

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

**KARDİYAK SENDROM X TANISI KONULAN HASTALARDA
SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKS'İN
ÖNGÖRÜCÜLÜĞÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Yusuf AKIN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan ATA BOLAYIR**

**ELAZIĞ
2022**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Mehmet Ali KOBAT

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Hasan ATA BOLAYIR _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana destek olan bilgi birikimiyle destek olan,hayat görüşüme katkıda bulunan,bilimsel ve etik değerleri ile örnek aldığım,değerli hocam, Sayın Doç.Dr. Hasan Ata BOLAYIR’a

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali KOBAT olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan saygıdeğer Prof. Dr. Ilgın KARACA, Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. Mustafa Ferzeyn YAVUZKIR, Prof. Dr. Necati DAĞLI, Prof. Dr. Mehmet BALIN, Prof. Dr. Hasan KORKMAZ, Doç. Dr. Tarık KIVRAK hocalarıma,

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İhtisas eğitimim boyunca her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim canım eşim, yol arkadaşım Gül AKIN ve yaşam kaynağım olan çocuklarım Aren Deniz ve Eren Ege’ye,

Eğitim hayatım boyunca her daim bana destek olan ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen annem, ve babam’a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Yusuf AKIN

ÖZET

Kardiyak sendrom x, koroner arter hastalığı olmaksızın tipik anginal tarzda göğüs ağrılarının ve kardiyak stres testinin pozitif olduğu klinik bir tablodur. Kardiyak sendrom x hastalığının etiyolojisi ile ilgili bilinmeyen birçok yön bulunmaktadır. Kardiyak sendrom x hastalığının patofizyolojisinde pek çok sistemin rol oynadığı, bunların başında insülin rezistansı, anormal kardiyak ağrı algısı, mikrovasküler spazm, östrojen seviyesinde azalma ve anormal koroner akım rezervi gibi faktörlerin neden olduğu tahmin edilse de patofizyolojisine ilişkin net bir bilgi bulunmuş değildir. Günümüzde literatür ve kliniklerde yapılan çalışmalarda kardiyak sendrom x hastalığı olan bireylerde artmış koroner dirençle ilişkili azalmış koroner vazodilatör cevap bulunması, bu durumun endotelial disfonksiyon ve inflamasyon zemininde geliştiğini desteklemektedir. Bu nedenle çalışmamızda; endotelial disfonksiyon ve inflamasyonla yakın ilişkisi daha önce birçok çalışmada tespit edilen sistemik immün-inflamasyon indeks düzeyleri ile kardiyak sendrom-x tanısı konulan hastalar arasında bir ilişki olup olmadığı belirlenmek istenmiştir.

Çalışma grubuna Ekim 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında tipik anginal yakınmalar ile Fırat Üniversitesi kardiyoloji bölümü polikliniğine başvuran ve yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tespit edilen sonrasında koroner anjiyografi uygulanıp normal koroner arterler izlenen 80 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise benzer demografik özelliklere sahip aktif kardiyak yakınması olmayan kontrol amaçlı polikliniğe gelen 80 gönüllü kişi alındı.

Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, dislipidemi ve aile öyküsü varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarındaki bireylerin yd- C Reaktif Protein düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu ($p=0.028$), sistemik immün-inflamasyon indeks düzeylerinin kontrol grubunda olan bireylere göre çalışma grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.003$).

Çalışmamız; gözlemlerimiz neticesinde, etiyolojisinde ağırlıklı olarak endotelial disfonksiyonun ve inflamasyonun sorumlu tutulduğu kardiyak sendrom

x hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeks parametresinin hastalığı öngörebildiğini gösteren ilk çalışmadır. Bu  alışma sonucunda kontrol grubu ve çalışma gruplarında sistemik immün-inflamasyon indeks parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Konu ile ilgili daha geniş çapta ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: kardiyak sendrom x, sistemik immun-inflamasyon indeks,  ng r c l k.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PREDICTION OF THE SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN PATIENTS DIAGNOSED CARDIAC SYNDROME X

Cardiac syndrome x is a clinical picture in which typical anginal chest pains and a positive cardiac stress test are present without coronary artery disease. There are many unknown aspects regarding the etiology of cardiac syndrome x disease. Although it is estimated that many systems play a role in the pathophysiology of cardiac syndrome x, factors such as insulin resistance, abnormal cardiac pain perception, microvascular spasm, decrease in estrogen level and abnormal coronary flow reserve, there is no clear information about its pathophysiology. In today's studies in the literature and clinics, it is stated that the decreased coronary vasodilator response associated with increased coronary resistance in individuals with cardiac syndrome x disease develops on the basis of endothelial dysfunction and inflammation. For this reason, in this study, it was aimed to determine whether there is a relationship between systemic immune-inflammation index levels, which have been shown in many studies before, and patients diagnosed with cardiac syndrome x, which have a close relationship with important cardiovascular events such as coronary artery disease, heart failure and hypertension.

The study group consists of 80 patients who underwent outpatient coronary angiography in the cardiology department of Fırat University Hospital between October 2021 and April 2022. The study group was diagnosed with cardiac syndrome x based on the presence of exercise-induced typical angina pectoris and ischemia in myocardial perfusion scintigraphy performed with angiographic intervention from normal coronary arteries. In the control group, 80 people without a diagnosis of stress test were included by matching their gender and age.

It was determined that there was no statistically significant difference between the study and control groups according to age, gender, body mass index, hypertension, smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia and family history. It was determined that there was a significant difference between the hs- C Reactive Protein levels of the individuals in the study and control groups ($p=0.028$), and the

systemic immune-inflammation index levels measured in the samples taken from the patients were higher in the individuals in the control group ($p=0.003$).

As a result of our observations, our study is the first study to examine the prediction of systemic immune-inflammation indices with cardiac syndrome x, which is mainly blamed for endothelial dysfunction and inflammation in its etiology. As a result of this study, a statistically significant difference was found between the control and study group in terms of systemic immune-inflammation index parameter. It is suggested that there is a need for extensive research on the pathophysiological role and clinical significance of systemic immune-inflammation index parameter levels in patients with cardiac syndrome x.

Key Words: cardiac syndrome x disease, systemic immune-inflammation index, predictiveness.

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1.Kardiyak Sendrom X	2
1.1.1 Kardiyak Sendrom X'in Tanım ve İnsidansı	4
1.2 Kardiyak Sendrom X'in Patofizyolojisi	6
1.2.1 Mikrovasküler Angina	9
1.2.2 Miyokardiyal İskemi	11
1.2.3. Endotel Disfonksiyonu	12
1.2.4 Anormal Ağrı Eşiği	13
1.2.5 Östrojen Eksikliği	13
1.2.6 İnsülin Direnci	13
1.2.7 İnflamasyon	13
1.2.8 Anormal Anatomik Kontrol	14
1.3 Kardiyak Sendrom X'in Klinik Özellikleri	14
1.3.1 Fizik Muayene	15
1.3.2 Elektrokardiyografi (EKG)	15
1.3.3 Hastalardan elde edilen veriler	16
1.3.4 Koroner anjiyografi	16
1.3.5 Ayırıcı Tanı	16
1.4 Kardiyak Sendrom X'te Tedavi Yöntemleri	20
1.4.1 Statin Tedavisi	20
1.4.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	21
1.4.3 Anti-iskemik Farmakolojik Tedaviler	22
1.4.3.1 Ranolazin	22

1.4.3.2 Kalsiyum Kanal Blokerleri	22
1.4.3.3 β -Adrenerjik Reseptör Blokerleri	22
1.4.3.4 Nitrat	23
1.5 Kan Biyobelirteçlerinin İnflamasyon ile İlişkisi	23
1.5.1 Lökosit hücreleri	24
1.5.2 Nötrofil	25
1.5.3 Eozinofil ve Bazofil	26
1.5.4 Monositler	27
1.5.5. Lenfositler	27
1.6. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	30
1.6.1 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)	30
1.6.2 Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) (Trombosit-Lenfosit Oranı)	31
1.6.3 Monosit-Lenfosit Oranı (MLO)	32
2.GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.2 Çalışmanın Tasarımı ve Ölçümler	34
2.3. Miyokard perfüzyon taraması (MPS)	34
2.4 Koroner Anjiyografi	35
2.5 Laboratuvar Ölçümleri	35
2.6 İstatistiksel analiz	36
3.BULGULAR	37
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Çalışma gruplarının temel özellikleri	37
Tablo 2.	Çalışma Gruplarının Laboratuar Sonuçları	37
Tablo 3.	Kardiyak sendrom x tanısı için öngörücüleri gösteren tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizi	38



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kardiyak Sendrom X Patofizyolojisi	9
Şekil 2.	Kardiyak Sendrom X Mikrovasküler Etiyolojisi	10
Şekil 3.	Kanın hücresel elemanları	24
Şekil 4.	Lökosit hücreleri	25
Şekil 5.	Nötrofil hücreleri.	26
Şekil 6.	Eozinofil hücreleri	26
Şekil 7.	Monosit hücreleri	27
Şekil 8.	Lenfosit hücreleri	28
Şekil 9.	Eritrosit hücreleri	29
Şekil 10.	Trombosit hücreleri	29
Şekil 11.	KSX tanısı için SII parametresinin alıcı çalışma karakteristik (ROC) eğrisi SII: Sistemik immun-inflamasyon indeks	38

KISALTMALAR LİSTESİ

AKS	: Akut Koroner Sendrom
BB	: Beta Bloker
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
CAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ET	: Endotelin
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
Kag	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
KSX	: Kardiyak Sendrom X
KTO	: Kronik Total Oklüzyon
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MI	: Miyokard Enfarktüs
MPS	: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
NO	: Nitrik Oksit
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki sanayileşmenin gelişmesi ile mortalite oranlarının artmasına neden olan en önemli hastalıkların başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar arasında bulunan koroner arter hastalığının ise morbitide ve mortalite oranlarının artmasına neden olan en önemli hastalık olduğu bildirilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (2020) bulaşıcı olmayan hastalıklar raporuna göre 1990 yılında dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile 6,3 milyon yaşamını yitirdiğini, 2019 yılında 17,9 milyon, 2025 yılına gelindiğinde ise 25 milyon insanın kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile yaşamını yitireceği bildirilmektedir (2).

Koroner arter hastalıkları, koroner arterlerin çeşitli nedenlere bağlı olarak tıkanması sonucu miyokardın oksijenlenememesinden dolayı iskemiye bağlı gelişen patolojik olaylar olarak tanımlanır (3). Koroner arter hastalıklarında anginal tarzda göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise gelen ve koroner anjiyografi işlemi yapılan hastaların %30'unun koroner anjiyografileri normal olarak belirlenmekte ve epikardiyal koroner artelerde vazospazm saptandığı bildirilmektedir (4). Tıkalı koroner arter hastalığı olmayan hastaların göğüs ağrıalarının etiyolojileri incelendiğinde mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olduğu ifade edilmektedir (5). Her bireyde göğüs ağrısı şikayeti olmasına rağmen tedavi ve prognoz türlerinin farklı olması nedeni ile ayrı tanı yapılmasının önemi giderek artmaktadır.

Kemp ve arkadaşlarının (1973), Likoff ve arkadaşlarının (1967) yapmış oldukları iki ayrı araştırmada, göğüs ağrısı olan hastalara yapılan anjiyografik işlem sonuçlarının normal olduğunu daha sonra yapılan egzersizle iskemik elektrokardiyografik değerlerde değişikliklerin olduğunu bildirmişlerdir (6, 7). Kemp (1973) göğüs ağrısı şikayetlerinin bilinmeyen nedenlerini belirtmek için ilk defa sendrom X terimini kullanmıştır. Tambe ve arkadaşlarının (1967) yapmış oldukları koroner arter hastalığı şikayetleri ile hastaneye başvuru yapan hastaların koroner damarlarında kan akımının daha yavaş olduğunu ve bu hasta grubuna “kardiyak sendrom Y” olarak tanımladıkları bildirilmiştir (8).

Kardiyak sendrom X (KSX)'in patofizyolojisinde birden çok sistemin bulunması, hastalığın tanımı ile ilgili farklı görüşlerin meydana gelmesinde etkili olmuştur (9). KSX hastalığının patofizyolojisi incelendiğinde koroner mikrovasküler

fonksiyon bozukluğunun etkili olduğu, aynı zamanda koroner akımların azalmasına neden olduğu vurgulanmaktadır (10). Ayrıca KSX'in kadınlarda 3 kat daha fazla görüldüğü ve hastaların %75'inin menopoz sonrası kadınlardan oluştuğu bildirilmektedir (11). KSX patofizyolojisinde birçok mekanizmanın (anormal koroner akım rezervi, insülin rezistansı, anormal otonomik kontrol, artmış sodyum hidrojen değişimi, anormal kardiyak ağrı algısı, mikrovasküler spazm, östrojen azlığı vb.) rol oynadığı düşünülse de ancak kesin bir neden bulunamamıştır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda bu hastalarda artmış koroner dirençle ilişkili azalmış koroner vazodilatör cevap bulunması, bu durumun endotelial fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon nedeni ile gelişme olasılığını güçlendirdiği bildirilmektedir (12).

Sistemik inflamasyon, immün hücreleri, sitokinleri ve küçük inflamatuvar proteinleri içerir ve bunlar sistemik dolaşımda saptanmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtın rutin göstergelerinden biri de hemogram parametreleridir. Günümüzde yapılan araştırmalarda, sistemik inflamasyon derecesi ile kanser arasındaki ilişki, sistemik inflamasyon belirteçleri olan nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve sistemik immün-inflamasyon indeks (SII) gibi parametreler değerlendirilerek gösterilmiştir. Nötrofil, lenfosit, ve monosit sayımlarını içeren lökosit ve trombosit sayımlarının; pankreas kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türünde ve etyolojisinde inflamasyonun rol oynadığı birçok kronik hastalığın tanı ve takibinde prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir: SII (Nötrofil X Platelet / Lenfosit), Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) olarak hesaplanmaktadır (13).

Bu bilgiler ışığında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve hipertansiyon gibi önemli kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi daha önce birçok çalışmada gösterilen SII düzeylerinin KSX hastalığının tanısında kullanılabilecek bir parametre olup olmadığını saptamak amacı ile çalışmamızı planladık.

1.1.Kardiyak Sendrom X

Kardiyak sendrom x (KSX), koroner arterlere yönelik herhangi bir hastalık olmaksızın angina durumuna benzer şekilde oluşan ağrı ve kardiyak stres testte pozitif cevabın olduğu klinik bir tablo olduğu ifade edilmektedir (14). Bu klinik tabloda göğüs ağrısı şikayeti ve koroner anjiyografisi normal olan hastalar, anginadan şüphelenen hastaların %10-%20'sini oluşturduğu, otuz yıl önce tanımlanan sendrom x ile ilgili

bilinmeyen bir çok faktörün olduğunu ve bu faktörlerin neler olduğunu belirlemeye yönelik araştırmaların yapıldığı bildirilmektedir (15).

KSX grubu içerisinde olan hastaların anginal göğüs ağrı şikayetleri olan hastaların %20'sinde koroner arterler normal olarak belirlenmektedir. Fakat bazı hekimlerin angina'ya yönelik oluşan göğüs ağrılarının sendrom x tanısı için yeterli olduğunu, bazı hekimlerin ise sendrom x için yeterli olmadığını, sendrom x tanısının konulabilmesi için geniş çaplı analizlerin yapılması gerektiğini savunmuşlardır (16). Kardiyak sendrom x, Kemp ve arkadaşları (1973) tarafından tanımlanmış, göğüs ağrısı ile birlikte elektrokardiyografik egzersiz cevapları iskemik olan koroner anjiyografide koroner arterleri normal olan hastalar incelenmiş ve bu hastalarda meydana gelen göğüs ağrılarının neden olan faktörlerle ilgili kesin bir bilgiye ulaşılmaması nedeni ile Kemp ve arkadaşları (1973) yılında ilk defa bu terimi kullanmıştır. Kardiyak sendrom x, 1973 yılından, günümüze kadar ilgi çekmiş olup patogenezi ortaya koymak amacıyla birçok klinik araştırmanın yapıldığı ifade edilmektedir (17).

Kardiyak sendrom x klinik özellikleri incelendiğinde acil servise başvuru yapan 6 milyon hastanın şikayetlerinin göğüs ağrısı nedeni ile oluştuğu bildirilmektedir. Lee ve arkadaşlarının (2019) kadınlarda Menarş yaşı ve kardiyovasküler hastalık sonuçlarının incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada her yıl koroner anjiyografi (koroner arter görüntüleme) işlemi yapılan 600,000 hastanın %67'sinde hiç lezyon saptanmadığı, %23'ünde ise hemodinamik açıdan önemi olmayan (damar içi %50'den daha az) darlık tespit edildiği bildirilmiştir (18). Koroner arterlerin normal veya normal seviyeye yakın olmasına rağmen göğüs ağrısı şikayeti olan hastalara tanısal tetkik yapılmaktadır. Hastalara yapılan tanısal tetkikler önemli derecede sağlık kaynaklarının kullanılmasına ve tekrarlayan acil servis başvurularına neden olduğu ifade edilmektedir. KSX hastalarının hemen hemen yarısında tipik efor anjinası oluşmaktadır, büyük bir kısmında ise atipik tarzda göğüs ağrısının çeşitli formları meydana gelmektedir. Bu hastalarda meydana gelen göğüs ağrıları uzun sürebilmekte veya kısa süre içerisinde birçok dalgalanma gösterebildiği ifade edilmektedir (19).

1.1.1 Kardiyak Sendrom X'in Tanım ve İnsidansı

Kardiyak sendrom x, Kemp ve arkadaşları (1973) tarafından tanımlanmış, göğüs ağrısı, egzersiz ile karakterize elektrokardiyografi cevaplarının iskemik olduğu, koroner arterlere yapılan anjiyografik işlemde normal tespit edilen hastaların incelenmesini istemişlerdir. Koroner anjiyografi işleminde koroner arterleri normal olan hastalarda oluşan göğüs ağrılarının altında yatan nedenleri ile ilgili net bir bilgi olmamasından dolayı bu hasta grubunu 'Sendrom X' olarak tanımladıkları bildirilmiştir (20). Klinik olarak incelendiğinde koroner arter hastalığından şüphelenen ve egzersiz stres testinin pozitif olan hastaların %30'unun koroner arterlerinin normal olarak belirlenmekte ve epikardiyal arterlerde vazospazm bulgusuna rastlanmamaktadır. KSX hastalığının etiyolojisi ile ilgili net bir bilgi olmasada, literatürde yapılan araştırmalarda hastalığın etiyolojisinin temelinde mikrovasküler disfonksiyondan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (21).

Jarczewski ve arkadaşlarının (2019) yılında yaptıkları çalışmada koroner arterlerin metabolik ve farmakolojik uyarılara yeterli miktarda vazodilatör yanıt vermediğini, vazokonstriktör uyarılara karşı daha duyarlı olması nedeni ile mikrovasküler yatakta anormal durumların olduğunu belirlemiştir. Ayrıca sendromlu hastaların yarısına yakın oranında azında tipik anjina pectoris görüldüğünü ve çoğunun farklı şekillerde stabil bir şekilde göğüs ağrılarına sahip olduğu bildirmişlerdir. Bu hastalar genellikle stabil olsa da, göğüs ağrısı belirli aralıklarda önemli ve kısıtlayıcı olmaktadır. Bu nedenle hastaların sağkalım yönünden benign olsa da yaşam kalitesi üzerine önemli derecede ters etki oluşturduğu ifade edilmektedir (22).

Kardiyak sendrom x yapılan anjiyografide koroner arterlerin normal olması durumunda, egzersiz testinin pozitif olması ve efor ile birlikte artan angina benzer klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (23). Meydana gelen göğüs ağrıları koroner arter hastalığına neden olan iskemik angina tablosundan ayrılamadığı ve bu sebeple diğer tanıların dışlanması ile düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Koroner arter hastalıkları arasında yer alan angina pectoris bireylerin yaşam kalitelerini etkileyen ve morbiditeye neden olan önemli bir sağlık problemi olarak nitelendirilmektedir (24). Koroner arter hastalıklarının ön tanısında yapılan anjiyografide hastaların %30'u normal koroner arter olarak rapor edilmektedir. Ancak yapılan stres testi ile artan

vazospazm tespit edilemeyen normal koroner arterlere sahip olan hastaların kardiyak sendrom x açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (25). Kardiyak sendrom x, özellikle ileri yaşta olan erkek bireylerde ve menopoz dönemi sonrası kadınlarda görülen klinik bir tablodur. Kardiyak sendrom x tanısı alan hastaların %20'sinde efor ile artan göğüs ağrıları görülürken, geriye kalan hastalarda istirahatte geçici göğüs ağrısı ve elektrokardiyografide ST yükselmesi ile karakterize bir angina pectoris görüldüğü bildirilmektedir (26). Kardiyak sendrom x hasta grubunun sınıflandırılmasında genellikle kabul edilen özellikleri aşağıda yer almaktadır;

- Anjina ya da anjinaya benzer göğüs ağrısı olması,
- Efor testinde pozitif iskemik elektrokardiyografide değişikliklerin olması ya da miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi olması,
- Koroner anjiyografide normal koroner arterlerin görüntülenmesi,
- Yapısal bir kalp hastalığının bulunmaması gibi özellikler kardiyak sendrom x hastalığının sınıflandırılmasında kabul edilen özelliklerdir (27).

Kardiyak sendrom x hastalığında anginaya benzer şekilde oluşan göğüs ağrısının değerlendirilmesi için yapılan koroner anjiyografide hastaların %30'unda tıkalı olmayan koroner arter hastalığı olabileceği ifade edilmiştir (28). Ouellette ve arkadaşlarının (2018) Virginia Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada, koroner anjiyografi girişimi yapılan kadınların, erkeklere oranla 3 kat daha fazla normal olarak sınıflandırıldıklarını ve KSX hastalarının %72'sini postmenopoz döneminde olan kadınların oluşturduğunu bildirmişlerdir (29).

KSX karakteristik olarak karşılaştırıldığında kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir. Kadınlarda özellikle menopoz dönemi sonrası östrojen eksikliği ve ovaryum yetmezliği olan kadınlarda görülme oranının daha fazla olduğu ifade edilmektedir (30). Kadınlarda meydana gelen östrojen miktarının azlığı, endotel fonksiyon bozukluğu ya da anormal şekilde oluşan ağrılar kardiyak sendrom x hastalık tablosunu tetikleyen faktörlerin olabileceği tahmin edilmektedir. Çünkü östrojen eksikliği olan kadın hastalara östrojen replasman tedavisi yapıldıktan sonra göğüs ağrısını önlemede pozitif sonuçlar oluşturduğu bildirilmektedir (31).

KSX hastalığına sahip bireylerin koroner akım rezervlerinde anormallik olduğu, anormal koroner akış rezervi, insülin direnci, sodyum ile hidrojen seviyesindeki artış, kardiyak ve mikrovasküler alanda spazm ile birlikte birçok

patofizyolojik anomalinin saptandığı bildirilmiştir. Sendrom hastalarının patofizyolojik sistemlerinden en fazla şüphelenen sistemlerin endotel disfonksiyonu, inflamasyon, östrojen seviyesinde azalma ve ağrı artmış ağrı duyarlılığında artış gibi patofizyolojik sistemlerin neden olduğu belirtilmiştir (32).

KSX, nitelik olarak erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda daha fazla görülmektedir. Kadınlarda özellikle menopoza ve ovaryum yetmezliği belirtileri görüldüğü, ayrıca menopoza döneminde olan kadınlarda meydana gelen östrojen eksikliğinde daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Östrojen eksikliği olan kadınlarda östrojen eksikliğini gidermeye yönelik yapılan tedaviler göğüs ağrılarını önlemede pozitif yanıtlar vereceği ifade edilmiştir. Tıkalı olmayan koroner arter hastalığı tanısı alan hasta bireylerin %60'ının endotelin işlevsel fonksiyon bozukluğuna bağlı mikrovasküler fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. Ayrıca kardiyak nedenli göğüs ağrısı olan kadınların %43'ünde koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmektedir (33).

1.2 Kardiyak Sendrom X'in Patofizyolojisi

Kardiyak sendrom x tanısı alan hastaların bir çok faktöre bağlı patofizyolojik anormalliklerin olduğu ifade edilmiştir. Bu anormallikler arasında anormal koroner akım rezervi, insülin direncinin azalması, anormal otonomik kontrol, sodyum-hidrojen seviyesindeki artış, anormal kardiyak duyarlılığı ve mikrovasküler spazmın da eşlik ettiği birçok faktörün neden olduğu bildirilmektedir (34). Bu faktörler arasında en fazla endotel fonksiyon bozukluğu, inflamasyon, östrojen seviyesinin azalması ve ağrıya karşı olan duyarlılığın olduğu ifade edilmektedir. Hastalara yapılan koroner anjiyografi işlemlerinde ancak büyük epikardiyallerin net bir şekilde değerlendirilebildiği, mikro düzeyindeki koroner arterler hakkında net bir bilgi veremediği bu nedenle kardiyak sendrom x tanısı alan hastaların homojen gruba dahil olmamaları nedeni ile angina nedenleri ve anginanın fizyopatolojisi hakkında net bir bilgi verilemediği için farklı analiz çalışmalarının yapılması gerektiği bildirilmiştir (35).

KSX patofizyolojisini incelemek amacıyla hayvanlara yapılan deneysel incelemelerden elde edilen verilere göre küçük arteriollerde meydana gelen vazokonstriksiyon durumunda $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adrenoreseptörlerin aracılık ettiği

belirlenmiştir (35). Makarović ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları çalışmada kardiyak sendrom x hastalığında geçici miyokardiyal iskemi patofizyolojisinde α reseptörlerinin aracılık ettiklerini bildirmişlerdir (36). Padro ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları başka bir çalışmada ise KSX hastalığının patofizyolojisinde α_1 ve α_2 reseptörlerinin aracılık ettiğini ifade etmişlerdir (37).

Kardiyak sendrom x tanısı alan hastalara atrial pacing işlemi yapıldığında hastalarda göğüs ağrısı ve miyokart iskemisi belirgin hale gelmekte, bu hastalara ergonovin uygulandığında göğüs ağrıları ve kan akımında azalma daha fazla olmaktadır. Ayrıca vazodilatör yanıtların yetersiz olması, küçük damarlardaki akımın azalmasına ve anginaya neden olmakta, bu durumda hastalarda koroner vazodilatör olan dipirimidol de angina ve iskemiyeye neden olduğu ifade edilmektedir (38). Lanza ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları araştırmada geniş epikardiyel arter ve arteriol arasındaki prearteriollerdeki mikrovaskülerdeki fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Mikrovasküler fonksiyon bozukluğu sonucunda prearteriollerde vazodilatasyon kusuru ve uygunsuz vazokonstriksiyon oluşmakta bu durumda küçük miyokardiyal bölgelerde kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Sağlam miyokart alanında ise kan akımının azalmasına karşı kan akımını karşılamak amacıyla kalbin kasılmasında artış oluşmakta ve hastalarda lokal kasılmalar oluşmaktadır (39).

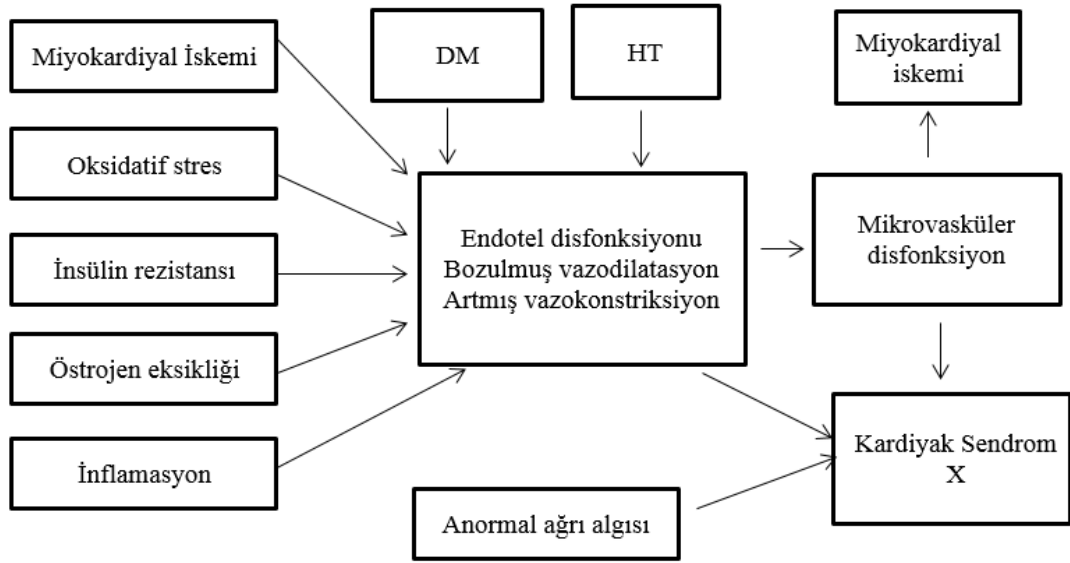
Kardiyak sendrom x etiyolojisindeki bir diğer sistem de extrasellüler alanda potasyum bileşeninin yoğun olarak birikme durumudur. Extrasellüler alanda biriken potasyum bileşeni, aksiyon potansiyelinde değişim oluşmasına neden olarak hastalarda göğüs ağrılarının daha fazla hissedilmesine neden olmaktadır. Kardiyovasküler sistemde yer alan dokularda potasyum bileşeninin birikmesi, miyokart alanda hipertrofi ve fibrozis gibi anatomik farklılıklara neden olmaktadır. Bu farklılıklar ile koroner arterler normal olarak işleyişini sürdürsede ufak bir egzersiz durumunda iskemik farklılıklar meydana geldiği bildirilmektedir (40).

Koroner mikrovasküler alanda fonksiyon bozukluğunun olması ve kardiyovasküler sistemde oluşan ağrıların anormal olarak hissedilmesi kardiyak sendrom x'in fizyopatolojisinde neden olan iki temel mekanizma olduğu ifade edilmektedir. Kardiyak sendrom x'e neden olduğu tahmin edilen en temel patofizyolojik sistemin, endotel alanda oluşan fonksiyon bozukluğunun neden olduğu mikrovasküler iskemidir (40). Endotel damar boşluklarını kaplayan çok fonksiyonlu

bir organ olduğu ve nitrik asit sayesinde kan akımının düzelmesine yardımcı olmaktadır. KSX'te kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların, koroner mikrovasküler fonksiyonlarının bozulmasına özellikle de endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca C Reaktif Protein (CRP) düzeyinin artması, insülin direnci ve kadınlarda östrojen düzeyinin azalması da endotel işlevinin bozulmasına neden olduğu bildirilmiştir (41). Mikrovasküler alanda fonksiyon bozukluğuna neden olan faktörler aşağıda yer almaktadır;

- Endotel ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör ajan salınımının artması,
- Endotel bağımlı vazodilatasyonda fonksiyon bozukluğunun oluşması,
- Kardiyak sempatik disfonksiyon.
- Anormal nöral uyarıların oluşması,
- Fibröz ve medial hipertrofi gibi organik bozuklukların meydana gelmesi gibi nedenlerden dolayı oluşmaktadır (42).

Endotel alanda oluşan fonksiyon bozukluğu, vazokonstriksiyon/ vazodilatasyon dengelerinin bozulmasına neden olmakta, anti inflamatuvar ve antitrombojenik faktörlerin salınımını azalmasını oluşturmakta ve nitrik asit salınımı olumsuz yönde etkilemektedir. Koroner pre-arteriyel alanda oluşan uygunsuz kasılma sonrası miyokarttan kompensatuvar olarak adenosin salınımı ile yeterli kan akımı elde edilmeye çalışılmaktadır. Adenosin kardiyak $\alpha 1$ ağrı reseptörlerine etki ederek göğüs ağrısı, miyokardiyal fibriler yapıdaki $\alpha 1$ reseptör stimülasyonu aracılığı ile ST segment değışiklikleri ve çalma mekanizması sebebiyle subendokardiyal iskemiye neden olabileceği ifade edilmektedir (43).



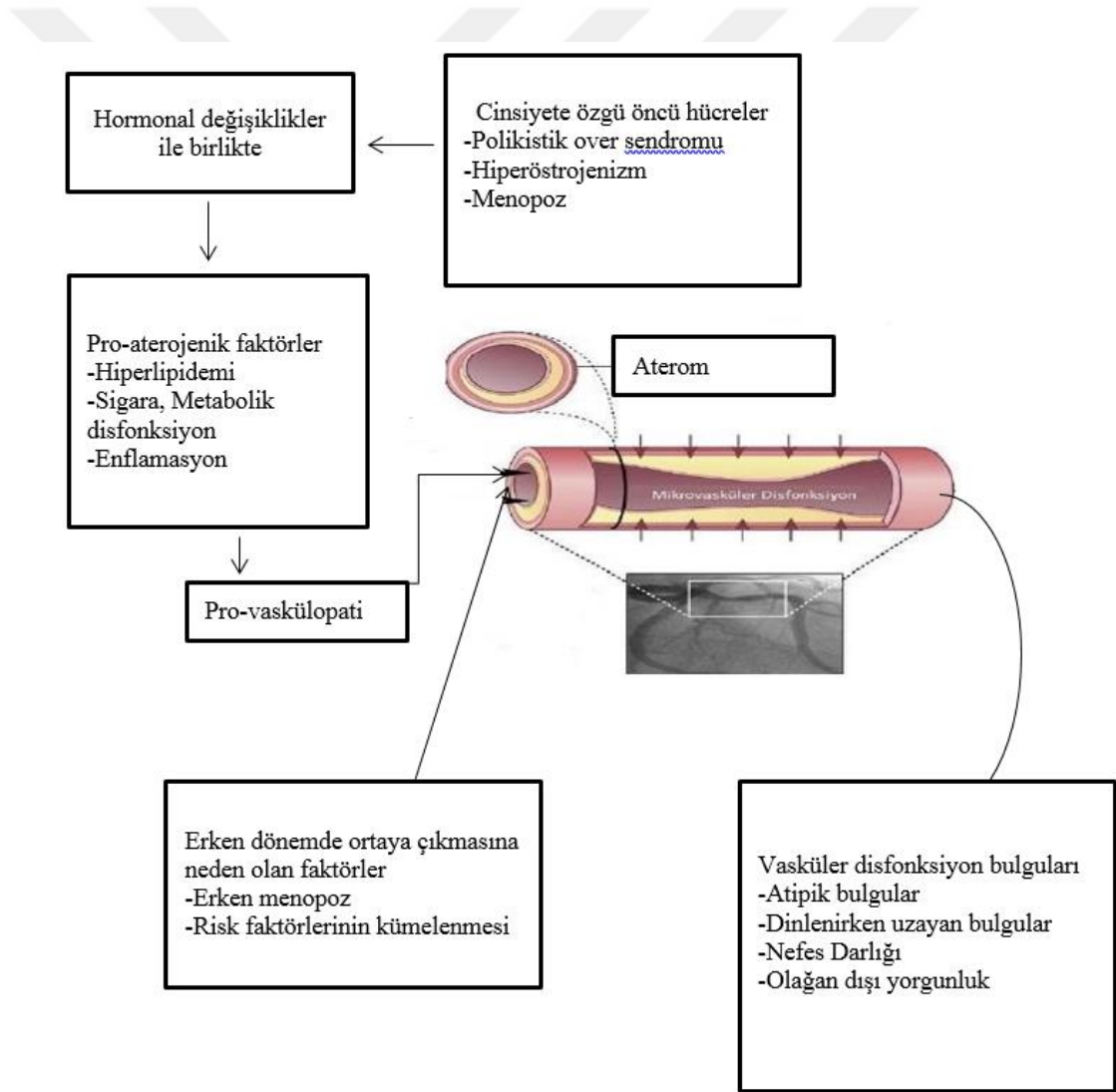
Şekil 1. Kardiyak Sendrom X Patofizyolojisi (44).

1.2.1 Mikrovasküler Angina

Bireylerde koroner İnsanlarda koronerdeki küçük arterlerin kan akımının normal olduğunu belirlemedeki en büyük engelin, kan akımını sağlayan küçük koroner arterlerin yapı ve fonksiyonların direk olarak değerlendirilememesidir (45). Lanza ve arkadaşlarının (2018) Birincil mikrovasküler angina: klinik özellikler, patogenezi ve yönetimini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada sendrom hastalarında koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun temel olarak, büyük arterler ve arterioller arasındaki prearteriolar arterlerde görüldüğünü, bu prearterioların disfonksiyon miyokardda heterojen olarak dağıldığını, metabolik uyarıların disfonksiyone prearteriollerde anormal vazokonstriksiyona veya minimum düzeyde vazodilatasyona neden olduğunu; ancak çevresi normal prearterioller ile kaplanması nedeni ile kontraktilitede artış olmaktadır. Bu nedenle konvansiyonel analizlerde genel veya lokal olarak kasılma bozuklukları saptanamamaktadır (39).

Kardiyak sendrom x tanısı alan hastalarda meydana gelen iskemik mekanizmaya neden olan kan akım hızındaki azalmanın sebep olduğu bir çok çalışmada doğrulandığı bildirilmektedir (46). Gould ve Johnson (2018) yaptıkları çalışmada Cannon ve arkadaşlarının (1988) normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan bireylerin, prearterioller seviyede koroner mikrodamar dilatör yanıt sisteminde bozukluk olması nedeni ile mikrovasküler anjina tanımlamasını yaptıklarını ifade

etmişlerdir. Mikrovasküler hastalıklarda arterioller ve dirençli olan damarlar düzeyinde organik ve disfonksiyonların yardımcı olduğu ifade edilmektedir (47). Koroner arter dirençlerinin %96'sından rezistans arterlerin sorumlu olduğu ve myokardiyal metabolizma bozukluğu, koroner vazospazm ve anormal duyarlılığın mikrovasküler anjina oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir. Mikro dolaşımda yer alan vazodilatör sistem fonksiyonlarının bozulması, mikrovasküler anjinanın temel belirtisidir. Adenozin testi ile mikrovasküler fonksiyon bozukluğu belirlenerek tanı konulabilmektedir. Önemli seviyede epikardiyal arterlerde darlık olması koroner akımın 2,5 seviyesinden daha az olması, mikrovasküler sistemde fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak kabul edildiği bildirilmiştir (48).



Şekil 2. Kardiyak Sendrom X Mikrovasküler Etiyolojisi (48).

1.2.2 Miyokardiyal İskemi

Kardiyak sendrom x tanısı alan hastaların miyokardiyal iskeminin belirlenmesinden temel yöntemin efor testi yapılırken ST segment depresyonu olmasıdır. Atriyal pacing, iskemiye uyarı gönderen ilaçlar ya da EKG-holter m nitorizasyonunda ST segment depresyonu belirlenmesinde iskemi olarak yorumlanabileceği bildirilmektedir. Ayrıca miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde geri d n    ml  perfüzyon defekti belirlenmesinde iskeminin göstergesinin olduğu ifade edilmektedir. Bu hastalarda stresin uyardığı myokardiyal iskemideki metabolik tespiti olarak, miyokardiyal laktat üretimi, koroner sinus oksijenasyonu ve koroner sinüs pH düzeyinde azalması gösterilebilir (49).

Kardiyak sendrom x tablosunda hastaların sol ventrik l  n kasılma fonksiyonunu analiz etmek için farklı teknikler kullanılmıştır. İkonomidis ve arkadaşlarının (2019) miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi yapılan KSX'li hastaların %74'  n n, kontrol grubunun ise yalnızca %6'sının da dinlendiğinde sağ ve sol ventriküllerin uzun eksen boyutlarında farklılık olduğunu ifade etmişlerdir (50). Cannon ve arkadaşları (1988) kardiyak sendrom x tanısı alan hastalar ile birlikte yaptıkları araştırmada hastaların %78'inde egzersize yanıt olarak enjeksiyon fraksiyon düzeyinde azalma olduğunu ve bu hastaların %36'sının sol ventrikül segmentlerinde fonksiyon bozukluğu geliştiği, fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda laktat üretim düzeyinin anlamlı olarak artış gösterdiği belirlenmiştir (51).

KSX hastalığı ile ilgili literatürde yapılan çalışmalar elektrokardiyografi, semptom ve metabolik seviyede oluşan farklılıklar değerlendirilerek yapılmıştır. Karakteristik göğüs ağrısı ve harcanan efor ile meydana gelen ST segment depresyonu, miyokardiyal iskemi oluşumunu destekler niteliktedir. Fakat iskemik sendromu uygun bir şekilde açıklamak için sayısal veriler ortaya konulmalıdır. Bu nedenle vücuttaki myokardiyal laktat üretimi myokardiyal iskeminin meydana geldiğini gösteren önemli bir bulgudur. Sueda ve Sakaue (2022) angina benzeri göğüs ağrısı ve tıkayıcı olmayan koroner arter hastalığı olan ardışık 505 Japon hasta arasında intrakoroner ergonovin testini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, koroner arterleri normal olup, göğüs ağrısı olan bireyler ile yapılan araştırmalarda çeşitli laktat üretim oranlarının %15 ile %100 artış olduğu, ayrıca pacemaker anında ST segmentte gözle görülür bir şekilde farklılıklar olduğu saptanmıştır (52). Vallabhajosyula ve arkadaşları (2019) akut

miyokard enfarktüsüne karşı Takotsubo kardiyomiyopatide kardiyojenik şok: klinik özellikler, tedavi ve sonuçlarını incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada KSX hastalığı olan bireylerin %35’inde geçici myokardiyal perfüzyon bozukluğu saptandığı ifade edilmiştir (53). Smit ve arkadaşlarının (2019) miyokard iskemisi ve perioperatif miyokard enfarktüsünün patofizyolojisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada radyonüklid uygulanarak yapılan perfüzyon ve sol ventrikül fonksiyon araştırmalarında KSX hastalığı olan bireylerin %32’sinde myokardiyal iskemi belirtileri saptanmıştır (54). Özde ve arkadaşlarının (2019) obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner akış hızları ile miyokard perfüzyon anormalliği arasındaki ilişkinin değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, KSX hastalarında anksiyete ile meydana gelen miyokardiyal iskemi durumunun miyokardiyal laktat üretimi, koroner sinüs oksijenin aktivite bozukluğu gibi faktörlerin sayılabileceği ifade edilmektedir (55).

1.2.3. Endotel Disfonksiyonu

Endotel mekanizmasında glikokaliks tabakası normal şartlarda trombojenik olmadığı ve bu nedenle de pıhtı oluşumuna karşı direnç göstermektedirler. Endotel hücreleri üzerinde yer alan negatif yük, kendileri gibi negatif yüklü olan kan hücrelerini endotelden uzaklaştırarak pıhtı oluşumunu engellemektedir. Vasküler endotel disfonksiyonunda ise, nitrik asit salınımında azalması, yıkımın artması veya vazokonstriktör mediyatörlerin salgılanmasındaki artış sonucunda endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması sonucu meydana gelen bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (56). Vasküler endotel salgıladığı birçok vazoaktif madde aracılığı ile arteryel kan akımı ve düz kas tonusunun düzenlenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir. KSX tanısı alan hastalarda endotelial fonksiyon bozukluğuna sebep olan birçok faktör tanımlanmıştır. Risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi hastalıkların endotele bağımlı vazodilatasyonu etkileyerek endotelial fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Bu faktörlere ek olarak insülin direnci, kadınlarda östrojen düzeyinin azalması, C-reaktif protein düzeyinde artış, endotelial fonksiyon bozukluğunun gelişimine neden olmaktadır (57, 58).

1.2.4 Anormal Ağrı Eşiği

Kardiyak sendrom x tanılı hastaların ağrı eşiğinin genellikle düşük olduğu ifade edilmektedir (59). Rahman ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları araştırmada kardiyak sendrom x tanılı hastalara intravenöz bolus enjeksiyonlarla adenoazin verilmiş ve tipik ağrının ortaya çıktığı belirlenmiştir. Ayrıca koroner arter hastalığı tanısı alan dokuz hastada ve on altı sağlık olan bireylerde de ağrı olduğu tespit edilmiş, fakat koroner anjiogramları normal olarak tespit edilen hastalarda ağrının başladığı minimum doz ve tolere edilebilen maksimum doz adenoazin dozunun, diğer gruplarda olan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Ağrı eşiğindeki azalma, adenoazin ilacı dışında başka ilaçlarla da gösterilmiştir. Kardiyak sendrom x tanılı hastalarda oluşan göğüs ağrısı atipik özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (60).

1.2.5 Östrojen Eksikliği

Kardiyak sendrom x tanılı hastalara yönelik yapılan epidemiyolojik araştırmalarda genellikle postmenapozal dönemde olan kadınlardan oluştuğu, bu nedenle patogeneizde östrojen eksikliğinin önemli bir etken olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca östrojen eksikliğinin endotel bağımlı vazodilatasyonda etkili rol oynamaktadır (61). Iorga ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları araştırmada, sendrom x tanılı hastaların çoğunluğunun menapozal dönemdeki kadınlardan oluştuğunu ve bu hastalarda sendrom x'in patogenezinde overyan hormon eksikliğine sekonder koroner mikrodolaşımdaki fonksiyon bozukluğunun olabileceği bildirilmiştir (62).

1.2.6. İnsülin Direnci

Kardiyak sendrom x hastalığının patofizyolojisinin belirlenmesine yönelik birçok araştırmada KSX tanılı hastalarda hiperinsülinemi tespit edilmiştir. KSX tanılı hastalarda, insüline karşı duyarlılığın artmasını sağlayan tedavilerin mikrovasküler endotelial fonksiyonun iyileşmesine yardımcı olduğu ve miyokardiyal iskemiye azalmasında etkili olduğunu bildirmişlerdir (63).

1.2.7. İnflamasyon

Tousoulis ve arkadaşları (2001) inflamasyon sistemlerinin kardiyak sendrom x'te endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunda etkili olduğunu belirlemişlerdir. KSX

tanılı hastalarda, inflamatuvar uyarıya bağılı olarak aktif olan endotel hücreleri tarafından sentezlenen adezyon moleküllerinin kan düzeylerinde artış olduğı belirlenmiştir (64). Ayrıca bu hastalarda artmış C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin daha şiddetli anjina pectoris ile ve daha aktif hastalık ile ilişkili olduğı belirlenmiştir. CRP seviyesinde artış olan KSX hastalarda, Holter-EKG monitorizasyonunda daha sık ST segment çökmesi atakları ve egzersiz stres testi sırasında daha erken ve daha belirgin iskemik ST segment değışikliklerinin olduğı belirlenmiştir (65).

1.2.8. Anormal Anatmik Kontrol

Kardiyak sendrom x tanılı hastalarda kalbin nöral regölasyonunda olan anormalliklerin önemli bir etyolojik faktör olduğı bildirilmektedir. Sempatik adrenomedüller sistem aktivite düzeyinde artış olması sendrom x hastalarında meydana gelen klinik özelliklerin birçoğundan sorumlu tutulmakta ve sempatik aktivite düzeyinin artmasına bağılı olarak koroner mikrovasküler yatakta vazokonstriksiyon oluşmasına neden olmaktadır (66). Kardiyak sendrom x'te göğüs ağrılarının sempatik sinir sistemindeki düzensizliklere bağılı nörojenik kaynaklı bir ağrı olduğı belirlenmiştir. Bu duruma göre, afferent ağrı sinyalleri merkezi sinir sisteminde anormal otonomik çıkışa yol açan beyin alanlarının aktivasyonunu beraberinde getirdiğı bildirilmektedir (67).

1.3. Kardiyak Sendrom X'in Klinik Özellikleri

KSX hastalığı olan bireylerde göğüs ağrılarının karakteristik özellikleri tıkalıcı koroner arter hastalığı olan bireylerde oluşan ağrıya eş değer özelliktedir. Hastaların hemen hemen yarısında efor ile birlikte artan karakteristik göğüs ağrıları meydana gelmektedir. January ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları çalışmada karakteristik ağrı türüne yine de bazı araştırmalarda KSX hastalarında farklı türdeki ağrıların olduğı ifade edilmiştir (68). KSX tanısı alan bireylerin hemen hemen yarısında ağrı durumun dinlenme esnasında meydana geldiğı, süre ve şiddetinin değışkenlik gösterdiği, ağrının uzun süre devam edebileceğı ya da belirli aralıklarla kendini göstererek dalgalanmaların oluşabileceğı, ancak bu tür ağrıların uzun sürdüğü bildirilmektedir. Lamendola ve arkadaşlarının (2010) Kardiyak sendromlu hastaların uzun vadeli prognozunu incelemek amacıyla yaptıkları araştırmada hastaların yarısına yakınına uygulanan sublingual etki gösterdiği belirtilmiştir (69). Bu hastalardaki ağrı

düzeyinin bazen şiddetli olduğu, fakat göğüs ağrısının uygulanan hemodinamik ölçümler, görüntüleme ve ekokardiyografi ile analiz edilen sol ventrikül disfonksiyonuyla birlikte olmadığı ifade edilmektedir. Ayrıca bu türde olan bireylerin hemen hemen hepsinde segmenter duvar hareket probleminin olduğu, egzersiz yanıtlarında arter hastalığı tanısı ile takip edilen bireylerden farklı olduğu bildirilmektedir (70). Bechsgaard ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları çalışmada kardiyak sendrom tanısı alan hastaların kan basıncındaki ST segmentinde farklılıkların tespit edildiği belirlenmiştir (71).

KSX tanılı hastalara tanı konulurken klinik özellikler dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinde hastaların tedavilerinde yol gösterici olması açısından önem arz etmektedir. Doğru tanı konulabilmesi için hastalara yapılan uygulamaların en başında koroner anjiyografi gelmektedir, anjiyografi işlemi uygulandığı zaman anormal seviyede koroner akım edilmesi hem KSX hastalık tanısının konulmasına yardımcı olmakta hem de mikrovasküler disfonksiyonu ve endotel fonksiyon bozukluğunun doğrulanmasında etkili bir tanı yöntemidir. Ayrıca KSX hastalığı için en iyi ve en güvenilir tanı yöntem koroner anjiyografi olduğu bildirilmekte, koroner anjiyografi ile birlikte fiziki muayene, elektrokardiyografi (EKG), hastalardan elde edilen veriler ve non-invaziv testler ile tanı konulduğu bildirilmektedir (72).

1.3.1. Fizik Muayene

Kardiyovasküler sistem hastalıkları ile ilgili temel verilerin toplanması amacıyla yapılan fiziki muayenede, kardiyak sendrom hastalığında fizik muayene yapıldığı zaman, hastalığa yönelik herhangi belirtinin olmadığını ve anjina atakları anında, taşikardi, hipertansiyon ve terleme gibi bulguların görüldüğü ifade edilmektedir (72).

1.3.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi göğüs ağrısı şikayeti olan tüm hasta olan bireylerde 12 derivasyonlu elektrokardiyografi işlemi uygulanmalıdır. Kardiyak sendrom hastalarında EKG raporunun genellikle normal seviyelerde olduğu, 24 saatlik ambulator EKG monitorizasyon uygulamasında bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yaptığı zaman meydana gelen geçici ST segmentinde oluşan değişiklikleri belirlemede yardımcı olduğu bildirilmektedir. Aritürk ve arkadaşlarının

(2010) yaptıkları araştırmada, 48 saatlik Holter EKG izleminde, kardiyak sendrom hastalarının %73'ünde geçici ST segment depresyonu saptandığı belirlenmiştir. Ayrıca ST, segment depresyon olması ile anjina depresyonunun korelasyon göstermediğini, ST depresyon oluşmasında hasta olan bireylerin %56'sının göğüs ağrısı şikayeti olmadığını, göğüs ağrısı şikayeti olan hastaların %70'inde segment depresyonu oluşmadığı bildirilmektedir (72).

1.3.3. Hastalardan elde edilen veriler

Kardiyak sendrom x hastaları, genel olarak egzersizden dolayı yirmi dakika devam eden göğüs ağrıları şikayeti ile sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Sağlık kuruluşuna gelen hastalara poliklinikte uygulanan kısa sürede etki eden nitratların ağrının giderilmesinde yetersiz kaldığı ifade edilmektedir. Ayrıca bir çok hastada efor testi sırasında meydana gelen göğüs ağrılarına ilaveten dinlenme anında göğüs ağrılarının meydana geldiği bildirilmektedir Lim ve arkadaşlarının (2018) yaptıkları araştırmada hastaların %36'sında hergün bir defa, %29'unda ise gün içerisinde birden çok göğüs ağrısı şikayeti olduğunu ifade etmişlerdir (73). Bireyler genel olarak göğüs kemiği arka bölgesinden sol kola doğru hissedilen göğüs ağrılarının meydana geldiğini, bu nedenden dolayı klinik özelliklerin ve cerrahi işlem gerektirmeyen analizlerin dikkatli bir şekilde yapılması gerektiği bildirilmektedir (74).

1.3.4. Koroner anjiyografi

KSX tanılı hastalarda anjiyografide obstrüktif koroner arter hastalığı görülmez. Obstrüktif koroner arter hastalığının geleneksel tanımı, sol ana koroner arter çapının %50 veya daha fazla veya çapı 2 mm'den büyük olan diğer koroner arter çapının %70 veya daha fazla daralmasıdır. KSX tanısı için, koroner anjiyografide, epikardiyal koroner arterlerin tamamen normal olması ya da %50'den daha az bir darlık içermesi gerekmektedir (75).

1.3.5 Ayırıcı Tanı

KSX hastalığı olan bireylerin tanı konulabilmesi kabul edilen özellikleri aşağıda sıralanmıştır (76).

- Eforla başlayan anjina pektoris ya da anjina ile aynı tarzda göğüs ağrıları,

- Yapılan eforlu stres analizinin pozitif iskemik EKG değişiklikleri,
- Yirmi dört saat (tam gün) EKG holter monitorizasyon uygulandığında kısa süreli ST segment depresyon oluşumu,
- Anjiyografi işlemi uygulandığında koroner arterlerin normal düzeyde olması ya da hemodinamik olarak önemsiz plakların saptanması,
- Doğumsal kalp hastalığının saptanmaması gibi özelliklerin olması gerekmektedir (77).

KSX tanısı konulurken ilk olarak göğüs ağrıları olan bireylerde iskemi olup olmadığını değerlendirmek amacıyla efor testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, kardiyak MR, pozitron emisyon tomografisi, dobutamin stres ekokardiyografi gibi ileri analizlerin uygulanması. Şayet hastalarda iskemi belirlenmişse invaziv görüntüleme analizleri yapılmaktadır. Uygulanan anjiyografi işleminde koroner arterlerin normal ya da hemodinamik olarak önemsiz plakların belirlenmesinde KSX hastalığından şüphenilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu uygulamaların dışında bu hastalarda vazospastik anjina ile karıştırılmaması için provakasyon analizleri yapılmalıdır. Provakasyon analizlerinde genellikle ergonovin provakasyon analizi uygulaması ile birlikte hiperventilasyon testi ya da asetil kolin provakasyon analizleri uygulanmaktadır. Göğüs ağrılarına yönelik uygulanan ayırıcı tanı ve nedenleri aşağıda sıralanmıştır (78).

Göğüs ağrısı etiyolojisi ve ayırıcı tanısı;

1. Kardiyovasküler Nedenler

- Koroner iskemi
- Koroner vazospazm
- Koroner ateroskleroz
- Konjenital koroner arter hastalıkları
- Miyokardiyal iskemi
 - Koroner arterio-venöz fistül
 - Aberan koroner arter
 - Koroner arterio-venöz fistül
- Kolloajen vasküler hastalıklar
 - Romatoid artrit
 - Sistemik lupus eritematozus

- Periarteritis nodoza
- Sfilitik aortit, koroner osteal hastalık
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAİ)
- Pulmoner hipertansiyon
- Koroner arter disseksiyonu
- İdiyopatik dilate kardiyomiyopati (İİSS)
- Aort kapak hastalıkları
- Hipertrofik kardiyomiyopati (İİİ)
- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- Kardiyak Sendrom X
- Küçük arter hastalığı
- Kawasaki hastalığı
- Herediter konnektif doku bozuklukları
 - Gargoylizm
 - Homosistinüri
 - Kistik media nekrozu
 - Psödozantoma elastinum
- Kardiyak amiloid
- Kardiyak tümör türleri
- Kronik nitrogliserin kullanımının ani kesilmesi
- Yüksek doz x-radyasyon
- Ciddi anemi, hipoksi

2. Miyokardiyal olmayan iskemi nedenleri

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

3. Torasik-respiratuvar sistem nedenleri

- Akut koroner
- Mediastinit

- İntratorasik maligniteler
- Epidemik plöroğinia
- Plöritis
- Pulmoner embolizm, infarktüs
- Pnömotoraks
- Pnömomediastinurn

4. Gastrointestinal sistem nedenleri

- Gastroözefajiyal reflü,
- Özefajit
- Özefajiyal spazm
- Özefajiyal rüptür
- Özefajiyal bası
- Hiatal herni
- Kolesistit, safra taşı
- Gastrit
- Peptik ülser
- Pankreatit
- Dalak infarktı

5. Noromüsküler sistem ve iskelet sistem nedenleri

- Göğüs duvan ağırları
- Kostokondrit
- Servikal ya da torasik dejeneratif artrit, sinir kompresyonu, radikulopatiler
- İnterkostal nevralji
- Torasik outlet sendromu
- Omuz artropatileri
- Omuz-el sendromu
- Fibromiyalji
- Pektoral, interkostal, serratus anterior prekordiyal tutulma sendromu
- Kardiyak kotalji

- Bursitler

6. Torasik venin yuzeyel tromboflebiti

7. Xiphoidalji

8. Diafragmatik flutter

9. Herpes zoster

10. Meme patolojiler

11. Psikolojik nedenler

- Anksiyete, panik atak
- Hiperventilasyon
- Kişisel kazanç
- Depresyon
- Munchausen sendromu (79).

1.4 Kardiyak Sendrom X'te Tedavi Yöntemleri

KSX hastalığı olan bireylerin yaşam kalitelerinin artırılmasını sağlamasındaki temel hedef, anjina ataklarının medyana gelme sıklığını minimum düzeye indirmektir. Bu hastalarda oluşan göğüs ağrılarının etiolojisinde nedeni net bir şekilde ifade edilemeyen birçok sistem bulunmaktadır. Bu sebeple hastalar için temel bir tedavi uygulaması ve protokolü düzenlenmemiştir. KSX hastalığının öngörücülüğünde sistemik immün-inflamasyon index'i yapılan bir çalışmaya henüz yapılmamıştır. Bu sebeple tedavi yöntemlerindeki temel amaçlar, mikrovasküler iskemiyi, endotel fonksiyon bozukluğu ve diğer anjinal belirtilerin tedavi edilip, yaşam kalitesini artırılmasını sağlamaktır. Hastaların sigara tüketmeyi bırakması, dengeli beslenme, kilo verilmesi ve düzenli bir şekilde yapılan fiziksel aktivite gibi yaşam tarzında farklılık oluşması KSX ve endotel fonksiyon bozukluğu olan bireylere doğrudan olumlu yönde katkı sağlayarak insülin rezistansının minimum düzeye inmesine katkı sağlayacağı bildirilmektedir (80).

1.4.1 Statin Tedavisi

Statin tedavisi uygulanırken 2 sistem üzerinden endikasyonlarını göstermektedirler. Başlıca endikasyonları hidroksimetilglutaril, koenzim ve koenzim inhibitörlerini etkileyerek kolestrol düzeyini düşürmektedirler. 2'inci endikasyonu ise

prekapil seviyede endotel ile ilişkili vazomasyon düzeyini artırarak dokuların beslenmesini sağlamaktadırlar. Bu endikasyon sistemleri ile sendrom hastalığı olan bireylerde yararlı olacağı bildirilmektedir (81). KSX'i olan hastalar ile yapılan bir araştırmada pravastatin veya simvastatin alan bireyler dört ay gibi bir zaman sürecinde egzersize bağlı iskemik durumda azalma olduğu ifade edilmiştir. Statin tedavisinde kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanıldıklarında da yararlı olacağı tespit edilmiştir. Fluvastatin ve diltiazem birlikte kullanılarak tedavi uygulanan bireylerde yapılan bir araştırmada doksan gün sonra her 2 ilacı tek başına uygulayan bireylerle karşılaştırılmıştır. Bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların koroner akım rezervinde ve efor analizinde 1 mm ST depresyonu oluşma zamanının arttığı gözlemlenmiştir. Ancak ek olarak nitrik oksit düzeylerinde ciddi bir artış olduğu, endotelin-1 düzeylerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (82).

1.4.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) temel olarak 2 sistem üzerinde etkili olmaktadır. Başlangıç olarak anjiyotensin II üretim düzeylerini azalttıkları belirtilmiştir. Anjiyotensin II potent bir vazokonstriksiyon oluşmasına neden olan bir ajandır ve plazma seviyesinde oluşan azalma kan basıncının da azalmasına sebep olmaktadır. 2. endikasyonu endotel fonksiyonlarında bradikardinin yıkılmasını minimum düzeye indirgeyip, mediyatör nitrik oksit ve diğer vazodilatörlerin üretilmesi için uyarılmasını sağlarlar. Meydana getirdiği endikasyonların sistemi üzerinde sendrom tanısı alan hastalarda pozitif etkileri olacağı düşünülmektedir (83). Sendrom tanısı alan hastalarda ACE inhibitörlerinin efor düzeylerini geliştirdiği, koroner akım rezervinde artış olduğu, endotel mekanizmalarında iyileşme olduğu kapasitelerini geliştirdiği ve anjina sıklığının azalmasına yardımcı olduğu ifade edilmiştir. İlaçların oluşturmuş oldukları etki ile silazapril ve enalapril içeren bir araştırmada fiziksel aktivite yapılan süre oranını artırdığı belirlenmiştir. Enalapril molekülünün uygulamasından sonra, plazmadaki Von Willebrand faktör ve asimetrik dimetilargininin düzeylerinde azalma olmakla birlikte nitrik oksit ve L-arjinin/ADMA düzeyinin artmasını sağlayarak endotel fonksiyonlarında iyileşme olduğu saptanmıştır (84).

1.4.3 Anti-iskemik Farmakolojik Tedaviler

1.4.3.1 Ranolazin

Ranolazin fonksiyonel moleküler sistemi ile yeni kuşak anti-anjinal ilaç grubunda yer almasıyla geç sodyum alım yollarını inhibe ederek endike olduğu tahmin edilmektedir. Ranolazin ajanının kullanıldığı bir araştırmada kronik güçlü anjinası olan sendrom hastalığı olan bireyin egzersiz gücünde artış olduğu gözlemlenmiştir. Ranolazin ajanı diltizem, amlodipin ya da atenolol ile birlikte kullanıldığı zaman sendrom hastalarında anti-anjinal olarak rahatlama olduğu ifade edilmiştir. Yapılan ilaç kombinasyonu ile birlikte nöral voltaj kapılı sodyum kanallarını düzenlendiği belirlenmiştir (85).

1.4.3.2 Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri endikasyonları incelendiğinde L-tipi kalsiyum kanallarını önleyerek hücre içi kalsiyum kalsiyum konsantrasyonunu minimum düzeye indirgeyip, negatif kronotropik ve negatif inotropik etki oluşmasını sağlarlar, ardından periferik vasodilatasyon ile periferik vasküler direncinin düşmesinde etkili olduğu ifade edilmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin sendrom tedavisinde olan endikasyonu ile ilgili net bir bilgi olmasada, literatürde yapılan bazı araştırmalarda verapamil ve nifedipinin endikasyonları kıyaslandığında anjinal epizod ataklarını minimuma düşürdüğü ve egzersiz zamanını arttırdığı belirlenmiş olmasına rağmen, diltizem ilacının intravenöz olarak uygulandığı farklı bir araştırmada anjinası olan sendrom hastalarında koroner akım rezervinde azalma olduğu saptanmıştır (86).

1.4.3.3 β -Adrenerjik Reseptör Blokerleri

β -adrenerjik reseptör bloker ilaçları kalp hızında azalma negatif, miyokardiyal kontraktilitede azalma, anti-hipertansif endikasyonları ile sendrom hastalarında anti-anjinal etki gösterdikleri belirlenmiştir. KSX hastaları ile yapılan bir araştırmada β -bloker ilaçları kullanan bireylerin %80'inde anjinal belirtilerinde azalma ve fonksiyonel aktivitelerinde artış olduğu saptanmıştır. Propranolol ilacı kullanan hastalarda ise iskemik nöbetlerini ciddi derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında atenolol ilacı anjinal bulgulara, efor düzeyine ve diyastolik fonksiyonda etkili olduğu belirlenmiştir (87). Literatürde yapılan araştırmalarda

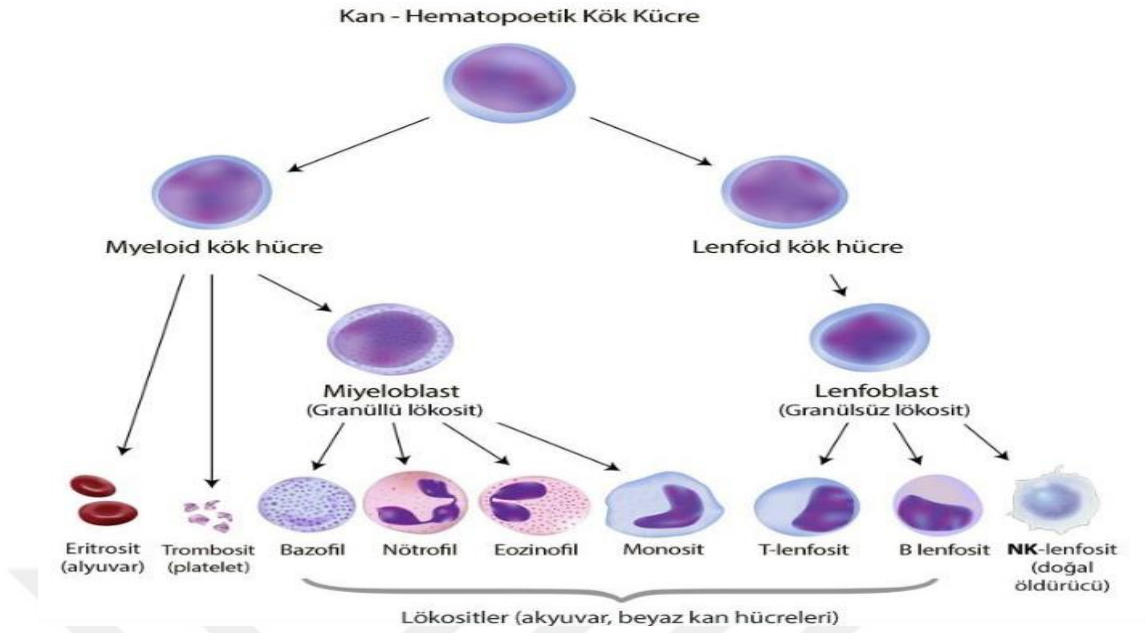
3'üncü kuşak β -blokerler ilacı olan nebivolol ve karvedilolun eski β -blokerlerin endikasyonlarından daha güçlü olduğu belirlenmiştir. KSX hastalarının kullandığı nebivolol ilacının dolaşımdaki endotel fonksiyon parametlerini gösteren plazma asimetrik dimetilargini, L-arginin ve nitrik oksit düzeylerinin artışına etki ettiği belirlenmiştir. Endikasyonlar karşılaştırıldığında KSX hastalarının tedavilerinde ilk kullanılması gereken ilaç grubunun β -blokerler olduğu bildirilmektedir (88).

1.4.3.4 Nitrat

Nitratlar guanidil siklaz aktivasyonu ve vasküler vazodilatasyon şeklinde meydana gelmektedir. Nitratlar sendrom hastalığı olan bireylerdeki endikasyonları büyük çapta yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarında ne kadar desteklenmesede nitrat grubundaki ilaçların göğüs ağrılarını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Dil altı ve kalsiyum kanal blokör ilaçları ile birlikte oral nitratın uygulandığı gözlemsel araştırmada bireylerin %44'ünde göğüs ağrılarının azaldığı ifade edilmiştir (89).

1.5 Kan Biyobelirteçlerinin İnflamasyon ile İlişkisi

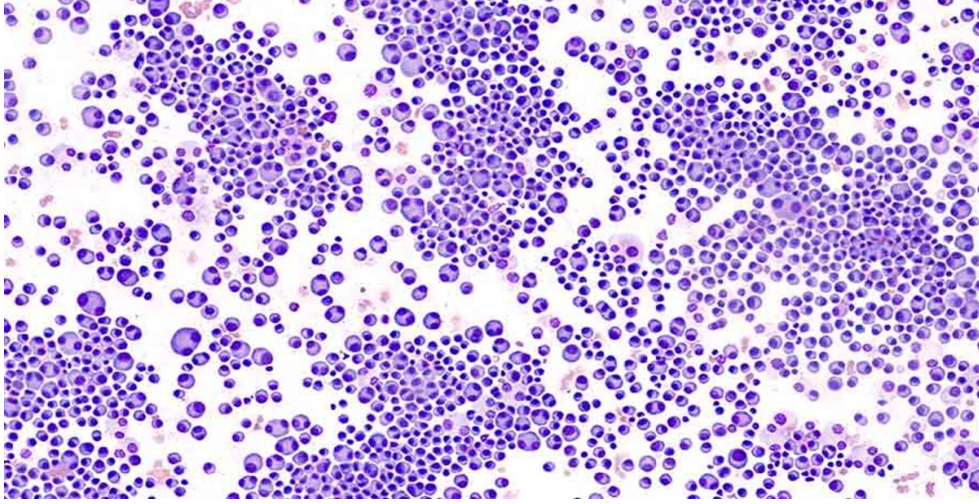
İnsan vücudunda yer alan kemik iliği içerisinde yer alan pluripotent yapısındaki hematopoetik kök hücrelerinden mitoz bölünme aracılığı ile lökosit, trombosit, eritrosit, ve nötrofil gibi vücutta üretilen kanın temel bileşenleri bulunmaktadır. Vücutta yer alan hematopoetik hücre sayesinde tüm kan biyobelirteçleri hergün kendini yeniler ve kan elemanlarının oluşmasına yardımcı olur. Ayrıca kan elemanlarının hangi zaman aralığında üretilmesini planlayan bileşenler ise interlökinler ve hematopoetik büyüme faktörleri olduğu bildirilmektedir. Bu süreç hematopoez, eritropoez ve fetal hemoglobin ile üretilir, 6. haftadan sonra görevi karaciğer üstlenir ve trombosit, lökosit üretimleri bu süreçte başlamış olur. Daha sonra kemik iliğinde pluripotent kök hücre öncelikli olarak lenfoid seri ve myeloid seriye dönüşmektedir (90).



Şekil 3. Kanın hücresel elemanları (90).

1.5.1 Lökosit hücreleri

Vücutta üretilen temel kan bileşenlerinden biri olan lökositler iki ayrı sınıfta incelenmektedir. Lökositlerin temel bileşenlerinden biri olan granülositler; nötrofil, bazofil ve eozinofili gibi bileşenleri barındırırken, agranülositler ise lenfosit ve monositleri içermektedir. Lökosit gibi vücudun temel kan bileşeni olmak ile birlikte vücudun inflamasyon ile karşı karşıya kalması durumunda savaşır ve fagositoz işlemini gerçekleştirmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca antikorların üretilmesine, vücudun diğer alanlara taşınmasına yardımcı olmaktadır. Lökositler sağlıklı bireylerde normal değer aralığı bireyden bireye farklılık göstermekte bu değer 4.000 ile 10.000 aralığında olması gerekmektedir. Lökosit değerlerinin 10.000 ve üzeri değerlerde olması lökositoz, 4.000 ve aşağı değerlerde olması lökopeni olarak tanımlanmaktadır. Vücutta sürekli devam eden dolaşımdaki lökositlerin %70'ini nötrofiller %30'unu ise eozinofiller oluşturmaktadır (91).

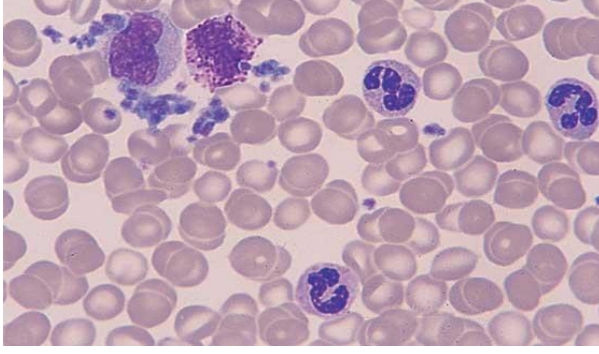


Şekil 4. Lökosit hücreleri (91).

1.5.2 Nötrofil

Temel kan parametreleri arasında yer alan nötrofillerin vücuttaki temel görevi fagositozudur. Fagositoz olayının nötrofillerde gerçekleşmesi şu şekilde gerçekleşmektedir. Nötrofiller, fagosite edilecek olan bileşenin tanınmasını sağlayan immünglobülin-G Fc reseptörü ve kompleman faktör C3b reseptörleri yardımcı olmaktadır. Bu sayede hedef olan hücrelerin tanınmasına ve nötrofil hücrelerinin içerisine girerek fagositik alanlar oluşturur. Kemik iliğinde meydana getirilen nötrofil bileşenleri ilk olarak dolaşıma, daha sonra etki etmesi gereken hedef dokuya hareket etmektedir. Nötrofill bileşenleri vücutta yer alan doğal immun sistemin birincil hücreler olduğu ve dolaşımda 12 saat, dokuda ise 5 gün aralığında kaldığı bildirilmektedir (92).

Nötrofiller her zaman tam kan sayımında değerlendirilerek, dolaşımda transit halindedir. Vücutta her zaman devam eden dolaşımdaki nötrofillerin %50'si endotel alanda tutunarak yer almasıyla herhangi bir stres veya inflamasyon varlığında hızlı bir şekilde dolaşıma salınma özellikleri bulunmaktadır. Vücuttaki tam kan parametrelerinden biri olan nötrofillerin oranları kemik iliği yapımının artması ile kemik iliği bozukluğu olmasından kaynaklanan hastalıklar, kronik myeloid lösemi, polistemia vera, kronik nötrofilik lösemi ve kronik eozinofilik lösemi gibi hastalıklarda kemik iliği oranlarında primer olarak artış olduğu ifade edilmektedir. Kemik iliği oranlarının sekonder artış nedenlerinin ise inflamasyon, stres, sigara, ağır egzersiz ve solid tümörlerin neden olduğu bildirilmektedir (93).



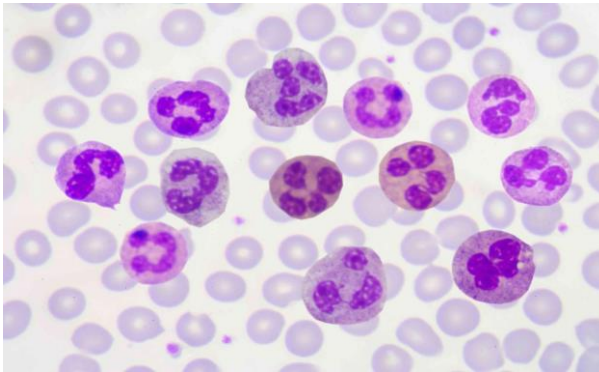
Şekil 5. Nötrofil hücreleri (93).

1.5.3 Eozinofil ve Bazofil

Eozinofil ve bazofiller aynı nötrofiller gibi kendi içerisinde granülleri içerdikleri granülositik hücre yapılarıdır. Granülositik hücre yapılarının vücuttaki temel görevi inflamasyon, alerjik reaksiyon durumlarında, parazit ve helmintlere karşı oluşan immün cevapta etkili oldukları ifade edilmektedirler (94).

Eozinofil hücrelerinin uyarılma durumlarında granüllerin salınmasına yardımcı olmakta ve parazitik enfeksiyonlara karşı vücuttaki hücrelerin inflamasyonlara karşı savunma oluşturmalarına yardımcı olmaktadır. Kan dolaşımında eozinofil yer alır fakat eozinofil hücreleri temel olarak gastrointestinal sistemin lamina propriasında yer alırlar. Bu nedenle bazı gastrointestinal sistem hastalıklarının oluşmasına neden olurlar. Bu hastalıklardan en çok görülen klinik durumun eozinofilik özafajit olduğu bildirilmektedir. Eozinofiller ayrıca aterosklerotik plakların meydana gelmesinde trombositler ile birleşerek görev almaktadırlar (95).

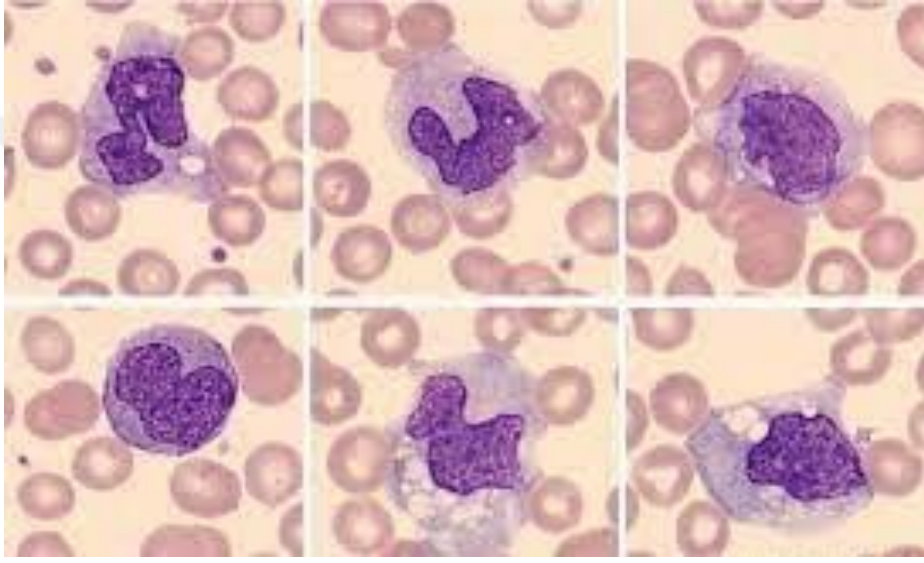
Bazofillerin vücuttaki temel görevi ise immünglobulin E (Ig E) reseptörlerinin üretilmesinde görev alan yapılardır. Ayrıca alerjik yanıt ve helminitik inflamasyonlara karşı yanıt vermede sorumlulukları bulunmaktadır (94).



Şekil 6. Eozinofil hücreleri (95).

1.5.4 Monositler

Monositler granülositik yapılardan, granülosit, makrofaj uyarıcı faktör ve makrofaj uyarıcı faktörlere etki etmesi aracılığı ile salınırlar. Monositler damar duvar yapılarında yerleşerek, doku yapılarına giderek makrofajlara dönüşen yapılardır. Monosit hücreleri, aynı nötrofil hücreleri gibi fagositoz yöntemi ile hedef hücrelere karşı saldırı yaparak onları imha ederler. Ayrıca immun sistemde aktif bir şekilde işlev görerek, bağımlı ve bağımsız sitotoksitede görev aldıkları bildirilmektedirler (96).

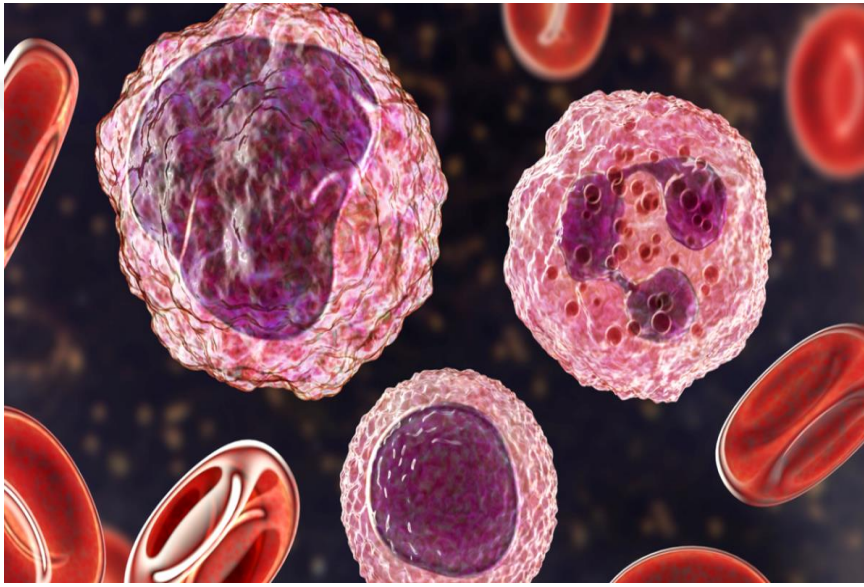


Şekil 7. Monosit hücreleri (96).

1.5.5. Lenfositler

Lenfosit hücreleri vücuttaki immun sistemin temel hücreleri olarak görev yapan ve özellikle immun sistemden sorumlu olan hücrelerdir. Lenfosit hücreleri T-lenfosit ve B-lenfosit hücreleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Lenfosit hücrelerinin %10'u B-lenfosit hücrelerinden, %90'ı ise T-lenfosit hücrelerinden oluşmaktadır. T-lenfosit hücreleri kemik iliğinden, olgunlaşacakları timus alanına doğru göç ederler. T-lenfosit hücreleri timus alanında CD-3, CD-4 ve CD-8 gibi yüzey reseptörlerini kazanmaktadırlar. CD-8 reseptörlerini kazanan T-lenfosit hücreleri sitotoksiteden sorumlu olan hücrelerdir. Bu sayede hedef hücreyi yok ederler ya da immun cevabın baskılanmasını sağlarlar. CD-4 reseptörleri pozitif olan t-lenfositler ise B-lenfosit ya da immun sistemde yer alan hücreleri aktif hale getirirler (97).

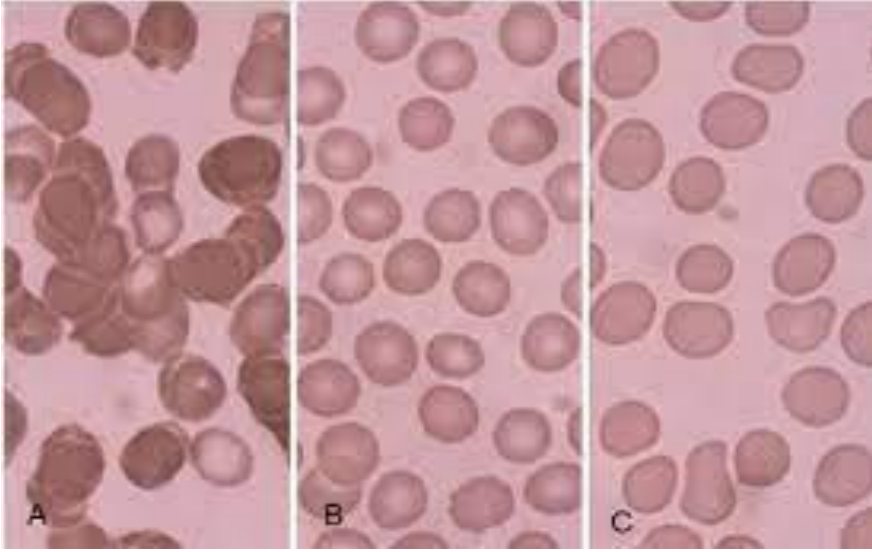
Lenfosit hücrelerinin diğer kısmını oluşturan B-lenfositlerinin temel görevi, antijenlere karşı antikor üreterek humoral immüitenin sağlanmasına yardımcı olurlar. B-lenfositlerinin antijenlere karşı antikor üretmelerini sağlamaları yüzey alanlarda immüngobulin yapılarının olmasından kaynaklanmaktadır. B-lenfosit hücreleri kemik iliği alanında olgun hale gelerek lenfoid doku yapılarına doğru giderler. Antijen yapıları, B-lenfosit hücreleri üzerinde yer alan spesifik yüzey reseptörlere bağlanarak aktif hale gelirler. Aktif hale gelen B-lenfosit hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek, antijene karşı spesifik antikor üretilmesine yardımcı olurlar (98).



Şekil 8. Lenfosit hücreleri (98).

1.5.6 Eritrositler

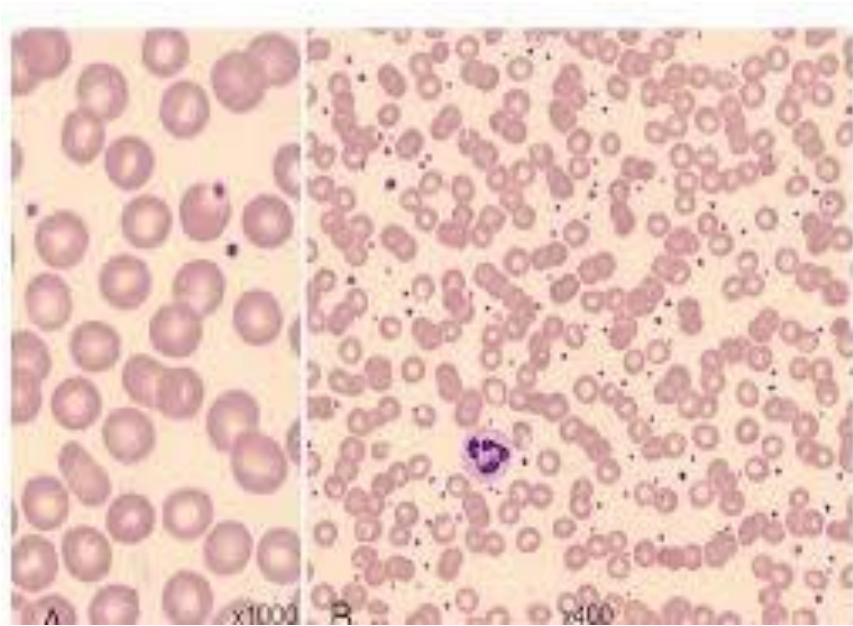
Eritrosit hücreleri kanda en çok kapasiteye sahip olan çekirdeksiz hücrelerdir. Eritrosit hücrelerinin temel görevi dokularda oksijen ve karbondioksit alışverişini sağlamak, eritropoietin etkileri kemik iliğinde üretilmesine yardımcı olurlar. Eritrosit hücre yapılarının %90'ı hemoglobin tarafından oluşmaktadır. Eritrosit hücrelerinin erkeklerdeki oranının 4,7-6,1 milyon aralığında olduğu, kadınlardaki oranı ise 4,2-5,4 milyon aralığında olduğu ve dolaşımdaki ömrünün 130 gün olduğu ifade edilmektedir (99).



Şekil 9. Eritrosit hücreleri (99).

1.5.7 Trombositler

Trombosit hücreleri vücudun iç dengesi olan hemostazda birincil görevleri ile birlikte yara iyileşmesi, inflamasyon sürecinin gerilemesi ve vücudun inflamasyona karşı savunma yapılmasında etkili olan hücrelerdir. P-selektin yardımcı ile endotel ve lökosit hücreleriyle etkileşime girerek proinflamatuvar süreçte rol alan hücrelerdir. Ayrıca lökosit hücrelerini inflamasyon olan bölgede toplanmasına yardımcı olarak, sitokin üretimine katkı sağladıkları ifade edilmiştir (100).



Şekil 10. Trombosit hücreleri (100)

1.6. Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi (SII)

Sistemik immün-inflamasyon indeks (SII) tam kan parametreleri ile meydana getirilmiş yeni kuşak bir inflamasyon biyobelirteci olduğu belirtilmektedir. Bu biyobelirteç içerisinde nötrofil sayısı ve trombosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesinden çıkan sonuç ile oluşan bir değerdir. Kan bileşenlerinden lökositler insanlarda strese yönelik fizyolojik bir cevap gerçekleştirdiği ve bu cevap miktarındaki artış, lenfosit sayısında azalarak kendini gösterdiği ifade edilmektedir. İnflamasyon gibi durumlarda ise kanda bulunan nötrofik sayısında da artış olmaktadır. Kanda trombosit grubunun temel görevi vücudun iç dengesini korumak ve pıhtılaşma mekanizması üzerine olmakla beraber kronik inflamasyon dönemlerinde megakaryositik serinin proliferasyonunda artmak olması nedeniyle, buna bağlı olarak trombosit sayılarında artma gözlemlenmektedir (101). Bu durumlarda lenfosit sayılarında artış olmasıyla birlikte apoptosis kaynaklı azalma eğilimi göstermektedirler. Tüm bu değerlerin tek bir parametre altında toplanması sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII)'yı ortaya çıkarmaktadır. İnflamasyon döneminde bulunan tam kan değerlerinden meydana getirilmiş olan bu parametrenin inflamasyon belirteci olarak kullanılması ya da hastalıkların öngörücülüğü çalışmalarında yapılmasının literatürde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) inflamasyon sürecinin belirteci olarak özellikle enfeksiyon hastalıklarında ya da başka hastalıklarda, hastalıkların seyrini belirlemede önemli bir faktör olacağı düşünülmektedir (102).

1.6.1 Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)

Sistemik immün-inflamasyon parametrelerindeki periferik kanda nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısal değerlerinde değişiklik meydana gelmektedir. Günümüzde sistemik immün-inflamasyon durumlarının saptanmasında tam kan değerleri ile basit bir şekilde değerlendirilmesinde yeni nesil biyolojik belirteçler kullanılarak hastalıklarda immün-inflamasyon indeksinin saptanması basit hale getirilmesi hedeflenmiştir. Değerlendirme yapılan tam kan parametrelerinden en önemli olanı nötrofil-lenfosit oranı olduğu ifade edilmektedir (103). Bu parametreler değerlendirilirken mutlak nötrofik sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile değerlendirilerek ortaya çıkan değere göre hesaplama yapılmaktadır. Tam kan

parametreleri ile değerlendirilmesinden dolayı herhangi bir mali yükü olmadığı için tüm hastalıkların öngörücülüğünde kullanılması önerilmektedir. Tam kan değerlerinin önemli bulgularından olan lökositler vücutta strese karşı fizyolojik bir cevap oluşturmasını sağlar ve bu cevap nötrofil sayısının artmasına, lenfosit sayısının ise azalarak kendini gösteren bir semptomdur. Bu nedenle stres ve inflamasyonun belirteci olarak nötrofil ile lenfosit sayılarının değerlendirilmesi birçok hastalıkların öngörülmesinde kullanılan parametrelerdir. Literatür incelendiğinde nötrofil, lenfosit parametrelerinin değerlendirilmesi ile pek çok hastalığın tanı ve hastalıkların gidişatını belirlemede kullanıldığı gözlemlenmiştir (104). Du ve arkadaşlarının (2019) Tedavi öncesi nötrofil-lenfosit oranının, laringeal kanserli hastalarda sağkalımı öngörücülüğünü belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, laringeal kanserli hastalardaki preoperatif NLO değerinin 7.18, benign laringeal tümörü olanların 3.57 ve sağlıklı kontrol grubundan 2.75 belirgin olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nötrofil ve lenfosit parametrelerinin laringeal tümörünü belirlemedeki sensitivitesinin %68.1 spesifitesinin ise %87.7 olduğu saptanmıştır. Ayrıca nötrofil ve lenfosit oranlarının böbrek, mesane, karaciğer ve akciğer kanserlerinin iyi huylumu, kötü huylu tümör olup olmadığını, yaşam sürelerini ve hastalığının gidişatını öngörmede etkili olduğu belirlenmiştir. Kronik hastalıklara bakıldığında nötrofil ve lenfosit değerlerinin Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, ülseratif kolit, KSX gibi sistemik inflamasyonla beraber seyreden hastaların değerlerinde artış olduğu saptanmıştır (105).

1.6.2 Platelet-Lenfosit Oranı (PLO) (Trombosit-Lenfosit Oranı)

Tam kan parametrelerinden biri olan trombositler çekirdeksiz hücreler ile birlikte granüler bir yapıdadır. Trombositler içerik olarak α -granüller, dens granüller ve lizozimler bulunmaktadır. Bu granüller sayesinde oluşan pıhtılaşma faktörleri, sitokinler, kemokinler, immünglobülinler ve proteazlar trombositlerin işlevlerinden sorumlu olan bileşenlerdir. Trombositlerin aktif hale gelmesi ile beraber salgılanan sitokin ve kemokin trombositlerin immün sisteme verilen yanıtta önemli görevleri bulunmaktadır. Endotel fonksiyonlarda inflamasyon alana gelen trombositler salgıladıkları kemokinlerle inflamasyon alanına lökositlerin yönlendirilmesine ve aktif hale gelmelerinde önemli katkıları bulunmaktadır (106). Yapılan çalışmalar

sonucunda saptanan belirtiler ile beraber trombositlerin pıhtılaşma dışında immün-inflamasyon sürecinde de etkili olduğu ifade edilmiştir. Plaketlerin ise içeriğinde bulunan mikrobisidal enzimler ve kemokinler sayesinde hastalık oluşmasına neden olan mikroorganizmalarla savaşmaktadır (107).

Platelet-lenfosit sayısı normal olarak tam kanda incelenen platelet sayısının, lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanan bir parametredir. Trombositlerin temel amacı vücudun iç dengesini ve pıhtılaşma mekanizması üzerinde etkisi olan bir parametre olmakla birlikte, kronik inflamasyon dönemlerinde megakaryosit serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit değerlerinde artma olmaktadır. Lenfosit değerlerinde artış olan apoptosisten dolayı azalma eğilimi göstermektedirler. Bu nedenle enfeksiyon varlığında plaket ve lenfosit değerlerinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Rutin olarak değerlendirilen plaket ve lenfosit değerlerinin ucuz bir biyo belirteç olmalarından dolayı birçok araştırmada kullanılan parametrelerdir. Ayrıca plaket ve lenfosit parametrelerinin kardiyovasküler hastalıklar, tümör olup olmadığını ve hastalıkların gidişatının öngörülmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (108).

1.6.3 Monosit-Lenfosit Oranı (MLO)

Tam kan parametrelerinden olan monositler, nötrofillere benzer şekilde fagositöz yöntemi ile inflamasyon cevapta yer alan bir parametredir. Salgıladığı sitokinler sayesinde immün sistemde etkin görevleri bulunmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları ve inflamasyon durumlarında monosit değerlerinde artış gözlemlenmiştir. Monosit ve lenfosit değerleri, sistemik inflamasyonun belirlenmesinde kullanılan yeni kuşak biyo belirteçler arasında bulunmaktadır. Bu parametrelerin hesaplanmasında mutlak monosit oranının, mutlak lenfosit oranına bölünmesi ile ortaya çıkarılan sonuçla değerlendirme yapılmaktadır (109).

Monosit ve Lenfosit oranı inflamasyon sürecinde meydana gelen sitokinler, monosit, makrofaj ve nötrofilleri uyarak oranlarının artmasına neden olmaktadır. Kemoatraktan sitokin olarak adlandırılan interlökin-8 (IL8), monosit, makrofaj ve nötrofillerin inflamasyon olan bölgeye gitmelerini, fagositöz etkisinin yardımıyla inflamasyon cevabın artırmasına yardımcı olmaktadır. Monositler inflamasyon olan her bölgede bulunmaktadırlar. Örnek verilecek olunursa desiduada artış gösteren

makrofaj aktivasyon neticesinde TNF- α salınımında artış gerçekleşir ve bu nedenle trofoblastlarda apoptosis gözlemlendiğı bildirilmektedir (110).



2.GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Çalışmanın amacı

Koroner arter hastalığı; inflamatuvar, progresif, sistemik bir hastalık olması ve çoğunlukla sinsi olarak ilerlemesi nedeni ile birçok hastada yaygın ve şiddetli bir şekilde görülmektedir. Kardiyovasküler olayların öngörülmesinde semptomların yerinin sınırlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın amacı yeni bir biyobelirteç olan sistemik immun- inflamasyon indeksin (SII: platelet sayısı $\times$ nötrofil / lenfosit oranı) kardiyak sendrom-x hastalığı ile ilişkisini ortaya koymaktır.

2.2 Çalışmanın Tasarımı ve Ölçümler

Çalışma grubuna Ekim 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında tipik anginal yakınmalar ile Fırat Üniversitesi kardiyoloji bölümü polikliniğine başvuran ve yapılan miyokard perfüzyon testi sonrası iskemi tespit edilen sonrasında koroner anjiyografi uygulanıp normal koroner arterler izlenen 80 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise benzer demografik özelliklere sahip aktif kardiyak yakınması olmayan kontrol amaçlı polikliniğe gelen yapılan kardiyovasküler stres testi negatif olarak değerlendirilen toplam 80 gönüllü kişi alındı. Kararsız angina varlığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü, koroner vazospazm, orat-ciddi düzeyde kalp kapak hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu (erkeklerde SCr > 1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL) ve karaciğer fonksiyon bozukluğu (lab ref. olarak üst sınırın iki katından fazla), ekokardiyografi ile sol ventrikülde sistolik disfonksiyon (EF <0.40), malign tümörlerin varlığı, hematolojik hastalık, kronik veya akut enfeksiyon öyküsü olan ve steroid tedavisi alan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

Hipertansiyon tanısı için, sistolik kan basıncının > 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının > 90 mm Hg olması veya antihipertansif ilaç kullanım öyküsü temel alınmıştır. Tip 2 diyabet (Diabetes mellitus) tanımı antidiyabetik ilaç kullanımı veya açlık kan şekeri ≥ 126 mg/ dl olarak belirlenmiştir. Sigara öyküsü düzenli tütün kullanımı olarak tanımlanmıştır.

2.3. Miyokard perfüzyon taraması (MPS)

Türkiye Nükleer Derneği Çalışma Grubu tarafından belirlenen standartlara göre MPS için günlük egzersiz yaklaşımı veya stres testi (dipiridamol Tc-99m MIBI

protokolü) belirlenmiştir. Bu çalışmada belirlenen kriterler izlenmiştir. Stres testi için en az 4 saat süresince 'yiyecek veya içecek tüketilmemesi' şartı belirlenmiştir. Kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker ilaçlar, kalp atımı veya kan basıncında farklılık oluşturmaması ve herhangi bir kontraendike durum oluşturmaması için 48 saat öncesinde kesilmiştir. Modifiye Bruce protokolüne göre stres/dinlenme testinde önce 8-10 mCi, sonra 22-25 mCi ile uygulama yapılmıştır. Hedeflenen kalp atış hızı $(220 - \text{yaş}) \times 0.85$ formülü ile hesaplanmıştır. Efor testi hastada baygınlık, nefes darlığı, göğüste ağrı, senkop, taşikardi veya fibrilasyon veya ST segmentinin 2 mm'den fazla yükseldiği veya deprese olduğu, ikincil veya üçüncül AV blok gelişimi veya sistolik basıncın başlangıç değerinin 10 mmHg altına düştüğü veya monitorizasyon sırasında 240 mmHg (veya 120 mmHg diyastolik) üzerinde tespiti halinde sonlandırılmıştır.

Hastada kalp atış hızı $(.85 \times \text{pik})$ ve üstüne ulaştığında ve koşu bandı için klinik olarak güçsüzlük geliştiğinde dipiridamolün (0.14 mg / kg / dak x 4 dak) ardından Tc-99m sestamibi'nin (stres dozu olarak 8-10 mCi) intravenöz uygulaması gerçekleştirilmiştir. Protokolün 30.dakikasından itibaren 22 ila 25 mCi (yaklaşık 3 x 8-10 mCi) ile uygulanmış; dinlenme evresinin sonuna, yaklaşık üç saatin sonunda, Tc 99m sestamibi uygulaması tekrarlanmıştır. Son olarak, 45-60 dakika sonunda MPS yapılmıştır.

2.4 Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi sırasında standart olarak Judkins yöntemi uygulanmış, koroner anjiyografi için femoral veya radyal kateter kullanılmış, iki farklı anjiyo protokolünü gerçekleştiren kişi tarafından test sonuçları kör olarak incelenmiştir. Kanal blokerleri adenozin, nitrogliserin veya kalsiyum uygulanmamıştır. Arteriyel spazmı saptamak ve tanı konulan hastaları dışlamak amacıyla hiperventilasyon testi yapılmıştır. İlumine daralma veya düzensizlik tespit edildiğinde koroner arterler anormal olarak kabul edilmiştir.

2.5 Laboratuvar Ölçümleri

Gece boyu aç kalan hastaların periferik damarlarından kan örnekler alınmıştır. Hematolojik sonuçları değerlendirmek için oto-analizörler kullanılmıştır. Total veya diferensiye lökosit sayıları için Abbott Cell-Dyn 3700 cihazı kullanılmıştır. Toplam ve spesifik olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliseritler ve

açlık kan şekeri seviyeleri için Abbott Architect C16000 otomatik analiz cihazı (Abbott Lab, Abbott Parkı, IL, ABD) kullanılmıştır. Friedewald denklemi, serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol konsantrasyonlarının hesaplanması için kullanılmıştır.

2.6 İstatistiksel analiz

SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı istatistiksel analiz için kullanılmıştır. Ortalama, standart sapma, oran ve frekans verileri gibi tanımlayıcı istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Kalıcı değişkenler için normal dağılımın geçerli olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak tespit edilmiştir. Parametrik ve parametrik olmayan veriler için sırasıyla Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ki kare testi ile belirli değişkenler için gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca, parametrelerin etkilerini bulmak için kurulan lojistik regresyon modeli ile Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Standart beta katsayısının hesaplanması ile %95 CI güven aralığında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

Tablo 1. Çalışma gruplarının temel özellikleri (n = 160)

Parametreler	Kontrol grubu (n = 80)	KSX'li hastalar (n = 80)	p
Yaş [yıl]	52.9 ± 9.5	54.6 ± 8.9	0,566
Vücut kitle indeksi [kg / m ²]	27.5 ± 3.3	27.3 ± 4.0	0,752
Kadın	32 (40.0%)	33 (42.0%)	0,853
Diabetes mellitus	12 (15.0%)	10 (12.5%)	0,503
Arteriyel hipertansiyon	20 (25.0%)	18 (22.5%)	0,745
Dislipidemi	20 (25.0%)	18 (36.7%)	0,745
Aile öyküsü	7 (8.75%)	10 (12.5%)	0,206
Sigara içme	12 (15.0%)	10 (12.5%)	0,745

Veriler ortalama ± standart sapma veya sayı (yüzde) olarak verilmiştir; KSX: Kardiyak sendrom X

Tablo 1, Çalışma popülasyonunun bazal klinik ve demografik özelliklerini göstermektedir. Çalışma ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus, dislipidemi ve aile öyküsü varlığına göre incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	Kontrol grubu (n = 80)	KSX'li hastalar (n = 80)	p
Glikoz [mg / dL]	118.4 ± 44.1	124.1 ± 59.7	0,490
Kreatinin [mg/dL]	0.88 ± 0.2	1.00 ± 0.4	0,266
Ürik asit [mg / dL]	6.8 ± 2.1	6.2 ± 1.7	0,580
WBC sayısı [10³/mm³]	9.8 ± 2.4	10.3 ± 2.6	0,269
Hemoglobin [g/dL]	13.4 ± 1.7	13.7 ± 1.5	0,255
Trombosit sayısı [10³/mm³]	242.4 ± 62.4	278.2 ± 56.8	0,171
Toplam kolesterol [mg / dL]	172.0 ± 79.6	180.1 ± 77.4	0,615
Trigliserid [mg/dL]	124.0 (80.0-190.0)	123.5 (78.25-161.25)	0,683
LDL-kolesterol [mg/dL]	113.1 ± 57.3	116.0 ± 58.7	0,790
HDL-kolesterol [mg/dL]	41.0 (33.5-48.0)	43.5 (35.0-49.0)	0,820
Hs-CRP [mg/L]	3.0 (1.1-4.7)	4.8 (2.6- 6.6)	0,028
NLR	1.52 (1.38-1.77)	1.82 (1.66-2.01)	0,084
LVEF [%]	60.0 ± 4.9	58.2 ± 5.1	0,442
SII	388 (309-477)	611 (542-704)	0,003

Veriler ortalama ± standart sapma, sayı (yüzde) veya medyan (çeyrekler arası aralık) olarak verilmiştir; HDL - yüksek yoğunluklu lipoprotein; yd-CRP-yüksek duyarlılık C-reaktif protein; LDL - düşük yoğunluklu lipoprotein; LVEF - sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; KSX - kardiyak sendrom X; WBC- Lökosit; SII - sistemik immün inflamasyon indeksi; NLO- Nötrofil / lenfosit oranı

Tablo 2’de çalışma gruplarının laboratuvar sonuçlarını göstermektedir. Çalışma ve kontrol gruplarındaki bireylerin yd-CRP düzeyleri arasında önemli ölçüde fark olduğu ($p=0.028$) izlendi. Hastalardan alınan örneklerde ölçülen SII düzeyleri kontrol deneklerinden anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.003$).

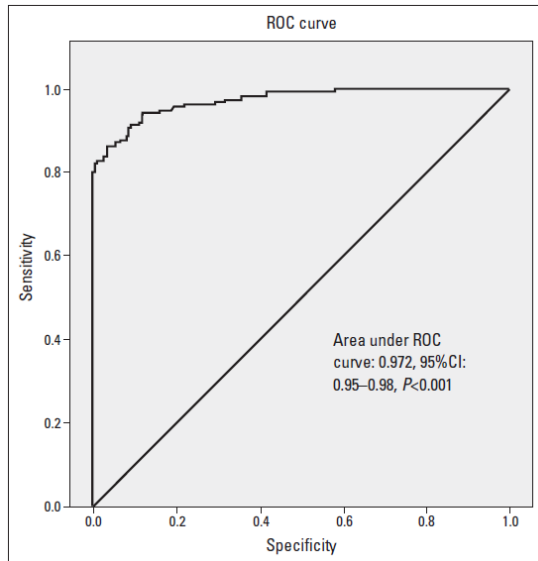
Tablo 3: Kardiyak sendrom x tanısı için öngörücüleri gösteren tek değişkenli ve çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	Tek Değişkenli veya (%95 CI)	P	Çok Değişkenli veya (%95 CI)	P
Hs-CRP	1.127 (1.008-1.261)	0,036	1.099 (0.982-1.230)	0,100
SII	0.980 (0.967-0.992)	0,002	0.982 (0.969-0.995)	0,005

GA - güven aralığı; SII - sistemik immün inflamasyon indeksi; yd-CRP - yüksek duyarlılık C-reaktif protein; OR - odds oranı

Tablo 3’te KXS hastalığının olası nedenlerini ortaya çıkarmak için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonrası yd-CRP ve SII parametreleri ile KXS arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon mevcuttu. Çoklu lineer regresyon analizini takiben yüksek SII düzeyi KXS hastalığını öngörebildi (OR=0.982; %95 GA:0.969-0.995; $p=0.005$)

Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizi temelinde araştırma popülasyonuna dahil edilen tüm deneklerde KXS varlığını tahmin etmek için başvuru sırasındaki SII eşik değeri %82 duyarlılık ve %84 özgüllük ile 582 olarak belirlendi (eğrinin altında kalan alan 0.972; %95 GA:0.95-0.98 ; $p<0.001$)(Şekil 11).



Şekil 11. KXS tanısı için SII parametresinin alıcı çalışma karakteristik (ROC) eğrisi

SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi

4. TARTIŞMA

Bu araştırmada kardiyak sendrom x tanısı alan hastalarda sistemik immün-inflamasyon index'in öngörücülüğü araştırıldı. Sistemik immün-inflamasyon indeks parametresi ile kardiyak sendrom x hastalığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu ortaya konuldu.

Kardiyak sendrom x; tipik anginal yakınma, stres testi değerlendirilmesinde miyokard iskemisi varlığı ve normal koroner anjiyografinin izlendiği klinik bir durumdur. Hastalığın etiyolojisinde yer alan pek çok etken incelenip değerlendirilse de patofizyolojisi ile ilgili net bir açıklama yapılamamıştır (111). Kardiyak sendrom x hastalığının patofizyolojisinde en fazla görülen nedenler arasında endotelial disfonksiyon ile bozulmuş mikrovasküler dolaşım bulunduğu bildirilmektedir. Literatürde yapılan birçok araştırmada endotelial disfonksiyon ve sistemik immün-inflamasyon arasında güçlü ilişkinin olduğu gözlemlenmiştir (112). Ayrıca sistemik immün-inflamasyon, endotelial sistemin koruyucu işlevinin bozulmasına neden olarak aterosklerotik olayın başlamasına neden olmakta ve bu sürecin hızlanmasında etkili olmaktadır. Kardiyak sendrom x hastalığında sistemik immün-inflamasyon parametrelerinde artış olduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Bozcali ve arkadaşlarının (2014) kardiyak sendrom x tanılı hastalarda Galektin-3 serum konsantrasyonlarını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada kardiyak sendrom-x hastalığı olan bireylerde CRP düzeyinin yükseldiği belirtilmiştir (113). Bu çalışmada sistemik immün-inflamasyon parametrelerinin kontrol grubuna göre kardiyak sendrom x grubunda olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı belirlenmiştir (Tablo 2).

WBC lökositlerin büyüklüklerinin yayılımını gösteren bir parametre olup tam kan sayımında rutin olarak değerlendirilmektedir. Vücut sistemi metabolizmasının hastalıklarla karşı karşıya kaldığını ve savunma için antikor ürettiğinin göstergesidir. WBC parametresinin yüksek olması sistemik immün cevapta değişiklikler olduğunu, enfeksiyon oluşumunu ve bağışıklık sisteminin bozukluğunu göstermektedir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı teşhisi ve tedaviye olan cevabının izlenmesinde kullanılan bir parametredir. Bu hastalık ile birlikte yine aynı şekilde etiyolojisinde endotelial disfonksiyon ve inflamasyonun rol aldığı pulmoner emboli, akut böbrek yetmezliği, pulmoner arteriyel

hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve serebro vasküler hastalıklarda da inflamatuvar parametrelerde artış olduğu bildirilmektedir (114). Literatürde yapılan son araştırmalarda koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve akut miyokard infarktüsünde de bu parametrelerde artış olduğu belirtilmiştir (114, 115).

Sistemik immün-inflamasyon indeksinin parametreleri olarak belirlenen nötrofil-lenfosit oranı (NLO), platelet-lenfosit oranı (PLO), (trombosit-lenfosit oranı) ve monosit-lenfosit oranı (MLO) gibi belirteçler ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (116,117). Bu çalışmada kardiyak sendrom-x grubunda olan bireylerin NLO, PLO ve MLO düzeyinin kontrol grubunda olan bireylerin NLO, PLO ve MLO düzeylerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark oluşmamıştır. Aterosklerozun gelişiminde etkili olduğu düşünülen inflamasyon, oksidatif stres ve nörohumoral aktivasyonun sistemik immün-inflamasyon parametrelerini etkilediği ve kardiyak sendrom x hastalığının tanı ve takibinde kullanılabilecek parametreler olabileceği düşünülmektedir.

Esenboğa ve arkadaşlarının (2022) sistemik immün inflamasyon indeks seviyelerinin (SII) izole koroner arter ektazisi, tıkalı koroner arter hastalığı ve normal koroner anatomiye sahip bireylerde karşılaştırıldığı çalışmada; yüksek SII seviyelerinin koroner ektazi ve tıkalı koroner hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (122). Ya-Ling Yang ve arkadaşlarının (2020) sistemik immün inflamasyon indeks (SII) nın koroner arter hastalığının klinik sonuçları ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; SII nın koroner girişim yapılan hastalarda major kardiyovasküler olayları tahmin etmede, geleneksel yöntemlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (123). Bu bilgileri destekleyecek şekilde bizim çalışmamızda da SII nın; etyolojisinde inflamasyonun etkin olduğu KSX hastalığını öngörebilen bir parametre olduğu gösterilmiştir. KSX varlığını tahmin etmek için başvuru sırasındaki SII eşik değeri %82 duyarlılık ve %84 özgüllük ile 582 olarak belirlendi (eğrinin altında kalan alan 0.972; %95 GA:0.95-0.98 ;p<0.001).

Sonuç olarak;

Çalışmamız gözlemlerimiz neticesinde, etiyolojisinde ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotel hasarı ve inflamasyonun sorumlu tutulduğu KSX ile sistemik immün-inflamasyon indeksinin ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Tam kan sayımından elde edilen verilerle basitçe hesaplanabilen ve ek maliyet

gerektirmeyen sistemik immun-inflamasyon indeks (SII) parametrelerinin KSX hastalığının öngörülmesine katkı sağlayabileceği ortaya konulmuştur. Fakat bu alanda gelecekte daha geniş popülasyonlu ve ileriye dönük araştırmalar ile bu ilişkinin doğrulanması gerekmektedir.



5. KAYNAKLAR

1. Kaptoge, S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, Di Angelantonio E. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. The Lancet Global Health 2019; 7(10): 1332-1345.
2. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Erişim Tarihi: 24.11.2021.
3. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors From NCD Risk Factor Collaboration. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes 2019; 12(6): 5-7.
4. Kasapoğlu ES, En N. Koroner Arter Hastaları İçin Bir Rehber. Journal of Cardiovascular Nursing, 2017; 8(15):1-7.
5. Kumrular M, Elitok A. İskemik Efor Testi Bulguları Nedeniyle Koroner Anjiyografi Yapılmış Ve Tıkayıcı Koroner Arter Hastalığı Saptanmamış Hastalarda Tonometrik Yöntemlerle Ölçülen Aortik Sertlik Parametrelerinin Efor Testi Normal Olan Hastalarla Karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı İstanbul, 2018, 8-15.
6. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. The Am J Medicine 1973; 54(6) 735-742.
7. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. New England Journal of Medicine 1967; 276(19):1063-1066.
8. Kemp HG. Syndrome X revisited. IACC 1991; 17(2): 507-508.
9. Cetin, M. S., Ozcan Cetin, E. H., Erdol, M. A., Aras, D., Ozcan Celebi, O., Temizhan, A., & Aydogdu, S.. P1755Increased myocardial energy expenditure

in cardiac syndrome X: more work more pain. *European Heart Journal* 2017; 3: 1-12.

10. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska M. M, Socha M, Liczner G, Wiciński M. Intermittent fasting in cardiovascular disorders-an overview. *Nutrients* 2019;11(3): 673.
11. Efe SC, Demirci K, Ozturk S, Gurbuz A S, Poci N, Kilicgedik A, Kirma C. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz* 2018; 43(4) 359-363.
12. Bahadır SS, Özhan S. Normal Koroner Arterli Hastalarda Göğüs Ağrısı (Kardiyak Sendrom X ve Varyant Angina) *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2007; 3(15): 44-49.
13. Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology* 2021; 72(6) 575-581.
14. Yılmaz M, Müderrisoğlu H. Kardiyak Sendrom X'li Hastalarda Spatial QRS-T Açısının Değerlendirilmesi. *GMJ* 2019; 30 52-54.
15. Jia Q, Shi S, Yuan G, Shi J, Shi S, Wei Y, Hu Y. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2020; 99(37),:22-67.
16. Çetin MS, Çetin EHÖ, Canpolat U, Erdöl MA, Aydın S, Çelebi ÖÖ, Aydoğdu S. Kardiyak sendrom X'li hastalarda artmış miyokart enerji tüketimi: Çok iş çok ağrı. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018; 46(6): 446-454.
17. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *The American J Med* 1973; 54(6) 735-742.
18. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, Shufelt CL. Age at Menarche and Risk of Cardiovascular Disease Outcomes:

Findings From the National Heart Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Am Heart Assoc 2019; 8(12): 12-46.

19. Mahfouz RA, Goda M, Galal I, Ghareb MS. Association of morning blood pressure surge with carotid intima-media thickness and cardiac dysfunction in patients with cardiac syndrome-X. Blood Pressure 2018; 27(5): 297-303.
20. Özer YG, Önal B, Özen D, Kandaz C, Demir B. Kardiyak Sendrom X Hastalarında İnterlökin-17 Serum Seviyesi ve IL-17 Geni-152g/A Polimorfizminin Araştırılması. J Acad Res Med 2018; 8(3):78-89.
21. Çetin MS, Çetin EHÖ, Canpolat U, Erdöl MA, Aydın S, Çelebi ÖÖ, Aydoğdu S. Kardiyak sendrom X'li hastalarda artmış miyokart enerji tüketimi: Çok iş çok ağrı. Turk Kardiyol Dern Ars 2018; 46(6) 446-454.
22. Jarczewski J, Jarczewska A, Boryczko A, Poniatowski A, Furgała A, Surdacki A, Gil K. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview epidemiology pathophysiology to treatment recommendations-a minireview. Folia Medica Cracoviensia 2021;61.3:195-114.
23. Agrawal S, Mehta PK, Merz CNB. Cardiac syndrome X: update 2014. Cardiol Clin 2014; 32(3): 463-478.
24. Akgün O. Kardiyak sendrom-X'li hastalarda aort elastikiyeti ve epikardiyal yağ doku kalınlığının değerlendirilmesi. Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2017; 15-45.
25. Vermeltfoort IAC, Raijmakers PGHM, Riphagen II, Odekerken DAM, Kuijper AFM, Zwijnenburg A, Teule GJJ Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. Clin Res Cardiol 2010; 99 (8): 475-481.
26. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. Med Novel Techno Devices 2019; 4: 25-65.
27. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology diagnostic advances and therapeutic need. Heart 2018; 104(4): 284-292.

28. Piegza M, Wierzba D, Piegza J. Cardiac syndrome X-the present knowledge. *Psychiatria Polska* 2021; 55(2): 363-375.
29. Ouellette ML, Löffler A. I, Beller GA, Workman VK, Holland E, Bourque JM. . Clinical characteristics sex differences and outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries non-obstructive or obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(10): 007965.
30. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. *Med Novel Techno Devices* 2019; 4: 10-25.
31. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula J. M, Muka T, Gebhard C. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *European Heart J* 2020; 41(13): 1328-1336.
32. Elhakeem RF, Lutfi MF, Ali ABM, Sukkar M. Y. Chest Pain Characteristics in Cardiac Syndrome X Compared to Coronary Artery Disease. Open access Macedonian Journal Of Medical Sciences 2019; 7(14): 22-82.
33. Tok D, Yıldırım A, Müderrisoğlu H. Kardiyak Sendrom X. *Türkiye Tıp Dergisi*, 2013; 10(4): 185-192.
34. Jarczewski J, Jarczewska A, Boryczko A, Poniatowski A, Furgała A, Surdacki A, Gil K. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview epidemiology pathophysiology to treatment recommendations-a minireview. *Folia medica Cracoviensia* 2021; 61(3): 95-114.
35. Aciksari G, Demir B, Uygun T, Gedikbasi A, Kutlu O, Atici A, Kul S. Serum prolidase activity in patients with cardiac syndrome X. *Northern Clinics of* 2020; 7(5): 471-486.
36. Makarović Z, Makarović S, Bilić-Ćurčić I, Mihaljević I, Mlinarević D. Nonobstructive coronary artery disease—Clinical relevance diagnosis management and proposal of new pathophysiological classification. *Acta Clinica Croatica* 2018; 57(3): 528-540.

37. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovas Res* 2020; 116(4): 741-755.
38. Efe SC, Demirci K, Ozturk S, Gurbuz AS, Poci N, Kilicgedik A, Kirma C. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz* 2018; 43(4): 359-363.
39. Lanza GA, De Vita A, Kaski JC. 'Primary' microvascular angina: clinical characteristics pathogenesis and management. *Interventional Cardiology Review* 2018; 13(3): 108-129.
40. Long M, Huang Z, Zhuang, Huang Z, Guo Y, Liao X, Luo C. Association of inflammation and endothelial dysfunction with coronary microvascular resistance in patients with cardiac syndrome X. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2017; 109 397-403.
41. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici P G. Reappraisal of ischemic heart disease: fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation* 2018; 138(14): 1463-1480.
42. Özde C, Aktüre G, Aytekin S, Sayin AE, Ay EK, Coçkun G, Kayapinar O. Assessment of the relationship between coronary flow rates and myocardial perfusion abnormality in patients with nonobstructive coronary artery disease: an observational study in cardiac syndrome X and coronary slow flow. *Nuclear Medicine Communications* 2019; 40(11):1122-1129.
43. Luo C, Long M, Hu, Huang Z, Hu C, Gao, Du Z. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2014; 7(1): 43-48.
44. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology diagnostic advances and therapeutic need. *Heart* 2018; 104(4): 284-292.

45. Şen N, Taviş Y, Hızal F, Turfan M, Poyraz F, Boyacı B, Çengel A. Kardiyak sendrom X'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonları: Doku Doppler çalışması. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2009; 9(6):1-12.
46. Elsayed EAK, Mahfouz RAS, Mahmoud KM, Mostafa TM. Correlation of the coronary flow reserve the angiographic TIMI flow and the contractile reserve in patients with cardiac syndrome x. *Zagazig University Med J* 2021; 27(5): 924-931.
47. Gould KL, Johnson NP. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(21): 2642-2662.
48. Jarczewski J, Jarczewska A, Boryczko A, Poniatowski A, Furgała A, Surdacki A, & Gil K. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview epidemiology pathophysiology to treatment recommendations-a minireview. *Folia Med Cracoviensia* 2021; 61(3) 95-114.
49. Lim T K, Noman A, Choy AMJ, Khan F, Struthers AD, Lang CC. The APEX trial: Effects of allopurinol on exercise capacity coronary and peripheral endothelial function and natriuretic peptides in patients with cardiac syndrome X. *Cardiovascular Therapeutics* 2018; 36(1): 121-141.
50. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, Metra M. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases European Association of Cardiovascular Imaging and Heart Failure Association. *European journal of heart failure* 2019; 21(4): 402-424.
51. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85(3): 883-892.

52. Sueda S, Sakaue T. Intracoronary ergonovine testing among 505 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease. *Heart and Vessels* 2022; 1-11.
53. Vallabhajosyula S, Dunlay S. M, Murphree D. H, Barsness G. W, Sandhu G. S, Lerman A, & Prasad A. Cardiogenic shock in takotsubo cardiomyopathy versus acute myocardial infarction: an 8-year national perspective on clinical characteristics management and outcomes. *JACC: Heart Failure* 2019; 7(6) 469-476.
54. Smit M, Coetzee AR, Lochner A. The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction. *J Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 2020; 34(9): 2501-2512.
55. Özde C, Aktüre G, Aytekin S, Sayin AE, Ay EK, Coçkun G, Kayapinar O. Assessment of the relationship between coronary flow rates and myocardial perfusion abnormality in patients with nonobstructive coronary artery disease: an observational study in cardiac syndrome X and coronary slow flow. *Nuclear Med Commun* 2019; 40(11) 1122-1129.
56. Fatahian A. Nebivolol for improving endothelial dysfunction in cardiac syndrome-x; Is it ready for clinical use? *ARYA Atherosclerosis* 2019; 15(6) 292-293.
57. Ghaffari F, Rasmi Y, Mohammadzad MHS, Seyedi S, Shirpoor A, Roshani-Asl E, Saboory E. Increased circulating platelet and endothelial-derived microparticles in patients with cardiac syndrome X. *ARYA atherosclerosis* 2021; 17(1): 1-5.
58. Rasmi Y, Majidinia M, Khosravifar F, Kheradmand F. A Brief History of Cardiac Syndrome X: A Biochemical View. *Journal Tehran University Heart Center* 2017; 12(1) 46-89.
59. Saadat M, Masoudkabir F, Afarideh M, Ghodsi S, Vasheghani-Farahani A. Discrimination between Obstructive Coronary Artery Disease and Cardiac

Syndrome X in women with typical angina and positive exercise test; utility of cardiovascular risk calculators. *Medicina* 2019; 55(1):12-42.

60. Rahman H, Demir O. M, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills M. T, Perera D. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction. *Journal American College Cardiol* 2020; 75(20): 2538-2549.
61. Zhang YM, Wang J. Therapeutic efficacy observation on auricular point sticking therapy for cardiac syndrome X in women. *Journal of Acupuncture and Tuina Sci* 2020; 18(3) 203-206.
62. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of sex differences* 2017; 8 (1): 1-16.
63. Long M, Huang Z, Zhuang, X Huang Z, Guo Y, Liao X, Luo C. Association of inflammation and endothelial dysfunction with coronary microvascular resistance in patients with cardiac syndrome X. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 2017; 109; 397-403.
64. Tousoulis D, Daves GJ, Asimakopoulos G, Homaei H, Zouridakis E, Ahmed N, Kaski JC. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clinical Cardiology* 2001; 24 (4); 301-304.
65. Hamad MNM. Blood Group Type Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and Angiotensin-2 Im-pact on COVID. 19 Outcomes. *EC Endocrinology and Metabolic Research* 2020; 5 (11): 48-55.
66. Özcan N, Özet A. Sendrom X. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1991; 19 (3): 236-240.

67. Kalçık M, Bayam E, Güner A, Yesin M, Yetim M, Doğan T, Karavelioğlu Y. Increased Ventricular Activation Time İn Patients With The Diagnosis Of Cardiac Syndrome X. Koşuyolu Heart Journal 2019; 22 (3):145-151.
68. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology 2019; 74 (1): 104-132.
69. Lamendola P, Lanza G. A, Spinelli A, Sgueglia G. A, Di Monaco A, Barone L, Crea F. . Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. International journal of cardiology 2010; 140 (2): 197-199.
70. Lanza G. A, Morrone D, Pizzi C, Tritto I, Bergamaschi L, De Vita A, Crea F. Diagnostic approach for coronary microvascular dysfunction in patients with chest pain and no obstructive coronary artery disease. Trends in Cardiovascular Medicine, 2021; 38 (6): 1050-1738.
71. Bechsgaard D. F, Hove J. D, Suhrs H. E, Bové K. B, Shahriari P, Gustafsson I, Prescott E. Women with coronary microvascular dysfunction and no obstructive coronary artery disease have reduced exercise capacity. Int J Cardiol 2019; 293: 1-9.
72. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. Int Jof Cardiol 2010; 142 (2): 113-119.
73. Aritürk Z, Abakay A, Tekbaş E, Habib Ç, Kırbaş G, Sait A. & Yazici M. Sendrom X fizyopatolojisiinde uyku-apne sendromunun rolü. Dicle Tıp Dergisi 2010; 37 (4) 358-362.
74. Lim TK, Noman A, Choy A, Khan F, Struthers AD, Lang CC. The APEX trial: Effects of allopurinol on exercise capacity coronary and peripheral endothelial

function and natriuretic peptides in patients with cardiac syndrome X. *Cardiovascular Therapeutics* 2018; 36 (1): 123-131.

75. Elhakeem RF, Lutfi MF, Ali ABM, Sukkar MY. Chest Pain Characteristics in Cardiac Syndrome X Compared to Coronary Artery Disease. *Open Access Macedonian Journal Med Sci* 2019; 7 (14): 22-82.
76. Oylumlu M, Oylumlu M, Yuksel M, Dogan A, Cakici M, Ozgeyik M, Amasyali B. The usefulness of plateletcrit to predict cardiac syndrome X in patients with normal coronary angiogram. *Advances in Interventional Cardiology* 2015; 11 (3): 197-236.
77. Li H, Ge J. Cardiovascular diseases in China: current status and future perspectives. *IJC Heart & Vasculature* 2015; 6: 25-31.
78. Hunter MS. Cardiac syndrome X: a reassuring diagnosis? *Menopause* 2009; 16 (1): 13-14.
79. Vasheghani-Farahani A, Nouri N, Seifirad S, Fathollahi M. S, Hakki E, Alidoosti M, Poorhosseini H. Comparison of cardiovascular risk factors and biochemical profile in patients with cardiac syndrome X and obstructive coronary artery disease: A propensity score-matched study. *ARYA Atherosclerosis* 2013; 9 (5): 269-286.
80. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2012; 22 (6): 161-168.
81. Webb CM, Collins P. Medical management of anginal symptoms in women with stable angina pectoris: A systematic review of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2021; 341: 1-8.
82. Gillen C, Goyal A. Stable Angina. *StatPearls [Internet]*. 2020; 95-100.
83. Meeder JG, Hartzema-Meijer MJ, Jansen TP, Konst RE, Damman P, Elias-Smale SE. Outpatient Management of Patients With Angina With No

Obstructive Coronary Arteries: How to Come to a Proper Diagnosis and Therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8: 71-79.

84. Fumagalli C, De Gregorio MG, Zampieri M, Fedele E, Tomberli A, Chiriatti C, Olivotto I. Targeted medical therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Current cardiology reports* 2020; 22 (2): 1-13.
85. Golino M, Spera FR, Manfredonia L, De Vita A, Di Franco A, Lamendola P, Crea F. Microvascular ischemia in patients with successful percutaneous coronary intervention: effects of ranolazine and isosorbide-5-mononitrate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (19): 6545-6550.
86. Alrifai A, Kabach M, Nieves J, Pino J, Chait R. Microvascular coronary artery disease. *US Cardiol Rev* 2018; 12 (1): 41-45.
87. Turgeon RD, Pearson GJ, Graham MM. Pharmacologic treatment of patients with myocardial ischemia with no obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018; 121 (7): 888-895.
88. Rouhana S, Virsolvy A, Fares N, Richard S, Thireau J. Ranolazine: An Old Drug with Emerging Potential; Lessons from Pre-Clinical and Clinical Investigations for Possible Repositioning. *Pharmaceuticals* 2022; 15 (1): 31-51.
89. Berliner D, Maier LS, Wollenberg U, Limberg R, Schmitto JD, Westermann D, Bauersachs J. Clinical care for patients with recurrent myocardial ischemia in Germany-the VOICES trial. *J Thoracic Dis* 2018; 10 (15): 1777-1791.
90. Wakahashi K, Katayama Y. Bone: a key aspect to understand phenomena in clinical hematology. *J Bone Mineral Metab* 2020; 38 (2):145-150.
91. Dadzie EK, Ephraim RK, Afrifa J, Quaicoe R, Bediako BS, Duku BI, Dadzie I. Persistent exposure to wood smoke is associated with variations in biochemical and hematological indices among regular wood burners in the Cape Coast metropolis Ghana. *Scientific African* 2019; 4: 2-8.

92. Pirisinu M, Pham TC, Zhang DX Hong TN, Nguyen LT, Le MT. Extracellular vesicles as natural therapeutic agents and innate drug delivery systems for cancer treatment: Recent advances current obstacles and challenges for clinical translation. In Seminars in Cancer Biology. Academic Press. 2020; 19 (2): 1044-1052.
93. Orhun G, Ali A, Alay G, Tuna V, Çeliksoy E, Esen F. Yoğun Bakım Ünitesine Girişte Enflamasyon Biyobelirteçlerinin Düzeyi ile Sepsis Hastalarında Akut Beyin Disfonksiyonunun Süresi Arasındaki İlişki. Turkish Journal of Intensive Care 2019; 17 (3): 138-145.
94. Özen ME, Örum MH, Yılmaz MB, Kalenderoğlu A. İnflamatuvar biyobelirteçler açısından bipolar bozukluk Tip 1 tanılı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2019; 5 (1): 1352-1360.
95. Fırat YE, Neyal AM, Karadeniz PG. Multipl Skleroz Atağı ile Hematolojik İnflamatuvar Parametreler Arasındaki İlişki: Retrospektif Çalışma. Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi 2021; 41 (4): 431-437.
96. Çetinkaya G. Maternal Tam Kan Parametreleri ve Sistemik İnflamatuvar İndeksin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışı Öngörmede Önemi Doktora Tezi Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara, 2021;7-25
97. Guler EM, Yigit M, Ozer OF, Bozali K, Yiğit E, Selek Ş, Kocyigit A. Akut Pankreatitte Oksidatif Stres ve Enflamasyon Biyobelirteçleri. Kocaeli Tıp Dergisi 2021; 10 (2): 187-193.
98. Kalaycı H. Koroner arter hastalığında lcat gen polimorfizmi ve ilişkili inflamasyon biyobelirteçleri/Lcat gene polymorphism and related inflammatory biomarkers in coronary artery disease. Doktora Tezi Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015; 6-18.

- 99.** Bilgiç Z, Kayaaslan B. HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2021; 74 (1):10-16.
- 100.** Genç A, Kalelioğlu T, Karamustafalıoğlu N. İkiüçlü Bozukluk Manik Dönemde Periferik Biyobelirteçler. J Mood Dis 2017; 7(2): 136-148.
- 101.** Sun Y, Li W, Li AJ, Su H, Yue J, Yu J. Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative HER2-positive breast cancer patients. Cancer Management Res 2019; 11: 3153-3162.
- 102.** Ustundag Y, Huysal K, Gecgel SK, Unal D. Relationship between C-reactive protein systemic immune-inflammation index and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. Int J Med Biochem 2018; 1 (1): 24-28.
- 103.** Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, Kozasa K, Kuroda H, Sasano T, Kimura T. Comparison of clinical utility between neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a single institutional experience and a literature review. International journal of clinical oncology 2018; 23 (1): 104-113.
- 104.** Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. British Journal Cancer 2012; 107 (4): 695-699.
- 105.** Du J, Liu J, Zhang X, Chen X, Yu R, Gu D, Liu S. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with laryngeal cancer. Oncology Letters 2018; 15 (2):1664-1672.
- 106.** Nam GS, Park HJ, Nam KS. The antithrombotic effect of caffeic acid is associated with a cAMP-dependent pathway and clot retraction in human platelets. Thrombosis Research 2020; 195: 87-94.

- 107.** McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfusion Medicine Reviews* 2015; 29 (2): 110-119.
- 108.** Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2016; 36: 94-99.
- 109.** Ke C, Zhang J, Chen B, Xiong M, Xu A. The Preoperative Lymphocyte to Monocyte Ratio Predicts Clinical Outcome In Resected Patients With T2-4N0-3M0 Siewert Type II/III Adenocarcinoma Of The Esophagogastric Junction. 2021; 3 (18): 1-14.
- 110.** Kubota K, Shimizu A, Notake T, Masuo H, Hosoda K, Yasukawa K, Soejima Y. Preoperative Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Long-Term Outcome for Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2022; 29 (2): 1437-1448.
- 111.** Raju N. C, Yi Q, Nidorf M, Fagel N. D, Hiralal R, & Eikelboom J. W. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thrombosis Thrombolysis* 2012; 33 (1): 88-94.
- 112.** Sah SK, Khatiwada S, Pandey S, Kc R, Das BKL, Baral N, Lamsal M. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus* 2016; 5 (1): 1-8.
- 113.** Bozcali E, Polat V, Aciksari G, Opan S, Bayrak İH, Paker N, Karakaya O. Serum concentrations of galectin-3 in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis* 2014; 237 (1): 259-263.
- 114.** Yaşar E, Bayramoğlu A. Systemic Immune-Inflammation Index as a Predictor of Microvascular Dysfunction in Patients With Cardiac Syndrome X. *Angiology* 2022; 0 (0): 1-7.

115. Dettori P, Paliogiannis P, Pascale RM, Zinellu A, Mangoni AA, Pintus G. Blood cell count indexes of systemic inflammation in carotid artery disease: Current evidence and future perspectives. *Current Pharmaceutical Design* 2021; 27 (18): 2170-2179.
116. Vayá A, Sarnago A, Fuster O, Alis R, Romagnoli M. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population. *Clin Hemorheol Microcirculation* 2015; 59 (4): 379-385.
117. Wu XB, Hou SL, Liu H. Systemic immune inflammation index ratio of lymphocytes to monocytes lactate dehydrogenase and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients. *World Journal of Clinical Cases* 2021; 9 (32): 98-116.