

Klinik Araştırma

Kardiyak Sendrom X'li Hastalarda Aort Elastikiyeti ve Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Değerlendirilmesi

Uzm.Dr. Onur AKGÜN*, Dr.Öğr. Üyesi Vahit DEMİR*, Dr.Öğr. Üyesi Yaşar TURAN*, Doç.Dr. Hüseyin EDE*

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kardiyak sendrom X olan hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve aortik sertliği araştırmaktır.**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya, tipik anjinal şikayetleri olan ve egzersiz stres testinde veya miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemisi olan ve anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan 85 hasta ile iskemi açısından negatif stres testi sonucu olan 85 sağlıklı hasta dahil edildi. Ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ dokusu, aortik sertlik indeksi ve aortik distensibilite hesaplandı. İki grubun sonuçları karşılaştırıldı.**Bulgular:** Her iki grupta da yaş, cinsiyet ve vücut kütle indeksi benzerdi. Aortik sertlik indeksi sağlıklı bireylere göre kardiyak sendrom X'i olan hastalarda daha yüksekti ($2,44 \pm 0,33$ ve $3,75 \pm 0,53$ $p < 0,001$). Aortik distensibilite ise kardiyak sendrom X grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($2,98 \pm 1,24$ ve $5,31 \pm 2,82$ $p < 0,001$). Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kardiyak sendrom X grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($0,66 \pm 0,21$ cm ve $0,46 \pm 0,38$ cm $p < 0,001$). Kardiyak sendrom X tanısı olan hastalar, kontrol grubuna göre daha yüksek serum C-reaktif protein değerlerine sahipti ($p < 0,001$).**Sonuç:** Kardiyak sendrom X tanısı olan hastalarda aortik sertliğin ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının arttığı bulunmuştur.**Anahtar Kelimeler:** Aortik sertlik, Epikardiyal yağ dokusu, Kardiyak sendrom X

Evaluation of Aortic Elastic Parameters and Epicardial Fat Tissue in Patients with Cardiac Syndrome X

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the epicardial fat tissue thickness and aortic stiffness in patients with cardiac syndrome X.**Material and Method:** This prospective study included 85 patients with typical anginal symptoms and a positive exercise stress test or ischemia in myocardial perfusion scintigraphy and normal coronary arteries detected angiographically, and 85 otherwise healthy subjects with a negative stress test for ischemia. Epicardial fat tissue, aortic stiffness index and aortic distensibility were calculated echocardiographically. The results of two groups were compared to each other.**Results:** Age, gender, and body mass index were similar between the groups. Aortic stiffness index was higher in cardiac syndrome X patients compared to healthy individuals (2.44 ± 0.33 and 3.75 ± 0.53 , $p < 0.001$). Also, aortic distensibility was lower in cardiac syndrome X patients than those with control groups (2.98 ± 1.24 and 5.31 ± 2.82 , $p < 0.001$). Epicardial fat tissue thickness was significantly higher in the cardiac syndrome X group than in the control group (0.66 ± 0.21 cm and 0.46 ± 0.38 cm respectively, $p < 0.001$). Patients with diagnosis of cardiac syndrome X had significantly higher serum C-reactive protein levels than the control group ($p < 0.001$).**Conclusion:** Aortic stiffness and epicardial fat tissue thickness were found to be increased in patients diagnosed with cardiac syndrome X.**Keywords:** Aortic stiffness, Epicardial fat tissue, Cardiac syndrome X

* Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

Yazışma Adresi: Hüseyin Ede, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Çapanoğlu Mah. Cemil Atatürk Yolu 7. Km. Yozgat
e-posta: huseyinede@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.10.2019 Kabul Tarihi: 03.12.2019

ORCID No: O.A.: 0000-0003-0233-1084, V.D.: 0000-0001-8349-6651, Y.T.: 0000-0002-2796-899X, H.E.: 0000-0003-1218-257X

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Akgün O. Demir V. Turan Y. Ede H. Kardiyak Sendrom X'li Hastalarda Aort Elastikiyeti ve Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Değerlendirilmesi. MN Kardiyoloji 2019;26(2):66-73

Giriş

Kardiyak sendrom X (KSX), koroner arter hastalığı olmaksızın angina benzeri göğüs ağrısı ve kardiyak stres teste anormal cevabın bulunduğu ve anjiyografik olarak normal koroner arterlerin olduğu klinik bir tablodur.¹ Buradaki göğüs ağrısı tıkaçıcı koroner hastalığının neden olduğu iskemik anjinalardan farklıdır, bu nedenle tanısı diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Kardiyak sendrom X'in etyopatogenezinde koroner dolaşımda oluşan mikrovasküler disfonksiyon rol alır. Bu sendrom, Cannon ve Epstein tarafından mikrovasküler anjina olarak da tanımlanmıştır.² Endotel disfonksiyonu, östrojen eksikliği, enflamasyon ve artmış ağrı duyarlılığı kardiyak sendrom X'te en çok suçlanan patofizyolojik mekanizmalardır.^{3,4} Geçmişte KSX hastalarında prognozun iyi olduğu düşünülmüş olsa da son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle endotel disfonksiyonu tespit edilen hastaların prognozunun iyi seyirli olmadığı gösterilmiştir.⁵ Ayrıca enflamatuvar parametreleri yüksek olan ya da non-invazif tetkiklerde miyokard perfüzyon defekti saptanan KSX tanılı hastaların prognozunun hiç göğüs ağrısı olmayan hastalara göre daha kötü olduğu bildirilmiştir.^{4,6} Bu hastalardaki tedavi yaklaşımının nasıl olacağı net olarak belli değildir. Kardiyovasküler risk tayini için hangi tetkiklerin yapılması gerektiği ve bu grupta aterosklerozla daha agresif mücadele etmenin prognozu düzeltip düzeltmeyeceği de bugüne kadar araştırılmamıştır. Anjina veya anjina eşdeğeri olmasına karşın invazif koroner görüntüleme bu durumu açıklayacak lezyonu bulunmayan hasta gruplarında risk düzeyinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Bu açıdan subklinik organ hasarının göstergeleri olan ve uzun dönem kardiyovasküler risk tayininde her geçen gün daha fazla önem atfedilen aortik sertlik ve epikardiyal yağ dokusu (EFT) kalınlığı ölçümü faydalı olabilir. Hem aortik sertlik hem de EFT kalınlığı ekokardiyografi yardımıyla kolayca ölçülebilen parametrelerdir.

Bu çalışmada, KSX'li hastaların aortun elastik özellikleri, EFT kalınlığı ve ekokardiyografik bulgularını normal sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Prospektif olarak dizayn edilen bu çalışma için 15 Kasım 2015 - 15 Kasım 2016 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve koroner anjiyografi tetkiki yapılma endikasyonu konulan 18 yaş ile 65 yaş arası hastalar değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonucu nor-

mal veya non-obstrüktif koroner arter anatomiye (darlık yüzdesi < %50) sahip olup, non-invazif testlerde (eforlu elektrokardiyografi testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi) miyokardiyal iskemi kanıtı olan KSX tanılı ardışık 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Buna karşın yapılan non-invazif testlerde iskemi saptanmayan ardışık 85 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. İskemi saptanmayan hastaların hiçbirine endikasyon olmadığı için koroner anjiyografi uygulanmadı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı ve çalışmanın tüm aşamalarında Helsinki Bildirgesi'ne uyuldu. Çalışma için ilgili kurumun etik kurulundan onay alındı (3.11.2015/130).

Çalışmaya, arteriyel hipertansiyon tanısı olan veya son 6 ay içinde antihipertansif tedavi almış olanlar, kronik böbrek yetersizliği (glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk), diabetes mellitus, bilinen KAH, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) <%50), sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu, orta veya ciddi derecede kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati, perikardiyal hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon (pulmoner arter sistolik basıncı >30 mmHg), konjenital kalp hastalığı, malignensi, aktif enfeksiyon veya son iki hafta içinde bunun için tedavi almış olanlar, anemi (hemoglobin <11 g/dL) tanısı olanlar, beyaz küre değeri >12x10³/µL veya <4x10³/µL olan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların demografik bilgilerine ek olarak bel çevresi, boy ve kilosu ölçülerek vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ'yi hesaplamak için kilo (kg)/[boy (m)]² formülü kullanıldı.

Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme Philips marka ekokardiyografi (Epiq 7, Holland) cihazı ile yapıldı. Sol lateral dekübit pozisyonda, eşzamanlı EKG ile parasternal uzun eksen de papiller adale seviyesi M-mod görüntülerinden sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSC), sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSC), posterior duvar (PWd) ve interventriküler septum (IVSd) ölçümleri elde edildi. Aort sinüs valsalva seviyesinde sol atriyum (LA) çapı, aort kapak seviyesinin 3 cm distalinden asendan aortanın üst duvarının alt sınırını ve alt duvarının üst sınırını kapsayacak şekilde eş zamanlı EKG takibi ile belirlenen sistolik ve diyastolik aort çapları, modifiye Simpson metodu kullanılarak LVEF Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak elde edildi.⁷ Apikal dört

boşluk pencerede PW Doppler transmitral akım örneği ile mitral E, A dalgaları ve E dalgasına ait deselerasyon zamanları saptanarak her hastaya ait E/A oranları hesaplandı. Apikal dört boşluk pencerede, doku Doppler görüntüleme tekniği ile PW örnek volüm mitral anulus lateraline konularak E'm, A'm ve Sm hızları elde edildi. İstatistiksel analiz için beş kardiyak siklusta elde edilen standart ve doku Doppler ölçümlerinin ortalamaları kullanıldı.

Aort elastikiyetin tespiti için Aortik strain (%) = (sistolik aortik çap–diastolik aortik çap)*100/diastolik aortik çap; Distensibilite (cm²/dyn/10³) = (2*aortik strain)/(sistolik kan basıncı–diastolik kan basıncı); Aortik sertlik indeksi (ASI): ln(Sistolik basınç/Diastolik basınç)/Aortik strain formülleri kullanıldı.

Viseral perikardiyum ile sağ ventrikül arasındaki ekojen olmayan boşluk EFT olarak kabul edildi. EFT kalınlığı, parasternal uzun eksenle sistol sonunda midventriküler serbest duvara dik çizilen hat üzerinde sağ ventrikül ile visseral perikardiyum arasındaki boşluğun sistol sonunda ölçülmesi ile elde edildi.⁸ Hasta verilerine sahip olmayan bir kardiyolog tarafından ölçümler gerçekleştirildi. İnterobserver değişkenliği saptanmak amacıyla çalışmaya katılan 20 hastanın ekokardiyografisi 1 hafta sonra tekrarlandı. Ölçümlerin tekrar elde edilebilirliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı (intraclass korelasyon katsayısı 0,921; $p < 0,001$).

Laboratuvar ölçümleri

İlk başvuru sonrası 12 saatlik açlığı takiben antekübital venden kan örnekleri alındı. Kan örnekleri biyokimyasal tetkik analizi için katkısız plastik biyokimya tüpüne ve tam kan sayımı için amintetraasetik asitli tüpe kondu. Tam kan sayımları hastanemiz laboratuvarında kan örneği alımını takip eden 45 dakika içerisinde analiz edildi. Biyokimyasal tetkikler için alınan venöz kan örneği 3000 rpm'de santrifüj edildi. Analiz zamanına kadar -80 °C'de tutuldu. Biyokimyasal analizler için Abbott Ci-8200 (İlionis, ABD) marka cihaz, tam kan sayımı için Sysmex XN-1000 (Tokyo, Japonya) marka cihaz kullanıldı. Açlık kan şekeri, lipid paneli, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, trombosit sayımı, ortalama trombosit hacmi (MPV), beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil sayımı, lenfosit sayımı yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket prog-

ramında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviyasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi. Yaş, kilo, BKİ, kalp hızı, nötrofil, lenfosit, platelet, glukoz, kreatinin, total kolesterol, LDL, LVDSÇ, mitral E, EFT, aort sistolik ve aort diastolik çaplar normal dağılıma sahipti diğer parametreler normal dağılıma sahip değildi. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde; sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değişkenler için gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's *t* testi kullanılarak incelendi. Buna karşın, normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde; korelasyon analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı, gruplar arasındaki farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında, kategorik değişkenlerin farklılığı ise ki-kare testi ile değerlendirildi. KSX varlığının bağımsız öngördürücülerini belirlemek için SKB, DKB, LA çapı, mitral E/A, mitral E/lateral E'm oranı, CRP, aortik sertlik indeksi, aortik distensibilite ve EFT kalınlığını içeren çoklu regresyon analizi yapıldı. *P* değerinin $< 0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 170 bireyin 100'ü kadın (%59) hastaydı. Olguların yaş ortalaması normal grupta 53 ± 11 , hasta grubunda ise 54 ± 9 yıl idi. Gruplar, yaş, boy, kilo, VKİ ve bel çevresi açısından istatistiksel olarak benzerdi. Grupların karşılaştırmalı demografik ve klinik verileri tablo 1'de gösterilmiştir.

Aortik distensibilite KSX grubunda anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0,001$). Aortik setlik indeksi ise KSX grubunda anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p < 0,001$). Benzer şekilde KSX grubunda EFT kalınlığı anlamlı biçimde daha fazlaydı ($p < 0,001$). Grupların karşılaştırmalı ekokardiyografik ölçüm değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Transmitral akım velositeleri değerlendirildiğinde PW mitral E dalgası ve A dalgası kontrol grubunda KSX grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Benzer şekilde lateral E'm/A'm oranı KSX grubunda daha düşüktü. Grupların karşılaştırmalı standart ve doku Doppler ölçüm değerleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=85)	KSX Grubu (n=85)	p değeri
Yaş (yıl)	53±8	54±6	0,290
Cinsiyet (kadın, %)	47 (55)	53 (62)	0,350
Boy (m)	1,65±0,08	1,62±0,09	0,056
Kilo (kg)	84,91±12	85,2±11	0,890
Bel Çevresi (cm)	104,6±11	107,4±13	0,357
VKİ (kg/m ²)	31,3±4,4	32,5±5,7	0,357
Sistolik kan basıncı	112±9	126±16	<0,001
Diastolik kan basıncı	76±5	78±12	0,062

Student T test, Ort ± SD, p<0.05, KSX: Kardiyak sendrom X

Tablo 2: Grupların ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=85)	KSX grubu (n=85)	p değeri
Aort sistol çapı (cm)	3,0±0,4	3,2±0,4	<0,001
Aort diastol çapı (cm)	2,6±0,3	3,1±0,3	<0,001
Sol atriyum (cm)	3,5±0,3	3,4±0,3	<0,001
SVDSC (cm)	4,6±0,3	4,6±0,3	0,090
SVSSÇ (cm)	2,5±0,4	2,6±0,4	0,161
EF (%)	63±2	62±2	0,168
IVS kalınlık (cm)	0,9±0,1	0,9±0,1	0,177
PW kalınlık (cm)	0,9±0,1	1±0,1	0,194
PASB (mm-Hg)	12±4	13±4	0,862
EFT (cm)	0,46±0,38	0,66±0,21	<0,001
Aortik distensibilite	7,3±2,8	1,98±1,2	<0,001
Aortik sertlik indeksi	2,4±0,3	3,7±0,5	<0,001

Student T test, Ort ± SD, p<0.05, KSX: Kardiyak sendrom X, SVDSC: Sol ventrikül diastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, IVS: İnterventriküler septum, PW: Posterior duvar: PASB: Pulmoner arter sistolik basıncı, EFT: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı

Tablo 3: Grupların standart ve doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n=85)	KSX grubu (n=85)	p değeri
Mitral E dalgası (cm/s)	61±9,9	64±16	<0,001
Mitral A dalgası (cm/s)	42±9,4	74±16	<0,001
Mitral E/A oranı	1,4±0,3	03±0,3	<0,001
Lateral TDI E'm (cm/s)	10±2	10±3	0,055
Lateral TDI A'm (cm/s)	7±2	11±2	<0,001
Lateral TDI Sm (cm/s)	10±1	9±2	0,853
Lateral E'm/A'm oranı	1,4±0,3	1±0,3	<0,001

Student T test, Ort ± SD, p<0.05, KSX: Kardiyak sendrom X, TDI: Doku Doppler görüntüleme

Hemoglobin, hematokrit değerleri, plazma glukoz düzeyleri, kreatinin, lipid profili ve hepatik transaminaz değerleri gruplar arasında benzerdi (Tablo 4). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CRP değeri KSX hastalarında istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0,001$).

Yapılan korelasyon analizinde CRP değerleri ile EFT kalınlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,379$ ve $p<0,001$). Benzer şekilde CRP değerleri ile aortik sertlik indeksi arasında da istatistiksel olarak önemli pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,465$ ve $p<0,001$). Buna karşın CRP değerleri ile aortik distensibilite arasın-

da önemli negatif korelasyon mevcuttu ($r= -0,424$ ve $p<0,001$).

Yapılan çoklu regresyon analizinde ($r^2=0,709$ ve $p<0,001$) aortik sertlik indeksi ($\beta=0,412$; $p<0,001$), EFT kalınlığı ($\beta=0,179$; $p<0,005$), CRP ($\beta=0,113$; $p<0,05$) ve mitral E/A oranı ($\beta=-0,206$; $p<0,005$) KSX varlığı için bağımsız öngördürücü olarak saptanırken; SKB ($\beta=0,072$; $p=0,415$), DKB ($\beta=-0,106$; $p=0,149$), LA çapı ($\beta=-0,077$; $p=0,082$), mitral E/lateral E'm oranı ($\beta=-0,002$; $p=0,967$) ve aortik distensibilite ($\beta=-0,086$; $p=0,459$) ise KSX varlığı için bağımsız öngördürücü olarak saptanmadı.

Tablo 4: Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=85)	KSX grubu (n=53)	p değeri
Lökosit (10 ³ /μL)	6195±2415	7782±2860	<0,001
Nötrofil sayısı (10 ³ /μL)	3,705±2,02	4,59±1,96	<0,001
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,79±0,66	1,91±1,06	0,088
Hemoglobin (g/dL)	14,2±1,3	14,08±1,5	0,080
Platelet (10 ³ /μL)	257±49	265±78	0,510
MPV (fl)	7,16±1,15	10,46±0,93	0,064
Açlık kan şekeri (mg/dL)	98±5	102±4	0,065
Kreatinin (mg/dL)	0,85±0,15	0,82±0,12	0,752
AST (IU/L)	21±18	21±19	0,094
ALT (IU/L)	24±10	25±12	0,345
CRP (mg/L)	0,87±2,8	3,69±3,9	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	181±30	190±36	0,111
Trigliserid (mg/dL)	164±44	167±59	0,916
HDL (mg/dL)	41±7	43±7	0,085
LDL (mg/dL)	115±28	111±30	0,562

Student T test, Ort ± SD, p<0,05, MPV: Ortalama trombosit hacmi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Tartışma

Koroner arter hastalığı, dünyadaki ölümlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu sendromun meydana gelişinde koroner mikrovasküler disfonksiyon ve enflamasyonun önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.¹ KSX hastalarının uzun dönem prognozları iyi olmasına karşın hayat kaliteleri oldukça düşüktür. KSX tanısı olan hastaların %10-20 kadarı tanı konulmasını takip eden 2-3 yıl içinde akut koroner sendrom ön tanısıyla hastaneye yatırılmaktadır.^{9,10} Buna karşın KSX hastalarındaki tedavi yaklaşımının nasıl olacağı konusunda fikir birliği yoktur. Bu hasta grubunda risk belirlenmesi için hangi tetkiklerin yapılması gerektiği ve bu grupta aterosklerozla daha agresif mücadele etmenin prognoza katkısının olup olmadığı da bugüne kadar araştırılmamıştır. Bunun için bu hastalarda subklinik ateroskleroz göstergeleri olan aort elastisite parametreleri ve EFT ölçümü prognoz açısından önemli olabilir. Biz de bundan dolayı bu çalışmada KSX'li hastalarda aortun elastik özellikleri ve EFT kalınlığını normal sağlıklı bireylerle karşılaştırdık. KSX tanısı almış hastalarda aort elastisite parametrelerinin bozulmuş olduğu ve EFT değerlerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı çalışmamızda tespit edildi.

Aortun en önemli görevi kalbin pompaladığı kanı periferik dolaşıma iletmektir ve bu noktada iletimin sürekliliği için aortun elastik özellikleri önemli rol oynamaktadır. Aortik sertlik, aort duvarının kompliyansındaki azalma olarak tanımlanmakta olup, kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür. Bunun yanında

aortik sertlik aterosklerozun erken dönemde belirlenmesinde önemli bir araç olup; KAH, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve inme gibi vasküler hastalıklar için de öngördürücüdür. Bu sebepten ötürü son zamanlarda aortik sertlikteki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir.^{11,12} Aort elastikiyetinin değerlendirilmesinde invazif yöntemlerin yerine ekokardiyografi veya MRI gibi non-invazif yöntemlerin de güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.^{13,14} Transtorasik ekokardiyografi; kolay ulaşılması, maliyetinin düşük olması, tekrarlanabilir ve güvenilir olması nedeniyle aort distensibilitesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır.^{15,16} Biz de aortun elastik özelliklerini değerlendirmek için aortun sistolik ve diyastolik çaplarının ölçüldüğü ekokardiyografik yöntemi kullandık. Transtorasik ekokardiyografi yöntemiyle yapılan birçok çalışma sonucunda prediyabet, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve kokain kullanımı gibi durumların aortun elastik özelliklerini etkilediği ortaya konmuştur.^{17,18} Arteriyel sertliğin, HT ve DM gibi birçok hastalıkta mortalite ve morbiditeye katkı yaptığı ve bağımsız prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Kupari ve ark.²⁰ yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde aortik sertlik ile ateroskleroz için risk faktörleri ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmada kan basıncı, LDL/HDL kolesterol oranı, serum insülin düzeyi ve tuz alımı aortik sertliğin potansiyel prediktörleri olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda EFT kalınlığı ölçümüne ek olarak diğer bir kardiyovasküler risk belirteci olan aort elastikiyeti de ölçüldü. KSX tanısı almış hastalar kontrol grubu ile

kıyaslandığında gruplar arasında aort sistolik ve diyastolik çapları anlamlı olarak yüksek saptandı. Aortik sertlik indeksi değerleri, KSX hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Aortik distensibilite ise KSX hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. KSX grubunda EFT değeri ile aortik distensibilite arasında negatif, aortik sertlik indeksi ile arasında pozitif korelasyon saptandı. Aortik elastikiyetinde KSX tanısı alanlarda kontrol grubuna göre anlamlı biçimde bozulmuş olduğu göz önüne alındığında, KSX grubundaki hastalarda hem aort elastikiyetini hem de EFT'yi benzer yönde etkileyen ortak patofizyolojik mekanizmaların olabileceği düşünülebilir.

Fragasso ve arkadaşlarının²¹ yaptığı bir çalışmada istirahat ve egzersizden hemen sonra yapılan ekokardiyografilerde, normal popülasyonda diyastolik disfonksiyon saptanmazken KSX'li hastalarda belirgin diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Yazıcı ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada konvansiyonel ölçümler ve doku Doppler ölçümleri birlikte değerlendirildiğinde KSX'li hastalarda diyastolik disfonksiyonun kontrol grubuna kıyasla daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Moreno ve ark.'nın²³ yaptığı bir başka çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna göre mikrovasküler anjinası olanlarda artmış izovölümetrik relaksasyon zamanı ve azalmış A dalgası amplitüdü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da KSX'li hastalarda kontrol grubuna göre transmitral akım mitral E ve A dalga değerlerinin anlamlı derecede artmış olduğu ve E/A değerlerinin ise azalmış olduğu saptandı. Doku doppler ile yapılan ölçümlerde ise sol ventrikül lateral TDI Am (cm/s) değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ve lateral Em/Am değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük idi.

Enflamasyonun da önemli ölçüde endotelial ve vasküler disfonksiyon ile ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.²⁴ Enflamasyonun nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu kısıtladığı bilinmektedir.^{25,26} CRP ise bir akut faz reaktanı olup kabaca enflamasyonu göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda CRP düzeyleri ile mikrovasküler ve endotelial fonksiyonların indikatörlerinin korele olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da enflamasyon belirteçlerinden olan CRP, WBC ve nötrofil sayısı KSX tanısı konulan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı.

Epikardiyal yağ dokusu viseral perikard ile epikardiyum arasındaki yağ dokusundan meydana gelir.²⁴ EFT

gerçek bir viseral yağ dokusudur. EFT ile miyokard dokusu aynı mikrosirkülasyonu paylaşması nedeniyle miyokard ve koroner arterlerle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bilindiği üzere KSX hastalarda mikrovasküler yapılarda enflamasyonun varlığı bu hastalarda ateroskleroza zemin hazırlamaktadır.^{27,28} EFT basit bir yağ dokusu olmayıp metabolik ve endokrin fonksiyonları olan bir doku olduğu gibi interlökin 1, interlökin 8, interlökin 6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinleri aktif olarak salgılar. Ayrıca vasküler tonus regülasyonunu ifade eden vazokrin fonksiyona da sahiptir.²⁹ Bu durum KSX tanısı almış olan hastalarda devam eden kardiyovasküler riskin nedenini de açıklayabilir. Tüm bunlar EFT'nin dinamik yapısına işaret etmektedir.³⁰ Bu verilere paralel biçimde çalışmamızda da bir enflamasyon göstergesi olan CRP değerleri, EFT kalınlığı ile pozitif korelasyon göstermekte idi. Aynı şekilde KSX tanısı almış hasta grubunda EFT değeri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen KSX'li hastalarda SKB değeri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksekti ancak yapılan çoklu regresyon analizinde SKB değerinin KSX varlığı için bağımsız prediktör olmadığı saptandı buna karşın aortik sertlik indeksinin KSX varlığı için bağımsız prediktör olduğu saptandı. Dolayısı ile SKB yüksekliği, KSX tanılı hastalardaki aortik sertlik indeksi yüksekliğinin ve diyastolik disfonksiyon farklılığının tek nedeni değildir denilebilir. Sayısal olarak SKB değeri, KSX tanısı olan hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte çalışmaya dahil olan kişilerin hiçbirinde hipertansiyon tanısı yoktu. Dolayısı ile mevcut yükseklik, aortik sertlik indeksi yüksekliğinin nedeni olmaktan ziyade KSX'in doğrudan klinik sonucu olabilir. Böyle bir ilişkiyi ortaya çıkarmak için uzun erimli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve kesitsel olması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarındandır. Çalışmada EFT kalınlığı ölçümü için transtorasik ekokardiyografinin kullanılmış olması MRI ölçümüne göre bir sınırlılık olsa da MRI ölçümleriyle ekokardiyografik EFT ölçümünün güçlü korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan bireylerde non-obstrüktif koroner arter hastalığının dışlanamamış olması çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç

Kardiyak sendrom X hastalarında EFT kalınlığının, aortik sertlik indeksinin, beyaz küre sayısının, nötrofil

sayısının, C-reaktif protein düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. KSX tanısı alan hasta grubunda EFT kalınlığı ile aortik sertlik indeksi ara-

sında pozitif korelasyon olduğu izlenmiştir. Bu bulgular bizlere artan EFT ve bozulmuş aort elastikiyetinin KSX patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Kaynaklar

1. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007; 93:159-66.
2. Sicari R, Palinkas A, Pasanisi EG, Venneri L, Picano E. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *Eur Heart J* 2005; 26:2136-41.
3. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60: 503-7.
4. Hurst T, Olson TH, Olson LE, Appleton C. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment. *Am J Med* 2006;119:560-6.
5. Cosín-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski J.C. Chest pain and normal coronary angiograms C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with Chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468-74.
6. Dudek D, Rzeszutko L, Petkow Dimitrow P, et al. Circulating N-terminal brain natriuretic peptide precursor and endothelin levels in patients with syndrome X and left bundle branch block with preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2001;79:25-30.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
8. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol* 2015;15:416-9.
9. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes. The RAGE connection *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:430-36.
10. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson BC. Reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-74.
11. Adenwalla SF, Graham-Brown MPM, Leone FMT, Burton JO, McCann GP. The importance of accurate measurement of aortic stiffness in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Clin Kidney J* 2017;10:503-15.
12. Johansen NB, Rasmussen SS, Wiinberg N. et al. Associations between glycaemic deterioration and aortic stiffness and central blood pressure: the ADDITION-PRO Study. *J Hypertens* 2017;35:1832-40.
13. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproducibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulsewave velocity. *J Biomed Eng* 1993;15:221-8.
14. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennigs G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13: 1040-5.
15. Isaz K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:897-9
16. Taguet A, Bonithan-Koop C, Simon A, Levenson J, Scarabin Y, Malmejac A. Relation of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993;9:298-306.
17. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:98-103.
18. orres JL, Ridker PM. Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:471-8.
19. Farar Adj, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991;83:1754-63.
20. Kupari M, Hekali P, Keto P, Poutanen VP, Tikkanen MJ, Standerstkjöld-Nordenstam CG. Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler Thromb* 1994;14(3):386-94.
21. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et Al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997;77:32-9.
22. Yazici HU, Sen N, Tavil Y, et al. Left ventricular functions in patients with cardiac syndrome X: a tissue Doppler study. *Anadol Kardiyol Derg* 2009;9:467-72.
23. Moreno R, Garcia-Fernandez MA, Moreno M, Puerta P, Bermejo J, Ortega A, et al. Regional diastolic function in microvascular angina studied by pulsed-wave Doppler tissue imaging. *Echocardiography* 1999;16:239-44.
24. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and manage-

- ment. Circulation 2010;121:2317-25.
25. Arroyo-Espliguero R, Kaski JC. Microvascular dysfunction in cardiac syndrome X: the role of inflammation. CMAJ 2006; 174:1833.
26. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2013;6:660-7.
27. Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. Cardiol Res Pract 2016;2016:1291537.
28. Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M, et al. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. Eat Weight Disord 2016;21:269-76.
29. Torres T, Bettencourt N, Mendonça D, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:270-7.
30. Rasmi Y, Majidinia M, Khosravifar F, Kheradmand F. A Brief History of Cardiac Syndrome X: A Biochemical View. J Tehran Heart Cent 2017;12:46-8.
-