlığı iskemik- noniskemik kardiyomiyopati hastalarda, aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiyopatisinde, amiloidoz, depo hastalıklarında ve Brugada sendromunda artmış morbidite ve mortalite için bir öngördürücü parametre olarak kabul edilmektedir (25-26, 127, 130-135). Miyokardiyal fibrotik skarın yapısal ve elektrofizyolojik değişikliklere yol açarak, mikro-reentry halkalarının oluşumu, aktivasyon potansiyelinde değişiklik, QRS’te fregmentasyon ve fragmente alanda ventriküler geç potansiyellere sebep olarak ventriküler aritmilerin oluşumunda rol aldığı tespit edilmiştir (23, 127, 131-133, 135-137).

Das ve arkadaşlarının, myokardiyal perfüzyon anormalliklerinin tespitinde fQRS'in spesifite ve sensitivitesini araştırdıkları bir çalışmada, sensitivite ve negatif prediktivitenin fQRS için q dalgasından daha yüksek olduğu bulunmuştur (21). Ancak yapılan başka bir çalışmada, q dalgası ile karşılaştırıldığında fQRS'in sensitivitesi daha az, spesifitesi oldukça yüksek bulunmuştur (23).

Homsı ve arkadaşları godolinyumlu manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanarak yaptıkları iki ayrı çalışmada, fQRS'in KAH ile ilişkili olan ve olmayan miyokardiyal skar alanlarını öngörmede, duyarlılığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (138-139).

Park ve arkadaşlarının, onarılmış fallot tetralojili hastalarda, godolinyumlu MRG ile yaptıkları çalışmada, fQRS ile skar dokusunun ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda, skar dokusu ve myokart perfüzyon bozukluğu ile fQRS arasındaki birliktelik vurgulanmıştır (21-24, 140).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Bu çalışma 2009-2013 yılları arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine anjina ve/veya anjina eşdeğeri olarak değerlendirilen şikâyetler ile başvurup KAG planlanan, KAG sırasında normal koroner arter saptanan, dışlanma kriterlerine uyan, ardışık, 84 hasta üzerinde yapıldı. Hasta grubuna kardiyak sendrom X tanısı (İşlem öncesi uygulanan eforlu EKG'de iskemik değişiklikler saptanıp koroner anjiyografide normal koroner arterler saptanan grup,

sendrom x grubu olarak kabul edildi.) olan 37 hasta, kontrol grubuna ise normal koroner arterleri olan, 47 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 14/01/2013 tarih ve 83116987-029 sayılı kararı ile onaylandı.

Hastalarda EKG'de dal bloğu, atrio-ventriküler (AV) blok, pace ritmi ya da atrial fibrilasyon mevcudiyeti, orta-ciddi kalp kapak hastalığı, prostetik kalp kapağı mevcudiyeti, restriktif, hipertrofik yada dilate kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı, koroner ektazi, koroner yavaş akım, major koroner arter spazmı, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, hipotroidizm, hipertroidizm, malignite, pulmoner, hepatik, renal yada hematolojik hastalık, kötü ekokardiyografik görüntü mevcudiyeti dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Tüm hastaların anamnezleri alındı, KAH için risk faktörleri sorgulandı, fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ), hastaların kilosunun metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Tüm hastaların antekübital venlerinden 12 saatlik açlığı takiben 10 mL venöz kan örneği alındı ve bu örneklerden tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) parametreleri çalışıldı. Hastaların tansiyonları civalı sfigmomanometre kullanılarak sistolik ve diyastolik olarak ölçüldü. Korotkoff seslerinin en güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an

olan beşinci ses ise diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Ölçümden 30 dakika önce çay, sigara, kahve içmemiş olmalarına dikkat edildi. Hastalar ölçüm öncesi 5 dakika dinlendirildi ve ölçümler uygun boyutta manşon kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG bulguları 25 mm/sn hızında kaydedildi. Hastalardan elde edilen veriler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, risk faktörleri, rutin laboratuvar sonuçları, EKG bulguları) veri kayıt formuna işlendi.

### **3.2. fQRS Tespiti**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan istirahat halinde NIHON KOHDEN Cardiofax ECG 9132 marka cihaz ile 12 derivasyonlu EKG çekildi. Bu kayıtlarda filtre aralığı 0.15–100 Hz, alternatif akım filtresi 60 Hz, kağıt akış hızı 25 mm/s ve genlik 10 mm/mV olacak şekilde ayarlandı. Fragmente QRS mevcudiyeti majör bir koroner arterin besleme bölgesine uyan, birbirini takip eden en az iki derivasyonda a sağdaki EKG bulgularından birinin olması şeklinde kabul edildi.

1- R dalgasında çentiklenme

2-S dalgasında çentiklenme

3- RSR' paterni veya birden fazla R' olması

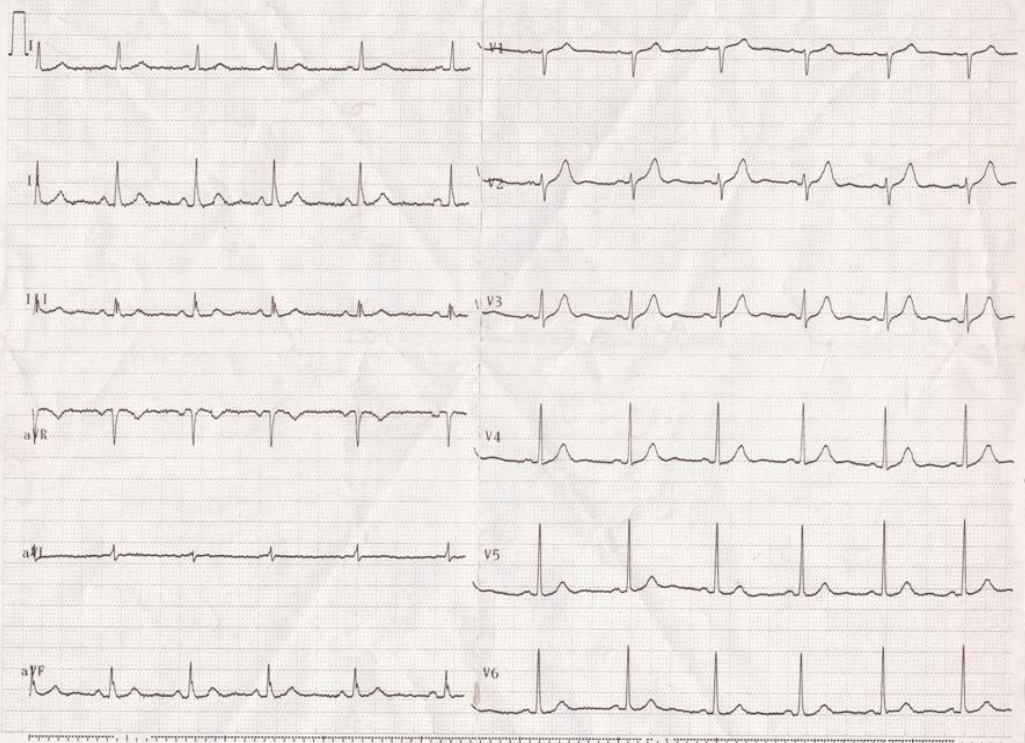
Tüm EKG'ler büyüteç aracılığıyla hastaların klinik bilgilerinden haberdar olmayan 2 bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Name: [redacted] ID: [redacted] years  
Sex: Male Birth date: [redacted]

cm for EQW 210-3-140 2013 9:58 67 bpm  
mmHg Medication 1:  
Room No. Medication 2:

10 mm/mV 25 mm/s Filter 35 Hz H 50 d

10 mm/mV



### **Şekil 3: Kardiyak sendrom tanısı olan bir hastanın EKG'sinde saptanan fQRS örneği**

#### **3.3. Egzersiz Stres Testi**

Bütün hastalara MORTARA İNSTRUMENT (Mİ-REF 9501-001-50 REV G1) marka cihazla Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapıldı. Test öncesi bütün hastaların rutin 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Kalp hızı, kan basıncı ve elektrokardiyografileri her bölüm sonunda kaydedildi. Hedef kalp hızı 'Maksimum Kalp Hızı vuru/dk olacak şekilde  $220 - \text{yaş (yıl)}$  formülü kullanılarak hesaplandı. İşlem esnasında ardışık 2 ya da daha fazla derivasyonda J bileşkesinden 80 ms sonraki ST segment bölgesinde 1mm veya daha fazla downsloping ya da horizontal biçimde çökme gözlenmesi ya da elevasyonu olması, sistolik kan basıncında başlangıç kan basıncına göre 10 mmHg veya daha fazla düşme olması ve işlem esnasında bradikardi gelişmesi, testin pozitif olma kriterleri olarak kabul edildi.

#### **3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme**

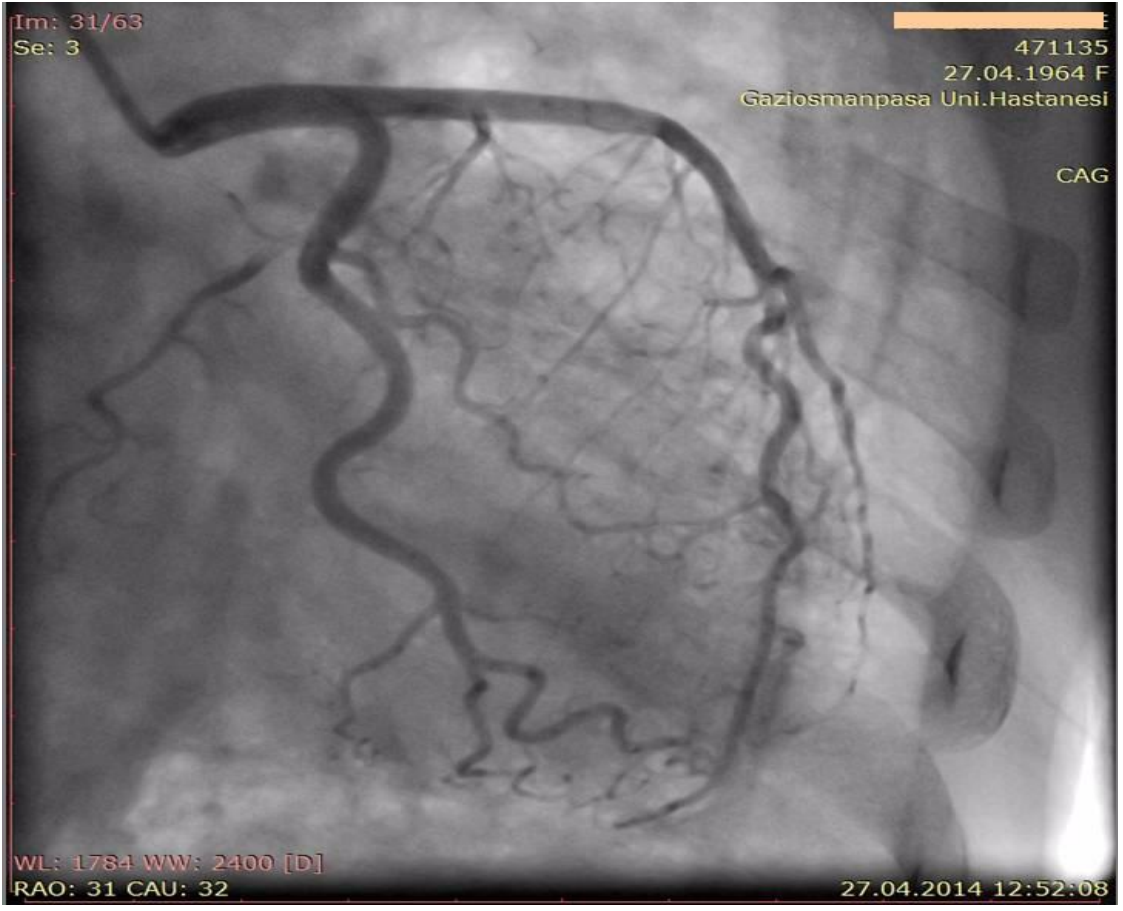
Çalışmaya alınan tüm hastalara aynı kişi tarafından ekokardiyografi tetkiki uygulandı. Hastaların incelenmesinde Philips EnVisor C ekokardiyografik cihazı kullanıldı. Ekokardiyografik parametreler 2.5 MHz probe ile sol-yan pozisyonda ölçüldü. Ölçümler, parasternal pencereden uzun aks ve apikal pencereden 4 boşluk görüntüleri üzerinden yapıldı.

### **3.4.1. M-mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi**

M-mode ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı (141) . Ölçümler diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcından ve sistol sonunda sol ventrikül arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktadan alındı. Tüm ölçümler ekspiryumda eş zamanlı 25 cm/sn hızlı elektrokardiyografik kayıt eşliğinde, 3 ardışık ölçümün ortalaması hesaplanarak elde edildi. Sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ), sol atriyum (SA) çapı ölçüldü.

### **3.5. Koroner Anjiyografi**

Tüm olgulara Siemens Artis Zee marka MEGALIX Cat plus 125/40/90-121 GW model anjiyografi cihazında standart Judkin's tekniği kullanılarak sağ femoral arter yolu ile selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapıldı. Kontrast madde olarak Iohexol 350/100 kullanıldı ve her poz için yaklaşık 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edildi. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılardırma kullanılarak görüntülendi. Görüntüler saniyede 15 kare olacak şekilde dijital ortama kaydedildi.





**Şekil 4: Kardiyak sendrom X tanısı olan bir hastanın sağ kaudal pozda sol sistem koroner anjiyografi görüntüsü**



**Şekil 5: Kardiyak sendrom X tanısı olan bir hastanın sağ sistem koroner anjiyografi görüntüsü**

### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), nitel değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-

Wilk” testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre iki grup arasında “Student’s t” veya “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler için kıkare (chi-square) testi veya çapraz tablolarda beklenen değerlerin 5’ ten küçük olduğu durumlarda Fisher’ in kesin kıkare testi (Fisher’s Exact Test) uygulandı. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılım paketi (Version15: SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Hesaplanan p değeri < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Gruplarının Genel Özellikleri

Çalışmaya tipik anjinal yakınmaları olup efor testinde iskemisi olan ve anjiyografide normal koroner arterler tespit edilen 37 hasta (KSX'li hasta grubu) ile anjiyografide normal koroner arterler tespit edilen 47 hasta (kontrol grubu) alındı. Kontrol grubundaki 47 hastanın % 51'i erkek, ortalama yaşı  $50 \pm 8$  yıl; KSX grubundaki 37 hastanın % 51'i erkek ve ortalama yaşı  $51 \pm 7$  yıl idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, ürik asit, kreatinin, kreatinin klirensi, total kolesterol, LDL kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Başvuru kliniğine bakıldığında, KSX grubunda stabil anjina pektoris kliniği ile başvuran hasta oranının, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir (p değeri $<0.001$ ). Tablo 4'te hasta ve kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri görülmektedir.

**Tablo 4: Çalışma gruplarının temel karakteristik özellikleri**

|                                          | <b>Kontrol</b> | <b>Sendrom X</b> | <b>p</b>      |
|------------------------------------------|----------------|------------------|---------------|
|                                          | <b>(n= 47)</b> | <b>(n=37 )</b>   | <b>Değeri</b> |
| Yaş (yıl)                                | 50± 8          | 51 ± 7           | 0.46          |
| Erkek (n, %)                             | 24(51.1)       | 19(51.4)         | 0.97          |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 30 ±4          | 30 ± 5           | 0.53          |
| Başvuru Kliniği                          |                |                  |               |
| SAP (n, %)                               | 11(23.4)       | 33(89.2)         | <0.001        |
| USAP (n, %)                              | 7(14.9)        | 1(2.7)           | 0.06          |
| Ürik Asit (mg/dl)                        | 4.5 ± 0.8      | 4.4± 1.2         | 0.54          |
| Kreatinin (mg/dl)                        | 0.8± 0.2       | 0.8± 0.2         | 0.85          |
| Kreatinin Klirensi (mL/dk)               | 134±30         | 125±32           | 0.20          |
| Total Kolesterol (mg/dl)                 | 205±41         | 204±27           | 0.90          |
| LDL (mg/dl)                              | 138±38         | 140±29           | 0.80          |

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma(SD), nitel değişkenler yüzde olarak ifade edildi. SAP; Stabil anjina pektoris, USAP; Unstabil anjina pektoris, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

#### 4.2. Çalışma Gruplarının Ekokardiyografik ve EKG Bulguları

Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül diyastol sonu çap (LVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (LVSSÇ), sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kalp hızı (KH) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubundaki 47 hastanın 2'sinde (% 4) EKG'de fQRS tespit edilirken, KSX grubundaki 37 hastanın 11'inde (% 30) fQRS mevcuttu. Hasta grubunun fragmente QRS sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p değeri:0.001). Tablo 5'te çalışma gruplarının ekokardiyografi ve EKG bulguları görülmektedir.

**Tablo 5: Çalışma gruplarının ekokardiyografi ve EKG bulguları**

|                  | <b>Kontrol</b> | <b>Sendrom X</b> | <b>p</b>      |
|------------------|----------------|------------------|---------------|
|                  | <b>(n= 47)</b> | <b>(n=37)</b>    | <b>değeri</b> |
| LVDSÇ (cm)       | 4.7 $\pm$ 0.3  | 4.7 $\pm$ 0.3    | 0.51          |
| LVSSÇ (cm)       | 3 $\pm$ 0.4    | 3 $\pm$ 0.4      | 0.53          |
| Sol Atriyum (cm) | 3.3 $\pm$ 0.4  | 3.3 $\pm$ 0.5    | 0.71          |
| EF (%)           | 61 $\pm$ 5     | 61 $\pm$ 5       | 0.86          |

|                 |        |          |       |
|-----------------|--------|----------|-------|
| Kalp Hızı (/dk) | 71±11  | 69±8     | 0.25  |
| fQRS (n, %)     | 2(4.3) | 11(29.7) | 0.001 |

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma(SD), nitel değişkenler yüzde olarak ifade edildi. LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, fQRS:Fragmente QRS

## 5. TARTIŞMA

Ateroskleroz erken çocukluk döneminden itibaren başlayan kronik, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir. Ateroskleroz ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir (142). Tipik göğüs ağrısı olup KAG'da normal koroner arter tespit edilen hastalar daima merak konusu olmuştur. Kemp ve arkadaşları ile Likoff ve arkadaşları 1967 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada, anjiyografik olarak normal koroner arterleri olmasına rağmen, göğüs ağrısı ve egzersizle iskemik elektrokardiyografik değişikliklerin olduğu hasta serileri bildirilmişlerdir (10-11). Takip eden yıllarda Kemp, ilk kez göğüs ağrısının bilinmeyen nedenini ifade etmek için sendrom X tanımını kullanmıştır (12).

Bugüne kadar KSX patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda endotelial disfonksiyonun patofizyolojiden sorumlu temel mekanizma olabileceği bildirilmiştir (86-88). Ayrıca mikrovasküler anjina, myokardiyal iskemi, anormal ağrı eşiği, östrojen eksikliği, insülin direnci,

inflamasyon, anormal otonomik kontrolünde hastalığın patofizyolojisinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (15, 18, 69, 71-72).

Yapılan çalışmalar, KSX'li hastalarda endotelial disfonksiyon varlığının, kardiyovasküler olay sıklığındaki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bugiardini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, endotelial disfonksiyon tespit edilen kadın hastaların prognozları, endotel disfonksiyonu tespit edilmeyenlerle karşılaştırıldığında göreceli olarak kötü bulunmuştur (143). Suwaidi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hafif koroner arter hastalığı mevcut olan hastalar arasında şiddetli endotelial disfonksiyon tespit edilenlerde 28 aylık takip sonrası kardiyovasküler olay sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir (144).

Ayrıca Buigardini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da mikrovasküler disfonksiyonlu hastalarda myokart infarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve ani kardiyak ölüm gibi major kardiyak olay riskinin yıllık %2.5 olduğu gösterilmiştir (9).

Kaski ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KSX 'li hastaların %25'inde geçici myokardiyal perfüzyon bozukluğu tespit edilmiştir (17). Radyonüklid ajan kullanılarak yapılan perfüzyon ve sol ventrikül fonksiyon çalışmalarında sendrom X'li hastaların %20-30'unda myokardiyal iskemi lehine bulgular elde edilmiştir. (17, 80). Ayrıca bu hastaların göğüs ağrısı esnasında çekilen EKG'lerinde saptanan değışikliklerin de bu bulguları desteklediği bildirilmiştir (5, 14, 17, 106).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, noninvaziv testlerde iskemi gösterilen veya endotelial disfonksiyon saptanan KSX'li hastaların prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir (18-19).

Yapılan alışmalar, EKG'de fQRS varlığının miyokardiyal perfüzyon bozukluğu veya skar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda miyokardiyal skar varlığı ve EKG'de fQRS birlikteliği bildirilmiştir (20-24). Daha da önemlisi bu birlikteliğin kötü kardiyak sonlanımlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir (23, 25-26). Das ve arkadaşları miyokardiyal perfüzyon defektini saptamada fQRS'in spesifite ve sensitivitesini araştırdıkları çalışmalarında fQRS'in perfüzyon defektini saptamada q dalgasından belirgin derecede üstün olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da bu bulguyu destekleyecek sonuçlar elde edilmiştir.(21, 23).

Kardiyak sendrom X'li hastaların cinsiyete göre prevalansı ile ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. Kaski ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada KSX'li hasta grubunun %79'unu kadın hastalar oluştururken (17), Pasternak (6) ve Kemp'in (5) yaptıkları çalışmalarda kadın hastalar daha düşük oranda bulunmuştur. Bizim alışmamızda ise iki grup arasında cinsiyet açısından, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Literatürde KSX'li hastalarda fQRS sıklığını araştıran çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeniyle dikkate değerdir. Çalışmamızda KSX'li hastaların EKG'lerinde fQRS sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu KSX patofizyolojisinde miyokardiyal perfüzyon defektinin varlığını desteklemektedir.



Çalışmamızın tek merkezli olması ve hasta sayısının yeterli olmaması önemli kısıtlılıklarımızdan bazılarıdır.

## **7. SONUÇ VE ÖNERİLER**

**1-**Kardiyak sendrom X, inatçı göğüs ağrısı yapabilmesi, tekrarlayan hastane yatışları, miyokard infarktüsü ve ani ölüme yol açabilmesi nedeni ile dikkat edilmesi gereken önemli bir hastalıktır.

**2-**KSX hastalarda risk katmanlarını belirlerken EKG' de fQRS varlığını dikkate almak faydalı olabilir.

**3-** Fragmente QRS'nin kötü prognozla olan ilişkisinden dolayı, KSX tanısı olup EKG'de fQRS bulgusu olan hastaların agresif tedaviden fayda görebileceği düşünülebilir.

**4-** İlerde yapılacak olan çalışmaların çok merkezli olarak planlanması klinik sonuçların anlamlılığı açısından daha uygun olacaktır.

## **8. KAYNAKLAR**

1. World health report: Reducing risk, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002.
2. Murray, C.J. and A.D. Lopez, Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 1996.274(5288): p. 740-3.
3. Braunwald E, Zipes D., Libby P, A Textbook Of Cardiovascular Medicine. P.1 2008.
4. Proudfit, W.L., E.K. Shirey, and F.M. Sones, Jr., Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation*, 1966. 33(6): p. 901-10.

5. Kemp HG Jr, 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(6): p. 735-42.
6. 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(6): p. 813-7.
7. Dart AM, Davies HA, Dalal J, et al., 'Angina' and normal coronary arteriograms: a follow-up study. *Eur Heart J*, 1980. 1(2): p. 97-100.
8. 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(3): p. 479-83.
9. Bugiardini, R. and C.N. Bairey Merz, Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*, 2005. 293(4): p. 477-84.
10. Kemp, H.G., W.C. Elliott, and R. Gorlin, The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*, 1967. 80: p. 59-70.
11. Likoff, W., B.L. Segal, and H. Kasparian, Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1967. 276(19): p. 1063-6.
12. Kemp, H.G., Jr., Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*, 1973. 32(3): p. 375-6.
13. Kaski, J.C. and G. Russo, Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract (1995)*, 2000. 35(2): p. 75-6, 79-82, 85-8 passim.

14. Cannon, R.O., 3rd and S.E. Epstein, "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*, 1988. 61(15): p. 1338-43.
15. Topol, E.J., *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı*. 3.Baskı ed. P.102 2010.
16. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, et al., Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1987. 60(7): p. 503-7.
17. 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(4): p. 807-14.
18. Hurst T<sup>1</sup>, Olson TH, Olson LE, et al., Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. *Am J Med*, 2006.119(7): p. 560-6.
19. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, et al., Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation*, 2004. 109(6): p. e44-6.
20. Mahenthiran J<sup>1</sup>, Khan BR, Sawada SG, et al., Fragmented QRS complexes not typical of a bundle branch block: a marker of greater myocardial perfusion tomography abnormalities in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*, 2007. 14(3): p. 347-53.

21. Das MK, Khan B, Jacob S, et al., Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2006. 113(21): p. 2495-501.
22. Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, et al., Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography*, 2011. 28(1): p. 62-8.
23. Das MK<sup>1</sup>, Suradi H, Maskoun W, et al., Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008. 1(4): p. 258-68.
24. Park SJ<sup>1</sup>, On YK, Kim JS, et al., Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*, 2012. 109(1): p. 110-5.
25. Das MK<sup>1</sup>, Saha C, El Masry H, et al., Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 2007. 4(11): p. 1385-92.
26. Pietrasik G<sup>1</sup>, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al., Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2007. 100(4): p. 583-6.
27. Ford ES<sup>1</sup>, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(10): p. 1791-6.

28. Napoli C<sup>1</sup>, Glass CK, Witztum JL et al., Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*, 1999. 354(9186): p. 1234-41.
29. Ford ES., Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate and diabetes incidence in a national sample of U.S. adults. *Am J Epidemiol.* 2002; 155:57-64. 2002.
30. Crook MA<sup>1</sup>, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care*, 1993. 16(1): p. 57-60.
31. Ruberg FL<sup>1</sup>, Leopold JA, Loscalzo J., Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. *Progress Cardiovascular Diseases* 2002; 44:381-94. 2002.
32. Falk E<sup>1</sup>, Shah PK, Fuster V. Fuster, Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995. 92(3): p. 657-71.
33. Alizadeh Dehnavi R<sup>1</sup>, de Roos A, Rabelink TJ, et al., Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis*, 2008. 200(2): p. 417-23.
34. Virani, S.S., V.R. Polani, and V. Nambi, Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2008. 10(2): p. 164-70.
35. Tokgözoğlu L, Ö.N., Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163. 1997.
36. Abanonu, D.G.B., Koroner arter hastalığı majör risk faktörleri ve C-reaktif proteinin değerlendirilmesi. Sağlık bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2005.

37. Kumar V, C.R., Robbins SL., Temel Patoloji (Çev.Ed.:Uğur Çevikbaş) W.B.Saunders Company 2000; 310-311. 2000.
38. Kantarcı M, D.C., Durur I ve ark., Koroner Arterlerin Değerlendirilmesinde Multi Dedektör BT Anjiyografi: Teknik, Anatomi ve Varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni 2004; 2:90-99. 2004.
39. O'Rourke RA, S.R., Douglas JS., Kronik iskemik kalp hastalığına tanı ve yaklaşım. Editör: Dursun AN, eds. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002; 1219. 2002.
40. GA., B., İskemik kalp hastalığının noninvaziv tanısı. Editör: Dursun AN, eds. Crawford Kardiyoloji 2003:231-239. 2003.
41. ESC, Guidelines on the management of stable coronary artery disease. 2013.
42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982; 248: 1465-1477. 1982.
43. Braunwald E, Z.D., Libby P., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed: W.B. Saunders, 2006: 1105-140. 2006.
44. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000:13-15. 2000.
45. Hansson G.K., Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med, 2005. 352(16): p. 1685-95.
46. Maron DJ, R.P., Dislipidemi, diğer risk faktörleri ve koroner kalp hastalığının önlenmesi, In: Fuster V, Alexandre RW. Hurst's The Heart, Türkçe. 10. ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 3:1131-1160.

47. Diver DJ<sup>1</sup>, Bier JD, Ferreira PE et al., Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol*, 1994. 74(6): p. 531-7.
48. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al., Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1983.1(6): p. 1359-73.
49. Holdright DR<sup>1</sup>, Lindsay DC, Clarke D, et al., Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J*, 1993. 70(6): p. 513-9.
50. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al., Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J*, 1972. 84(1): p. 66-71.
51. Pekdemir H<sup>1</sup>, Cin VG, Çiçek D, et al., Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol*, 2004. 59(2): p. 127-33.
52. Sezgin AT<sup>1</sup>, Sigirci A, Barutcu I, et al., Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*, 2003. 14(2): p. 155-61.
53. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al., Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72. 1986.
54. Mangieri E<sup>1</sup>, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al., Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996. 37(4): p. 375-81.



55. Kurtoglu N., A. Akcay, and I. Dindar, Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol*, 2001. 87(6): p. 777-9, A8.
56. Lusinskas FW<sup>1</sup>, Gimbrone MA Jr. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med*, 1996. 47: p. 413-21.
57. Vogel, R.A., Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol*, 2001. 88(2A): p. 31E-34E.
58. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, et al., Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest*, 1975. 67(1): p. 116-9.
59. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. (Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization). *Z Kardiol*, 1984. 73(12): p. 789-91.
60. Van Lierde J<sup>1</sup>, Vrolix M, Sionis D, et al., Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1991. 23(2): p. 117-20.
61. Beltrame JF<sup>1</sup>, Turner SP, Leslie SL, et al., The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(1): p. 57-62.
62. Pekdemir H<sup>1</sup>, Polat G, Cin VG, et al., Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*, 2004. 97(1): p. 35-41.
63. Cin VG<sup>1</sup>, Pekdemir H, Camsar A, et al., Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J*, 2003. 44(6): p. 907-19.

64. Nakatani S<sup>1</sup>, Yamagishi M, Tamai J, et al., Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation*, 1995. 91(12): p. 2904-10.
65. Tuzcu EM<sup>1</sup>, Kapadia SR, Tutar E, et al., High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*, 2001. 103(22): p. 2705-10.
66. Camsarl A<sup>1</sup>, Pekdemir H, Cicek D, et al., Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J*, 2003. 67(12): p. 1022-8.
67. Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, et al., Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms: a follow-up study of functional status. *N Engl J Med*, 1980. 303(22): p. 1249-52.
68. Vermeltfoort IA<sup>1</sup>, Raijmakers PG, Riphagen II, et al., Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol*, 2010. 99(8): p. 475-81.
69. Rosano GM<sup>1</sup>, Collins P, Kaski JC, et al., Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J*, 1995. 16(5): p. 610-4.
70. Isner JM, Salem DN, Banas JS Jr, et al., Long-term clinical course of patients with normal coronary arteriography: follow-up study of 121 patients with normal or nearly normal coronary arteriograms. *Am Heart J*, 1981. 102(4): p. 645-53.
71. Gilligan DM<sup>1</sup>, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation*, 1994. 89(6): p. 2545-51.

72. Roqué M<sup>1</sup>, Heras M, Roig E, et al., Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(1): p. 139-43.
73. Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al., Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*, 1981. 63(4): p. 817-25.
74. Cannon RO 3rd<sup>1</sup>, Quyyumi AA, Schenke WH, et al., Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1990. 16(6): p. 1359-66.
75. Poole-Wilson PA<sup>1</sup>, Crake T. The enigma of syndrome X. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1989. 8(4): p. 423-32.
76. Geltman EM<sup>1</sup>, Henes CG, Senneff MJ, et al., Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1990. 16(3): p. 586-95.
77. Bergmann SR<sup>1</sup>, Herrero P, Markham J, et al., Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1989. 14(3): p. 639-52.
78. Klocke F.J., Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation*, 1987. 76(6): p. 1183-9.
79. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, et al., Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol*, 1974. 34(5): p. 501-5.

80. Cannon RO 3rd<sup>1</sup>, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation*, 1992. 85(3): p. 883-92.
81. Crea F<sup>1</sup>, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*, 2004. 90(4): p. 457-63.
82. Cannon RO 3rd, Bonow RO, Bacharach SL et al., Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation*, 1985. 71(2): p. 218-26.
83. Bombeli T<sup>1</sup>, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*, 1997. 77(3): p. 408-23.
84. Anderson T.J., Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1999. 34(3): p. 631-8.
85. Lanza GA<sup>1</sup>, 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(1): p. 40-4.
86. Cosín-Sales J<sup>1</sup>, Pizzi C, Brown S, et al., C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(9): p. 1468-74.
87. Chen JW<sup>1</sup>, Hsu NW, Wu TC, et al., Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*, 2002.90(9): p. 974-82.

88. Lanza GA<sup>1</sup>, Lüscher TF, Pasceri V, et al., Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1999.84(10): p. 1187-91.
89. Lagerqvist B<sup>1</sup>, Sylvén C, Waldenström A., Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J*, 1992. 68(3): p. 282-5.
90. Cox ID<sup>1</sup>, Salomone O, Brown SJ., Serum endothelin levels and pain perception in patients with cardiac syndrome X and in healthy controls. *Am J Cardiol*, 1997. 80(5): p. 637-40.
91. Dean JD<sup>1</sup>, Jones CJ, Hutchison SJ, et al., Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). *Lancet*, 1991. 337(8739): p. 456-7.
92. Bøtker HE<sup>1</sup>, Møller N, Ovesen P, et al., Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet*, 1993. 342(8864): p. 136-40.
93. Tousoulis D<sup>1</sup>, 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(4): p. 301-4.
94. Panza JA<sup>1</sup>, Laurienzo JM, Curiel RV, et al., Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(2): p. 293-301.
95. Pupita G<sup>1</sup>, 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(4): p. 848-54.
96. Lanza G.A., Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. 2007.

97. Berne R.M., Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol*, 1963. 204: p. 317-22.
98. Reis SE<sup>1</sup>, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al., Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*, 2001. 141(5): p. 735-41.
99. Bairey Merz CN<sup>1</sup>, Pepine CJ. Syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Circulation*, 2011. 124(13): p. 1477-80.
100. Camici PG<sup>1</sup>, Marraccini P, Lorenzoni R, et al., Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol*, 1991. 17(7): p. 1461-70.
101. Reis SE<sup>1</sup>, Holubkov R, Lee JS, et al., Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*, 1999. 33(6): p. 1469-75.
102. Atienza F<sup>1</sup>, Velasco JA, Brown S, et al., Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. *Clin Cardiol*, 1999. 22(4): p. 283-90.
103. Atienza F<sup>1</sup>, Velasco JA, Brown S, et al., Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(5): p. 1619-25.
104. Raitakari OT<sup>1</sup>, Adams MR, McCredie RJ, et al., Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med*, 1999. 130(7): p. 578-81.

105. Gokce N<sup>1</sup>, Vita JA, McDonnell M, et al., Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol*, 2005. 95(2): p. 266-8.
106. Rosano GM<sup>1</sup>, Kaski JC, Arie S, et al., Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J*, 1996. 17(8): p. 1175-80.
107. Lanza GA<sup>1</sup>, Colonna G, Pasceri V, et al., Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1999. 84(7): p. 854-6, A8.
108. Bugiardini R<sup>1</sup>, Borghi A, Biagetti L, et al., Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol*, 1989. 63(5): p. 286-90.
109. Fragasso G<sup>1</sup>, 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(1): p. 32-9.
110. Cockcroft JR<sup>1</sup>, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al., Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995. 274(3): p. 1067-71.
111. Dawes M<sup>1</sup>, Brett SE, Chowienczyk PJ et al., The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, 1999. 48(3): p. 460-3.

112. Radice M<sup>1</sup>, Giudici V, Albertini A, et al., Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J*, 1994. 127(3): p. 531-5.
113. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al., Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol*, 1985. 56(4): p. 242-6.
114. Cannon RO 3rd<sup>1</sup>, Quyyumi AA, Mincemoyer R et al., Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med*, 1994.330(20): p. 1411-7.
115. Bøtker HE<sup>1</sup>, Sonne HS, Schmitz O, et al., Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*, 1998. 82(11): p. 1352-6.
116. Kaski JC<sup>1</sup>, Rosano G, Gavrielides S, et al., Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 23(3): p. 652-7.
117. Okumura K<sup>1</sup>, Yasue H, Matsuyama K, et al., Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*, 1988. 12(4): p. 883-8.
118. Taddei S<sup>1</sup>, Viridis A, Ghiadoni L et al., Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs*, 2002. 62(2): p. 265-84.
119. Rosano GM<sup>1</sup>, Peters NS, Lefroy D, ., 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 28(6): p. 1500-5.



120. Sarrel PM<sup>1</sup>, Lindsay D, Rosano GM, et al., Angina and normal coronary arteries in women: gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(2): p. 467-71.
121. Albertsson PA<sup>1</sup>, Emanuelsson H, Milsom I, Emanuelsson, and I. Milsom, Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol*, 1996. 54(1): p. 13-20.
122. Humma LM<sup>1</sup>, Richardson HE, Lewis JF, et al., Dobutamine pharmacodynamics during dobutamine stress echocardiography and the impact of beta-blocker withdrawal: a report from the Women's Ischemic Syndrome Evaluation Study. *Pharmacotherapy*, 2002. 22(8): p. 939-46.
123. Kaski JC<sup>1</sup>, Valenzuela Garcia LF. Valenzuela Garcia, Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*, 2001. 22(4): p. 283-93.
124. W, E., Nieuwe methoden voor klinisch onderzoek (New methods for clinical investigation). *Ned T Geneesk* 29 II: 263-286, 1893
125. W, E., Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms. *Arch f d Ges Physiol* 1895;60:101-123
126. Das MK<sup>1</sup>, Zipes DP., Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 2009. 6(3 Suppl): p. S8-14.
127. Morita H<sup>1</sup>, Kusano KF, Miura D, et al., Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008. 118(17): p. 1697-704.

128. Desmoulière A<sup>1</sup>, Geinoz A, Gabbiani F, et al., Transform growth factor  $\beta$ 1 induces smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts; *J Cell Physiol*; 49:543-53. 1998.
129. Gabbiani G, Evolution and clinical implications of the myofibroblast concept. *Cardiovasc Res*; 38:545-48. 1998.
130. Wiener I, Mindich B, Pitchon R, Fragmented endocardial electrical activity in patients with ventricular tachycardia: a new guide to surgical therapy. *Am Heart J*, 1984. 107(1): p. 86-90.
131. Wang DD<sup>1</sup>, Buerkel DM, Corbett JR, et al., Fragmented QRS complex has poor sensitivity in detecting myocardial scar. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2010. 15(4): p. 308-14.
132. Das MK<sup>1</sup>, Maskoun W, Shen C, et al., Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2010. 7(1): p. 74-80.
133. Sha J<sup>1</sup>, Zhang S, Tang M, et al., Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011. 16(3): p. 270-5.
134. Cheema A<sup>1</sup>, Khalid A, Wimmer A, et al., Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. 3(4): p. 339-44.
135. Peters S<sup>1</sup>, Trümmel M, Koehler B, QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2008. 5(10): p. 1417-21.

136. Carey MG<sup>1</sup>, Luisi AJ Jr, Baldwa S, et al., The Selvester QRS Score is more accurate than Q waves and fragmented QRS complexes using the Mason-Likar configuration in estimating infarct volume in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Electrocardiol*, 2010. 43(4): p. 318-25.
137. Brenyo AJ, McNitt S, Zareba W, et al., QRS fragmentation: Lack of association with cardiac events in patients with a normal QRS duration. *MADIT II Heart Rhythm*, Denver, CO, USA. 21. 2010.
138. Homsy M<sup>1</sup>, Alsayed L, Safadi B, et al., Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG is a marker of greater myocardial scarring related to coronary artery disease by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:A31. 2008.
139. Homsy M, Alsayed L, Das MK, et al., Fragmented QRS complexes on a 12-lead ecg is a marker of greater myocardial scarring related to non-coronary artery diseases by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:A140. 2009.
140. Homsy M<sup>1</sup>, Alsayed L, Safadi B, et al., Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009 Oct;14(4):319-26. 2009.
141. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al., Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 1978. 58(6): p. 1072-83.
142. The world health report 1999. Making a difference. Geneva: World Health Organization, 1999.

143. Bugiardini R<sup>1</sup>, Manfrini O, Pizzi C, et al., Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 109:2518-2523. 2004.
144. Suwaidi JA<sup>1</sup>, Hamasaki S, Higano ST, et al., Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 101(9):948-954. 2000.