

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KARDİYAK SENDROM X HASTALARINDA MTHFR
C677T GEN MUTASYONUNUN BELİRLENMESİ**

CEMRE KANDAZ

**DANIŞMAN
PROF. DR. SİBEL ÖZYAZGAN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Programında Cemre KANDAZ tarafından hazırlanan Kardiyak Sendrom X Hastalarında MTHFR C677T Gen Mutasyonunun Belirlenmesi başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

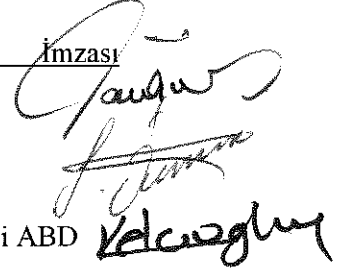
06 / 11 / 2015

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)

1. Prof. Dr. A. Gökhan AKKAN İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji ABD
2. Prof. Dr. Sibel ÖZYAZGAN İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji ABD
3. Doç. Dr. H. Kübra ELÇİOĞLU Marmara Üniversitesi Eczacılık Fak. Farmakoloji ABD
- 4.
- 5.

İmzası



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Cemre Kandaz



İTHAF

Babam Mehmet Kandaz'a ithafen

TEŞEKKÜR

Yanımda çalışmaktan gurur duyduğum, beni her daim yeniliğe, doğruya, çalışkan ve üretken olmaya yönlendiren, bu zorlu süreçte motivasyon duygumu hep üst seviyede tutabilmemi sağlayan Danışmanım Sayın Prof. Dr. Sibel Özyazgan'a,

Yüksek Lisans eğitimime başlama aşamasında bana desteğiyle yol gösteren, engin bilgisi ve deneyimlerinden yararlanırken gurur duyduğum, mesleğine ve hayata bakış açısı ve yaklaşımıyla bizlere örnek olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gökhan Akkan'a,

Eğitimime ve gelişimime katkıları bulunan Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa Aydın Barlas'a, Prof. Dr. Zeliha Yazıcı'ya, Prof. Dr. Dündar Okan Yıllar'a ve Prof. Dr. Öner Süzer'e,

Bilimsel katkılarıyla, disiplinli ve yenilikçi çalışmalarıyla bana örnek olan Mol. Biy. Burak Önal'a

Yüksek Lisans eğitimim boyunca hekim kimliği ile bana Tıbbi Farmakoloji disiplinini daha iyi öğrenmem için her zaman destek ve örnek olan Uzm. Dr. Bülent Demir'e,

Bana her daim güç veren, mutluluğumu paylaşıp her zor anımda yanımda olan sevgili annem Nilgün Kandaz ve abim Ali Kandaz'a

Lisans ve Yüksek Lisans eğitim hayatımın her aşamasında sonsuz desteğiyle hep yanımda olan, tıbbi bilgileriyle bana yardımcı olan Dr. Yusufcan Koşansu'ya teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 49484

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kardiyak Sendrom X.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	5
2.1.2. Tanı.....	6
2.1.3. Ayırıcı Tanı	7
2.1.4. KSX’te Tedavi Yaklaşımları.....	8
2.1.4.1. Anti-iskemik Farmakolojik Tedaviler	8
2.1.4.2. Analjezik Farmakolojik Tedaviler	11
2.1.4.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	11
2.1.5. Patofizyoloji	12
2.1.6. Mikrovasküler Disfonksiyon ve Endotel Disfonksiyon	12
2.1.7. İnflamasyon	14
2.1.8. Östrojen Eksikliği	14
2.1.9. Artmış Ağrı Sensitivitesi.....	15
2.1.10. İnsülin Direnci	16
2.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR).....	16
2.2.1. MTHFR Enzimi, Yapısı ve Fonksiyonları	16
2.2.1.1. Homosistein Metabolizması	17
2.2.2. MTHFR Geni, Yapısı ve Özellikleri	18

2.2.3. MTHFR Gen Mutasyonları.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.2. DNA İzolasyonu.....	21
3.3. DNA Saflığı ve Miktarının Tayin Edilmesi.....	21
3.4. Gerçek Zamanlı PZR Yöntemi.....	21
3.5. İstatistiksel Yöntem	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA.....	33
KAYNAKLAR.....	37
ETİK KURUL KARARI.....	44
ÖZGEÇMİŞ	45

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: MTHFR Gen Mutasyonlarının Karakteristikleri.....	20
Tablo 2: Gerçek Zamanlı PZR Bileşenleri Tablosu.....	22
Tablo 3: VIC/FAM Boyalarının C ve T Allelleri Olarak Tanımlanması.....	22
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunda BMI Karşılaştırması.....	23
Tablo 5: Hasta ve Kontrol Bireylere Ait Demografik Veriler	24
Tablo 6: Hasta ve Kontrol Bireylere Ait Demografik Veriler	27
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Bireylerde Genotip Dağılımı Tablosu	29
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Bireylerde Allel Dağılımı Tablosu.....	30
Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarında Kadın ve Erkekler Bireylerde Genotip Dağılımı Tablosu.....	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: KSX’te göğüs ağrısı etiyojisinin şematik olarak gösterilmesi.....	4
Şekil 2: Kadınlarda mikrovasküler anjina modeli	15
Şekil 3: MTHFR enziminin homosistein metabolizmasındaki rolünün şematik gösterimi	17
Şekil 4: Açlık Kan Şekeri Box-Plot Analizi Grafiği.....	24
Şekil 5: Alanin Aminotransferaz Box-Plot Analizi Grafiği.....	25
Şekil 6: Gama Glutamil Transferaz Box-Plot Analizi Grafiği.....	25
Şekil 7: Üre Box-Plot Analizi Grafiği	26
Şekil 8: Diabetes Mellitus Dağılım Grafiği.....	27
Şekil 9: Hipertansiyon Dağılım Grafiği.....	28
Şekil 10: ARB/ACE İnhibitörü Kullanım Dağılım Grafiği	28
Şekil 11: Aile Öyküsü Varlığı Grafiği.....	29
Şekil 12: Genotip Dağılım Grafiği.....	30
Şekil 13: Hasta Grubunda Genotip Dağılım Grafiği.....	31
Şekil 14: Kontrol Grubunda Genotip Dağılım Grafiği.....	32

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADMA: Asimetrik Dimetilarjinin
ALT: Alanin Aminotransferaz
AÖ: Aile Öyküsü
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AST: Aspartat Aminotransferaz
ARB/ACE: Anjiotensin Reseptör Blokörü/ACE
BHMT: Betain Homosistein Metil Transferaz
BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
cGMP: Siklik Guanozin Mono Fosfat
cDNA: RNA'dan sentezlenen kopya DNA
CRP: C-reaktif Protein
DM: Diabetes Mellitus
DNA: Deoksiribonükleik Asit
EKG: Elektrokardiyografi
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
ET-1: Endotelin-1
GGT: Gama-glutamil Transferaz
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGB: Hemoglobin
hsCRP: Yüksek Duyarlılıklı C-reaktif Protein
HT: Hipertansiyon
ICAM-1: Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
K₃-EDTA: Potasyum-3 Etilendiamin Tetraasetik Asit
KMP: Kardiyomiyopati
KSX: Kardiyak Sendrom X
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MR: Magnetik Rezonans

MTHFR: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi
NCBI: National Center for Biotechnology Information
NO: Nitrik Oksit
OD: Optik Dansite
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PLT: Trombosit Sayısı
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TG: Trigliserid
THF: Tetrahidrofolat
VTE: Venöz Tromboemboli
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

ÖZET

Kandaz C. Kardiyak Sendrom X Hastalarında MTHFR C677T Gen Mutasyonunun Belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji AD. Yüksek Lisans. İstanbul. 2015.

Kardiyak Sendrom X (KSX) terimi, göğüs ağrısı olan, stres testi pozitif olan ve anjiyografide normal epikardiyal koroner arterleri olan hastaları tanımlar. Sendromun etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber, patofizyolojisinin bozulmuş koroner akım ile sonuçlanan endotel disfonksiyon ile ilişkili olabileceği ile ilgili yaygın bir görüş birliği bulunmaktadır. KSX'in patogenezinde ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. KSX'teki mikrovasküler disfonksiyon, tüm hastalarda aynı olması beklenmeyen, birden çok mekanizmaya bağlı olabilir. Endotel disfonksiyonu hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi ile ilişkilidir ve aynı zamanda yüksek homosistein seviyesi ile de ilişkili bulunmuştur. Homosistein artışının, vazodilatör maddelerin üretimini ve düz kaslardaki biyokullanımlarını azaltıcı şekilde etkileyerek endotel fonksiyonlarını bozabildiği öne sürülmüştür. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar. MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimde inaktivasyon oluşturarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosistinüri oluşmasına neden olur. Bu çalışmada, KSX'in patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen endotel disfonksiyonunun MTHFR genindeki C677T mutasyonu ile olan ilişkisinin genetik temeller ile açıklanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda KSX tanısı konulmuş 176 hasta ile benzer yaş ve klinik özellikler gösteren 196 asemptomatik sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu MTHFR geni C677T bölge mutasyonu açısından karşılaştırıldı. Sonuç olarak hasta ve kontrol grupları arasında mutasyon açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu da KSX'te homosistein metabolizmasının endotel disfonksiyon ve dolayısıyla mikrovasküler dolaşıma etkisinin doğrudan olmayacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Kardiyak Sendrom X, Polimorfizm, Mutasyon, MTHFR, C677T

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 49484

ABSTRACT

Kandaz C. Determination of the Mutation of the MTHFR C677T in Cardiac Syndrome X Patients . İstanbul University, Institute of Health Science, Medical Pharmacology Department MSc Thesis. İstanbul. 2015.

Cardiac Syndrome X (CSX) refers to patients with chest pain, positive stress test, and normal epicardial coronary arteries by angiography. The etiology of CSX is uncertain but there is an emerging consensus that the pathophysiology is related to endothelial cell dysfunction, resulting in impaired coronary flow reserve. Microvascular dysfunction is mainly responsible for the pathogenesis of CSX. Microvascular dysfunction in CSX may be due to several mechanisms which can vary in all patients. Endothelial dysfunction is associated with hypertension, diabetes, smoking and hypercholesterolemia, and was also found to be associated with elevated levels of homocysteine. It has been suggested that the increase of homocysteine may impair endothelial function by affecting the production of vasodilator substances and so reducing the bio-use in smooth muscle tissues. Methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR) enzyme is responsible for remethylation cycle of homocysteine. Some mutations in MTHFR gene causes enzyme inactivation and this leads to hyperhomocysteinemia and homocystinuria which are potential risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases.

In our study we aim to explain relation between MTHFR gene C677T mutation and CSX through genetic basis. In according to this we compare 176 consecutive patients diagnosed as CSX with a control group made of 196 consecutive asymptomatic patients with similar age and clinical features regarding MTHFR gene C677T region mutation. Eventually, homocystein metabolism has no direct effect on endothelial dysfunction hence microvascular circulation since there was no significant difference between case and control group.

Key Words: Cardiac Syndrome X, Polymorphism, Mutation, MTHFR, C677T

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 49484

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak Sendrom X (KSX) terimi, göğüs ağrısı olan, stres testi pozitif olan ve anjiyografide normal epikardiyal koroner arterleri olan hastaları tanımlar [1, 2]. Günümüzde KSX; tipik iskemik göğüs ağrısı, egzersiz stres testinde iskemik elektrokardiyografik değişiklikler görülen ve anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır [3]. Sendromun etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber, patofizyolojisinin bozulmuş koroner akım ile sonuçlanan endotel disfonksiyon ile ilişkili olabileceği ile ilgili yaygın bir görüş birliği bulunmaktadır [4].

KSX hastalarında, anormal kardiyak ağrı duyarlılığı da gözlenebilmektedir. Çeşitli araştırmalarda normal koroner arterlere sahip anjinal hastalarda göğüs ağrısı algısında artış olduğu gösterilmiştir. Algılanan bu ağrının genel bir ağrı mı yoksa kardiyak bir sorundan köken alan bir ağrı mı olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. KSX'teki mikrovasküler disfonksiyon, tüm hastalarda aynı olması beklenmeyen, birden çok mekanizmaya bağlı olabilir [7].

Endotel disfonksiyonu; hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı ve hiperkolesterolemi ile ilişkilidir ve bunların yanı sıra yüksek homosistein seviyesi ile de ilişkili bulunmuştur [8]. Metiyonin yüklemesi yapılmış sağlıklı insanlarda yüksek homosistein seviyesi, endotel disfonksiyonunu artırıcı etki göstermiştir [9]. Homosistein artışının, vazodilatör maddelerin üretimini ve düz kaslardaki biyo-kullanımlarını azaltıcı şekilde etkileyerek endotel fonksiyonları bozabildiği öne sürülmüştür [10].

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) (EC 1.5.1.20), folat metabolizmasında görev alan önemli bir enzimdir. Kromozom 1p36.3'te lokalize insan MTHFR geni, 656 amino asitten oluşan MTHFR enzimini kodlar [11]. Bu genin N-terminal ucunun yapısı tamamen açıklanamamıştır. MTHFR geninin promotor bölgesi, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için belirli konsensus dizilerine sahipken, TATA kutusu içermez. Bu gen bölgesinde alternatif kaynaşma olayları meydana gelmekte ve bunun sonucunda, değişik dokularda, farklı MTHFR transkriptleri (3 transkript) oluşmaktadır [12].

MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar. MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) geriye dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon, MTHFR enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5- metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır [13].

MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimde inaktivasyon oluşturarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosistinüri oluşmasına neden olur [14, 15]. MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği açıklanmıştır. Hiperhomosisteinemi ve homosistinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, tromboz gibi klinik özellikler görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara populasyon genelinde oldukça sık rastlanmakta olup, özellikle arteriyel hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir [16].

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan bir aminoasittir. Transsülfürasyon yolu sırasında katabolize olur ya da remetilasyon yolu ile metionine dönüştürülür. Her iki yoldaki defektler de homosistein artışına neden olur. Homosistein ayrıca ateroskleroz ve Venöz Tromboemboli (VTE) için bağımsız bir risk faktörüdür [17].

Literatürde, KSX ile MTHFR geni C677T bölge mutasyonu ilişkisinin kadın ve erkek cinsiyetlerini içeren hasta ve kontrol gruplarında değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda, KSX'in patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen endotel disfonksiyon ile Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2006 kararlı anjina pektoris tedavi kılavuzuna göre tanısı konmuş olan 176 KSX hastası ve 196 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda MTHFR C677T bölge mutasyonunun bireylerdeki dağılımını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyak Sendrom X

Kardiyak Sendrom X (KSX), ilk kez 1973 yılında Kemp ve ark. tarafından tanımlanmıştır [18]. Göğüs ağrısı ile beraber egzersize elektrokardiyografik yanıtları iskemik olup, koroner anjiyografisinde normal koroner arterler tespit edilen hasta serilerinde bildirilmiştir. Bu hasta grubundaki göğüs ağrısının etiyojisi ile ilgili kesin bir bilgi bulunmaması nedeni ile 1973 yılında Kemp, sözkonusu vakaları 'Sendrom X' olarak tanımlamıştır [19].

İlk defa 1973 yılında Kemp tarafından tanımlanan KSX, aslında patolojik ve patofizyolojik olarak heterojen bir kavramdır [19].

Klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı düşünülen ve egzersiz stres testi pozitif saptanan hastaların %10-30'unda koroner anjiyografi normal bulunmakta ve epikardiyal arterlerde vazospazm varlığı tespit edilmemektedir [6]. Aslında bu sendrom, genel anlamda anjina pectoris varlığı ile birlikte normal koroner arteriogramı ifade eder [7].

Anjinal göğüs ağrısı olan hastaların yaklaşık % 20'sinde normal koroner arterler saptanır. Bazı hekimler, bunun KSX tanısı için yeterli olduğu görüşündedir [20]. Ancak KSX'in nedeni tam olarak belirlenebilmiş değildir ve tanımı konusunda da tartışmalar devam etmektedir. Örneğin, bu hastaların bir alt grubunda egzersiz stres testinde klasik aşağı eğimli ST-segment depresyonu ve/veya miyokardiyal tek foton emisyon bilgisayarlı tomografide tespit edilen geri dönüşümlü defekt gibi objektif iskemi belirtileri gözlenir [21].

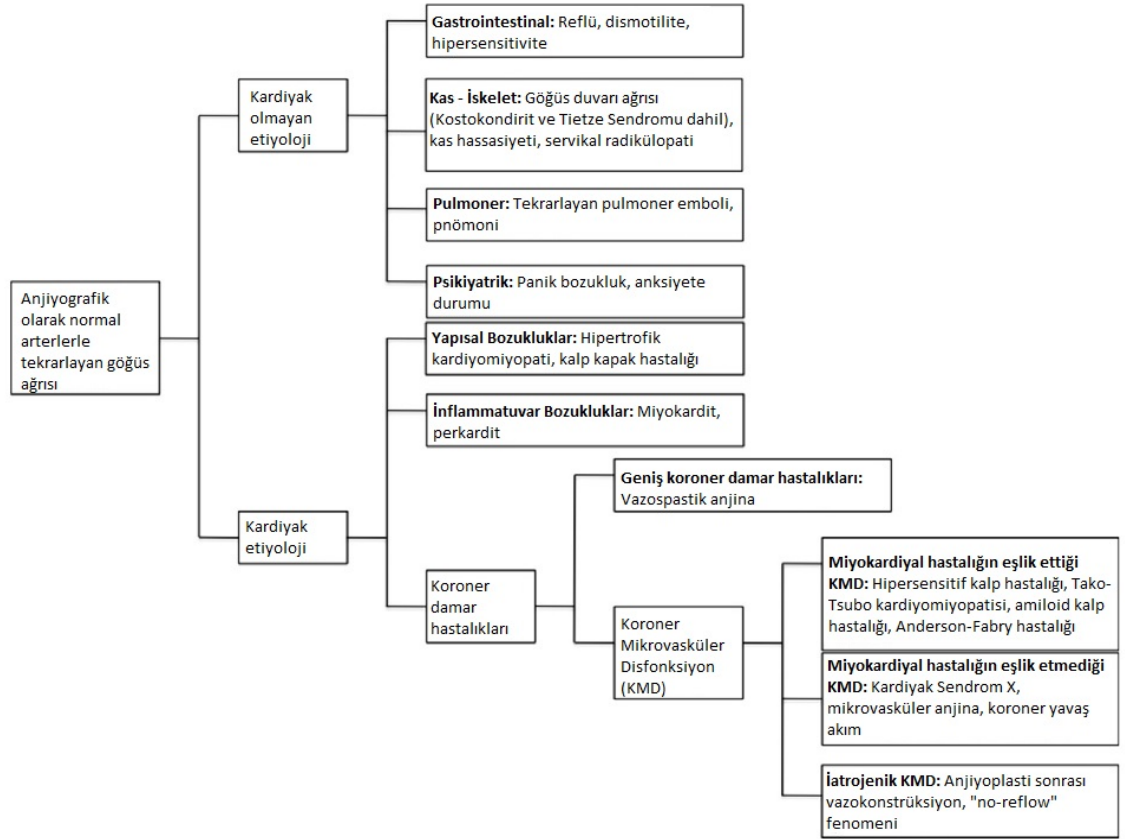
KSX'in klasik tanımı, eforla anjina benzeri ağrı, egzersiz stres testinde ST segment depresyonu ve vasküler fonksiyonları etkilediği bilinen sistemik hastalıkların yokluğunda (hipertansiyon ya da diyabet gibi) anjiyografide normal koroner arterlerin varlığıdır. Sendrom X grubu içerisine giren hastaların genellikle kabul edilen özellikleri şöyle sıralanabilir:

1. Anjina veya anjina benzeri göğüs ağrısı
2. Efor testi esnasında iskemik EKG değişiklikleri
3. Koroner anjiyografide normal koroner arterler tespit edilmesi

4. Başka kardiyak hastalığının olmaması (Hipertrofik veya Dilate Kardiyomyopati (KMP) gibi)

5. Başka sistemik hastalığının olmaması (Diabet, Hipertansiyon gibi) [1].

Sendromun kökeni halen tartışmalı olsa da, yapılan çeşitli çalışmalarda KSX'in temel olarak mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir [22].



Şekil 1: KSX'te göğüs ağrısı etiolojisinin şematik olarak gösterilmesi [23]

Ancak, KSX'in bugüne kadar yapılmış olağan tanımı yetersiz kalmaktadır. Mikrovasküler anjinalı tüm hastaları kapsamayan bu sendrom, medikal literatürde sıklıkla daha geniş bir kapsamı olan "göğüs ağrısı ve normal koroner arterleri" olan ve daha heterojen bir hasta grubunu kapsayan sendromla karşılaştırılmaktadır [22].

1988 yılında Cannon ve ark., bu hastaların koroner damarlarının metabolik ve farmakolojik uyarılara yetersiz vazodilatör yanıt verdiğini, vazokonstriktör uyarılara ise daha hassas olduğunu bu nedenle de mikrovasküler yatakta anormallik olduğunu tespit etmiştir ve 'Mikrovasküler anjina' adını vermiştir [24].

KSX'li hastaların yarısından azında tipik anjina pektoris mevcuttur ve çoğu atipik göğüs ağrısının çeşitli formlarına sahiptir. Pek çok özellik genellikle atipik olsa da, göğüs ağrısı zaman zaman ciddi ve kısıtlayıcı olabilir. Söz konusu bu durum sağkalım açısından iyi huylu olsa da hayat kalitesi ve sağlık kaynaklarının kullanımı üzerine belirgin miktarda ters etkilere sahiptir [7].

KSX hastalarının yaklaşık %70'ini perimenopozal veya postmenopozal kadınlar oluşturmaktadır [25]. KSX hastalarında, anormal koroner akış rezervi, insülin rezistansı, anormal otonomik kontrol, artmış sodyum-hidrojen değişimi aktivitesi, anormal kardiyak duyarlılık ve mikrovasküler spazmı içeren birden çok patofizyolojik anomali bildirilmiştir [26]. Sendrom patofizyolojisinde en çok suçlanan mekanizmalar, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, östrojen eksikliği ve artmış ağrı sensitivitesi olarak bildirilmiştir [27].

2.1.1. Epidemiyoloji

Anjina benzeri göğüs ağrısı değerlendirmesi için koroner anjiyografi yapılan hastaların yaklaşık %20-30'unda obstrüktif olmayan koroner arter hastalığı olabilir [28, 29]. Tanı amaçlı koroner anjiyografi yapılan kadınların %30'unun normal arterlere sahip olabileceği bildirilmiştir [30]. Kanada'da yapılan bir çalışmada, bu kapsamlı parametrelerdeki oranlar %23 kadın ve %7 erkek olarak raporlanmıştır [31]. GUSTO ve TIMI araştırmalarının verilerinde, akut koroner sendromla ve ST-segment elevasyonlu akut miyokard enfarktüsüyle gelen kadınların %10-%25'inde, erkeklere kıyasla (%6-%10), normal arterlerin mevcut olduğu raporlanmıştır [32]. Yapılan bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan kadınların erkeklere oranla anjiyografik açıdan normal olarak 3 kat daha fazla kategorize edildikleri hesaplanmıştır. Sıklıkla bildirilen istatistiğe göre KSX hastalarının %70'i post menopozal kadınlardır [33].

Karakteristik olarak, erkeklerle karşılaştırıldığında KSX, kadınlarda daha sık görülür. Özellikle menopozal ve ovaryum yetmezliği semptomları yaşayan kadınlarda KSX görüldüğü gözlenmiştir. KSX, östrojen eksikliği yaşayan post menopozal kadınlarda daha çok görülmektedir. Östrojen eksikliği, endotel disfonksiyonu ve/veya anormal ağrı algısı olan kadınlarda KSX için bir tetikleyici olabilir. Söz konusu kadın hastalarda östrojen replasman tedavisinin göğüs ağrısını önlemede olumlu sonuçlar doğurabileceği öne sürülmüştür [34].

Obstrüktif koroner arter hastalığı yokluğunda kardiyak temelli göğüs ağrısı olan kadınların yaklaşık %42'sinde koroner mikrovasküler disfonksiyon olduğu kabul edilmekle birlikte [35] obstrüktif olmayan koroner arter hastalığı olan hastaların %58'inde endotel disfonksiyona bağlı mikrovasküler disfonksiyon olduğu düşünülmektedir [36]. Sigara kullanımı ya da dislipidemi gibi sık görülen koroner arter hastalığı risk faktörleri, KSX ya da mikrovasküler hastalığın öngörülmesinde yararlı görülmemektedir. Diğer taraftan metabolik sendromu olan kadınların, olmayan kadınlara kıyasla 4 yıllık kardiyak olay rölatif riskinin yaklaşık iki kat artması, metabolik sendrom varlığına atfedilmiştir. Dolayısıyla metabolik sendrom, subklinik hastalığın artmış prevalansıya ilişkili olabilir [37].

Çalışmalar, KSX hastalarının önemli fizyolojik morbiditelere sahip olduğunu söylemektedir [31]. Ancak bu problemlerin KSX ile nedensellik ilişkisi mi olduğu, rastlantısal komorbiditeler mi olduğu yoksa gerçekten de ağırlı, zorlu yaşamın bir sonucu mu olduğu net olarak anlaşılamamıştır [38].

Özetle, göğüs ağrısı şikayetiyle kardiyak kateterizasyon yapılan bireylerin %10'uyla %30'unda belirlenebilen bir koroner hastalığı saptanamayabilir. Bunların yarısında mikrovasküler kalp hastalığı olabilir. Kanada'da yapılan bir çalışmadan elde edilen verilere göre 2005-2006 yılında 55,409 kardiyak kateterizasyon yapılmış ve bunların %18.2'si aynı yıl içinde yapılan kontrol testleri olmuştur [38]. Yaklaşık 45,300 hasta ve %10-30 prevalans baz alındığında, yıllık 4,500-13,590 hastanın anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip olduğu söylenebilir. Bunların yaklaşık yarısı (2265 ile 6795 arasında) kardiyak mikrovasküler disfonksiyona sahip olabilir. Dahası, mikrovasküler disfonksiyonu olanların %70'inin kadın olduğu düşünülürse, Ontario'da KSX'in insidansı yıllık 1586 – 4756 aralığında olabilir. Bu veri ülke geneline ekstrapole edildiğinde, bu kompleks, maliyetli ve sarsıcı probleme sahip olan potansiyel hasta sayısı kardiyak açıdan oldukça önemlidir.

2.1.2. Tanı

- Özellikle eforla tetiklenen tipik stabil anjina
- Uygun tanısal testlerle miyokardiyal iskemi ve/veya koroner mikrovasküler disfonksiyonun gösterilmesi*

- Anjiyografide obstrüktif olmayan koroner arterler
- Diğer herhangi bir spesifik kardiyak hastalığın olmaması (varyant angina, kardiyomyopati, kapak hastalığı)

* Tanısal testler şunları içermektedir:

- 1) Spontan veya eforla uyarılan tipik göğüs ağrısı esnasında tanısal ST segment depresyonunun olması,
- 2) Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde geri dönüşümlü perfüzyon defekti saptanması,
- 3) Kardiyak magnetik rezonans (MR), pozitron emisyon tomografi (PET) ve doppler ultrason gibi ileri tekniklerle stresle ilişkili koroner kan akımı anormalliklerinin gösterilmesi,
- 4) Geçici miyokardiyal iskeminin metabolik kanıtları (kardiyak PET ya da MR, invaziv ölçümler)

2.1.3. Ayırıcı Tanı

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi olan hastaların % 10'u ile %30'u arası normal ya da obstrüktif darlığı olmayan koroner arterler şeklinde raporlanmaktadır; ancak bu vakaların ne kadarının mikrovasküler disfonksiyona bağlı göğüs ağrısı, ne kadarının kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ne kadarının kardiyak fakat iskemik olmayan göğüs ağrısı olduğu bilinmemektedir. Her grupta göğüs ağrısı olmasına rağmen prognozları ve tedavi şekilleri farklı olduğu için bu vakaların ayırt edilmesi önemlidir [32].

KSX tanısı konulurken öncelikle kardiyak olmayan göğüs ağrıları dışlanmalıdır. Tanı konulurken, tipik göğüs ağrısı ve normal (veya normale yakın) koroner anjiyografi sonucuna ek olarak miyokardiyal iskemi ve/veya mikrovasküler disfonksiyon bulgularının aranması, son veriler de göz önünde bulundurulduğunda daha mantıklı görülmektedir [22].

Dil altı nitrat uygulaması sonrası tekrarlayan egzersiz testleri, KSX'li hastaları tanımlamada yardımcı olabilir. Koruyucu olarak kısa etkili nitrat uygulaması genellikle egzersize bağlı ST segment değişiklikleri olan hastalarda iyileşme sağlar; oysa bazı

KSX hastalarında çelişkili bir şekilde test sırasında kısa etkili nitratlar erken ST segment değişikliklerini tetikler [22].

2.1.4. KSX'te Tedavi Yaklaşımları

KSX'li hastalarda tedavi, yaşam kalitesini artırmak ve göğüs ağrısını azaltmak amacı ile önerilmektedir.

KSX'deki göğüs ağrısı etiolojisinde henüz tam olarak açıklanamayan pek çok mekanizma mevcuttur ve bu nedenle KSX için standart bir tedavi şekli belirlenememiştir. Günümüzde KSX hastalarında kardiyak olayların önlenmesinde tedavi yöntemlerini karşılaştıran geniş çapta bir randomize çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarındaki temel hedef, endotel disfonksiyonunu ve diğer semptomları düzeltip, yaşam kalitesini artırmaktır [32]. Düzenli bir şekilde egzersiz yapmak, sigarayı azaltmak/bırakmak ve kilo vermek gibi yaşam tarzı değişiklikleri, hem endotel disfonksiyonuna doğrudan olumlu yönde bir katkı sağlamakta; hem de insülin direncini azaltarak KSX patofizyolojisindeki önemli bir etmeni ortadan kaldırmaktadır [39-41].

2.1.4.1. Anti-iskemik Farmakolojik Tedaviler

Nitratlar;

Nitratların terapötik etkisi, nitritten Nitrik Oksit (NO) salınımı, guanilil siklaz aktivasyonu ve vazodilatasyon şeklinde ortaya çıkar [42]. Nitratların KSX'teki etkililiği geniş randomize klinik araştırmalar tarafından değerlendirilmemiş olsa da, gözlemsel çalışmalar göstermektedir ki nitratların göğüs ağrısını azaltmada sınırlı bir etkinliği mevcuttur [23]. Hem dil altı hem de kalsiyum antagonistli oral nitratların kullanıldığı 99 KSX'li hastanın yer aldığı bir gözlemsel çalışmada hastaların %42'sinde göğüs ağrısında azalma olduğu bildirilmiştir [5].

β -Adrenerjik Reseptör Blokerleri;

β -adrenerjik reseptör blokerleri (β -blokerler) katekolamin kaynaklı kalp atım hızı, kan basıncı ve miyokardiyal kontraktilite artışlarını bloke ederek anti-anjinal tedavi esasıyla çalışır [43]. β -blokerlerin KSX'li hastaların %75'inde anjinal semptomları, fonksiyonel kapasiteleri ve egzersiz testini iyileştirdiği bildirilmiştir [44]. KSX'li hastalarda propranololün 24 saatlik sürelerde ortalama iskemik epizodları önemli ölçüde azalttığı; atenololün ise plasebo ile karşılaştırıldığında semptomları, egzersiz

performansını ve diastolik fonksiyonları önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir [45, 46].

Geleneksel β -blokerler ile karşılaştırıldığında üçüncü nesil β -blokerler olan nebivolol ve karvedilol ek olarak endotel bağımlı vazodilatasyon özelliğine sahiptir ve geleneksel β -blokerlerden daha etkili olabilir [47]. KSX'li hastalarda nebivololün, plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA), L-arjinin ve NO seviyeleri gibi dolaşımdaki endotel fonksiyon parametrelerini önemli ölçüde artırdığı ve 1-mm ST depresyonu meydana getiren egzersiz süresi ve total egzersiz süreleri gibi egzersiz stres test parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir [48]. Tek doz karvedilol uygulamasından sonra 15 KSX'li hastanın 10'unda egzersizin pik noktasında anjina görülmemiştir ve plasebo ile karşılaştırıldığında 15 hastanın 5'inde 1 mm'den az ST değişimi olmuştur. Genel olarak β -blokerler KSX'li hastalarda ilk basamak tedavi olarak düşünülebilirler [45].

Kalsiyum Kanal Blokerleri;

Kalsiyum kanal blokerleri L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederler, böylelikle hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu düşürürler. Bu sürecin sonucu olarak negatif kronotropik ve negatif inotropik etkiler olduğu gibi, periferal vasküler dirençte de düşüş yaşanır [49]. Kalsiyum kanal blokerlerinin KSX tedavisindeki etkinliği belirsizdir. Verapamil ve nifedipinin plasebo ile karşılaştırıldığında anjinal epizod frekanslarını azalttığı ve egzersiz süresini uzattığı gösterilmiştir [50]. Bununla birlikte, intravenöz diltiazem uygulaması anjinal hastalarda koroner akım rezervini azaltmıştır [51]. β -blokerlerin kalsiyum kanal blokerlerinden daha etkin oldukları gösterilmiştir. Propranololün verapamile göre ve atenololün amlodipine göre anjinal epizod frekanslarını azaltmada daha etkin oldukları gösterilmiştir [52].

Ranolazin;

Yeni bir anti-anjinal ilaç olan ranolazinin fonksiyonel moleküler mekanizması tartışmalıdır, ama geç sodyum alım kanallarını inhibe ettiğine ve böylelikle miyokardiyal fonksiyonların hücre içi yüksek sodyum konsantrasyonu tarafından bozulmasını önlediğine dair bir görüş birliği bulunmaktadır [49]. Kronik şiddetli anjinası olan hastalarda tekli tedavi olarak ranolazin kullanımı sonucu egzersiz performansında artış görülmüştür. Standart dozlarda atenolol, amlodipin veya diltiazem ile kombine kullanıldığında ek olarak anti-anjinal rahatlama sağlamıştır. Bununla

birlikte, nöropatik ağrıda rol oynayan nöral voltaj kapılı sodyum kanallarını modüle ettiği gösterilmiştir [53]. İskemi kanıtı olarak anjinası olan ve obstruktif koroner arter hastalığı olmayan kadınlarda 4 haftalık ranolazin tedavisinin fiziksel fonksiyonları, anjina stabilitesini ve Seattle Anjina Anket skoru ile ölçülen yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir [54].

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri;

ACE inhibitörlerinin 2 temel etki mekanizması vardır. İlk olarak, vazokonstriktör özelliği olan anjiyotensin II üretimini azaltırlar ve bu nedenle kan basıncı düzenlenmesinde kullanılırlar. İkinci olarak, NO ve diğer vazodilatörlerin üretimini stimüle eden endotel bradikinin yıkımını azaltırlar [55]. Bu nedenle KSX'li hastaların tedavisinde kullanımlarının yararlı olacağına dair bir hipotez gelişmiştir. ACE-I'in KSX'li hastalarda egzersiz toleransını geliştirdiği, endotel fonksiyonları iyileştirdiği ve koroner akım oranlarını artırdığı ve anjinayı azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, plasebo ile karşılaştırıldığında silazapril ve enalapril'in toplam egzersiz süresini artırdığını, 1 mm'lik ST segment depresyonu süresini uzattığını ve ST segment depresyonu derinliğini azalttığını gösterilmiştir [56, 57]. Enalapril, von Willebrand faktör ve asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyelerini düşürerek; NO ve L-arginin/ADMA oranını artırarak endotel fonksiyonları iyileştirmiştir [58]. Kinapril, artmış koroner akım oranı ve anjinal epizodların frekansını da iyileştirmiştir. En düşük bazal koroner akım oranı gösteren kadınların, kinapriliden en çok faydalanabilenler olduğu görülmüştür [59].

Statinler;

Statinlerin 2 temel etki mekanizması vardır. 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz inhibisyonu yapması sebebiyle esas olarak kolesterol düşürücü olarak kullanılırlar. Ancak aynı zamanda endotel bağımlı vazomosyonu artırdıklarından dolayı KSX'li hastalarda faydalı olabilirler [60]. Pravastatin ya da simvastatin alan KSX'li hastalar 4 ay içinde hem egzersiz kaynaklı iskemide hem de brakiyal arter akım aracılı dilatasyonda önemli gelişme göstermişlerdir [61, 62]. Kalsiyum kanal blokerleri ile kombine kullanılan statinlerin de faydalı olduğu kanıtlanmıştır. 90 gün boyunca fluvastatin ve diltiazem ile tedavi edilen hastalarda, her iki ilacı tek başına alan hastalarla kıyaslandığında, koroner akım rezervi ve 1 mm ST depresyonu meydana gelme sürelerinde gelişme gözlemlendiği gibi NO seviyelerinde önemli bir artışla beraber endotelin-1 (ET-1)'de düşüş meydana gelmiştir [63].

2.1.4.2. Analjezik Farmakolojik Tedaviler

Ksantin Türevleri;

Artmış ağrı sensitivitesinin, KSX'li hastaların yaşadığı ağrıların altında yatan mekanizmalardan biri olarak düşünülmekte olduğu daha önce de öne sürülmüştür. Bu nedenle, adenosin reseptör blokerleri olan ksantin türevlerinin KSX'teki anjinal ağrıyı modüle edebileceği öne sürülmüştür. Çift-kör çapraz bir çalışmada, plasebo aldıkları zamana kıyasla, 3 hafta boyunca oral aminofilin verilen hastalarda daha az sayıda göğüs ağrısı epizodu bildirilmiştir. Ayrıca 3 haftalık aminofilin sonrasında hastalar daha yüksek egzersiz-kaynaklı göğüs ağrısı eşiğine sahip olmuşlardır. Ancak, bu ilaç beraberinde, Holter ile ölçülen ST depresyonu frekansı ve pik egzersiz ST depresyonu bir değişiklik göstermemiştir [64]. Aynı zamanda aminofilin ile egzersiz kapasitesi de diğer çalışmalarda belgelenmiştir [65, 66]. Birkaç haftalık bir sürede alındığında ksantin türevlerinin etkinliği kanıtlanmış olsa da, Lanza ve ark. akut faydasının olmayabileceğini de öne sürmüşlerdir [67].

Trisiklik Antidepresanlar;

Trisiklik Antidepresanlar, antidepresan aktivitelerine ek olarak, serotonin ve noradrenalin transmitterlerinin dengeli geri alım inhibisyonlarını yaptıkları için aynı zamanda analjezik aktivite de gösterirler [68]. Normal koroner anjiyogramı olan ve göğüs ağrısı olan hastalar imipramin tedavi fazındayken göğüs ağrısı epizodlarında %52'lik bir düşüş yaşamışlardır [69]. Hastalar sağ ventrikül elektrik stimülasyonu ya da intrakoronar adenosin infüzyonu sırasında bazal ile karşılaştırıldığında kardiyak ağrı duyarlılığında önemli ölçüde gelişme göstermişlerdir [23]. Aynı zamanda imipraminin anjinal frekansı azalttığını ancak ağız kuruluğu, baş dönmesi, mide bulantısı, konstipasyon gibi yan etkileri nedeniyle hayat kalitesini artırmada başarısız olduğunu da göstermişlerdir [70].

2.1.4.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

KSX'li hastalarda değerlendirilen yaşam tarzı değişikliği egzersizdir. 8 haftalık egzersizin geç başlangıçlı anjinal ağrıda egzersiz kapasitesinde artışla sonuçlandığı gösterilmiştir [39]. Değerlendirilebilecek diğer yaşam tarzı değişiklikleri arasında kilo vermek, sigarayı bırakmak ve Akdeniz diyeti sayılabilir. Kilo vermenin ve sigarayı bırakmanın endotel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir [40, 41]. Sebze ve meyveler,

tam tahıllar, baklagiller, fındık gibi minimal derecede işlenmiş, yüksek lifli, bitki temelli yiyeceklerce zengin olan Akdeniz diyeti oksidatif stresi, inflamasyonu ve endotelium zararını azaltır [71].

2.1.5. Patofizyoloji

KSX'li hastalarda, anormal koroner akım rezervi, insülin direnci, anormal otonomik kontrol, artmış sodyum-hidrojen değişim aktivitesi, anormal kardiyak sensitivite ve mikrovasküler spazmın da içinde olduğu birden çok anomali raporlanmıştır [26]. En çok öne sürülenleri; endotel disfonksiyon, inflamasyon, östrojen eksikliği ve artmış ağrı sensitivitesidir [27].

2.1.6. Mikrovasküler Disfonksiyon ve Endotel Disfonksiyon

KSX hastalarında mevcut olduğu düşünülen en temel patofizyolojik mekanizma, endotel disfonksiyonun neden olduğu mikrovasküler iskemidir. Günümüzde endotelin, damar lümenini kaplayan multifonksiyonel bir organ olduğu ve nitrik oksit gibi maddelerle kan akımını düzenlediği bilinmektedir [27]. KSX hastalarında koroner mikrovasküler disfonksiyonun olası sebepleri bulunmaktadır. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon ve diyabet dahil), koroner mikrovasküler disfonksiyona özellikle de endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca insülin direnci [72], kadınlarda östrojen eksikliği [73] ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin de [74, 75] KSX hastalarında endotel disfonksiyon oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

KSX hastalarında endotel disfonksiyon sıklıkla raporlanmaktadır. Asetilkolin, atriyal pacing ve diğer endotel aracılı vazodilatör uyaranlara karşı koroner kan akımının azalması endotel disfonksiyonu tetiklemektedir. Bozulmuş nitrik oksit salınımı ve/veya aktivasyonunun burada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. KSX hastalarında atriyal pacing sonrası koroner dolaşımda sıklık guanozin mono fosfatın (cGMP) azaldığı gösterilmemesine rağmen, nitrat/nitrit konsantrasyonunun sistemik dolaşımda azalması NO üretiminin bu hastalarda azaldığını göstermektedir. KSX hastalarında artan ADMA sentezinin, endotel hücrelerinde L-arjinin'den NO sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir [58].

Endotel disfonksiyon, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon dengesinde anomalilere neden olmakta, antiinflamatuvar ve antitrombojenik faktörlerin salınımını azaltmakta ve NO salgılanmasını olumsuz etkilemektedir [76].

Argon wash-out metodu kullanılarak yapılan bir çalışmada, asemptomatik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anjinal ve normal koronerlere sahip hastalarda intravenöz dipiridamol infüzyonu sonrası koroner kan akımındaki artışın daha az olduğu gösterilmiştir [77]. Termodilüsyon metodu kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, hem ergonovin (0.15 mg, intravenöz) verilmeden önce, hem de ergonovin sonrası atriyal pacing sırasında anjinal ve normal koroner arterli hastaların önemli bir kısmında koroner kan akımında bozulma tespit edilmiştir.

Bazı hastalarda da ergonovin verilmesiyle, koroner vazospazm olmaksızın, istirahat kan akımında azalma izlenmiştir. O zamandan beri yapılan çalışmalar ile, farklı uyaranlar (dipiridamol, adenozin, papaverin gibi) ve farklı metodlar (termodilüsyon, intrakoroner doppler, pozitron emisyon tomografi (PET), kardiyak manyetik rezonans gibi) kullanılarak KSX hastalarında endotel bağımsız koroner mikrovasküler dilatasyonun azaldığı gösterilmiştir [1].

Sadece bozulmuş vazodilatasyon değil, aynı zamanda uygunsuz vazokonstriksiyon da endotel disfonksiyonu tetiklemektedir. Yapılan çalışmada, KSX hastalarında, kontrol grubuyla kıyaslandığında vazokonstriktör ET-1 düzeyinin dolaşımda arttığı gösterilmiştir. Üstelik atriyal pacing cevap olarak koroner dolaşımda ET-1 düzeyinin arttığı da gösterilmiştir [78]. 25 kadın KSX hastasında kontrol grubuna kıyasla dipiridamole cevap olarak koroner kan akımındaki artışın azaldığı PET ile gösterilmiştir [79].

23 KSX hastasında yapılan çalışmada, gaz kromatografisi ile intrakoroner asetilkolin ve intravenöz dipiridamole koroner kan akımı cevabı değerlendirilmiştir ve KSX'li hastalarda endotel disfonksiyonu destekleyen ilk sonuçlar bu çalışma ile öne sürülmüştür [80].

Sol koroner artere artan dozlarda verilen asetilkolinin, kontrol grubuna göre KSX hastalarında doza bağımlı olarak koroner kan akımını artırdığı gösterilmiştir [4].

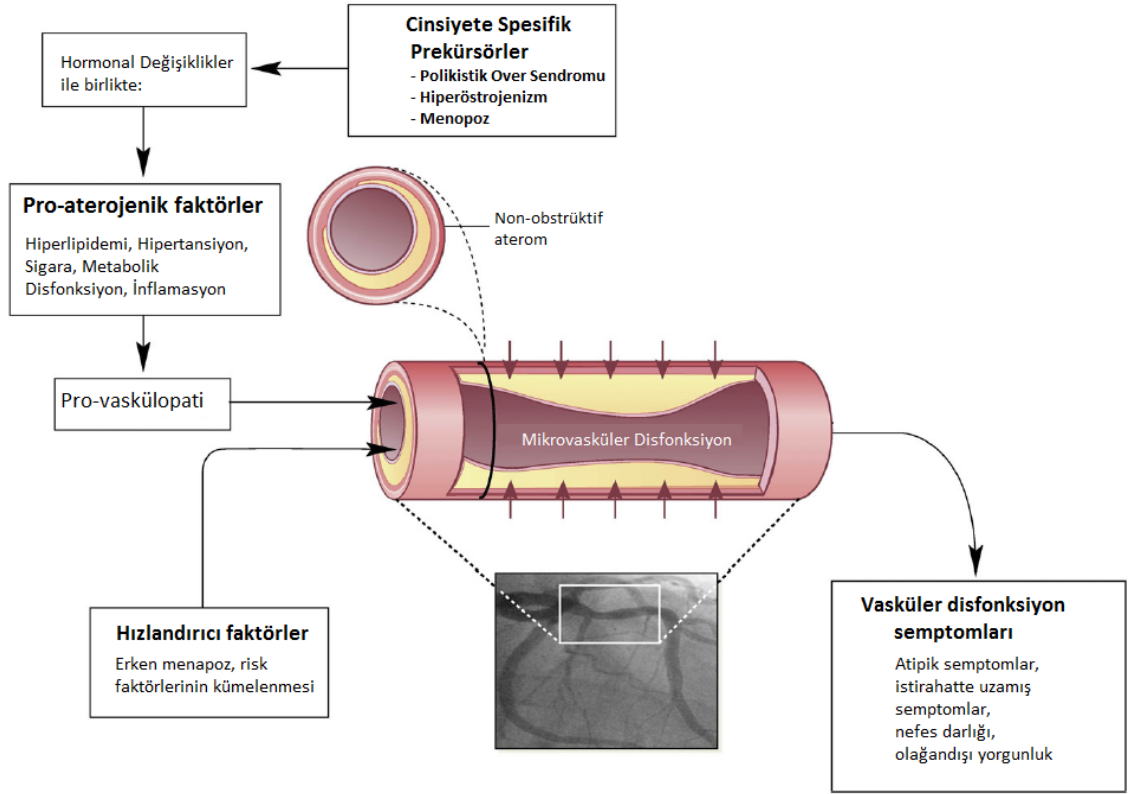
2.1.7. İnflamasyon

İnflamasyon (inflamasyonun serum belirleyicisi olan CRP ile tespit edilmiş olarak) çeşitli hasta gruplarında advers kardiyak olayların en önemli belirleyicisidir. Endotel disfonksiyon ilişkisiyle birlikte sistemik inflamasyonun aterogeneizde önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. [81]. KSX hastalarında, inflamasyona yanıt olarak endotel hücrelerinde üretilen hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1)'in arttığı gösterilmiştir [82]. KSX'li hastaların kontrol grubu bireyleri ile karşılaştırıldığında, artmış sistemik inflamasyona sahip oldukları bildirilmiştir [81]. Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastalardaki CRP seviyesi, egzersiz testinde ve ambulatuvar izlemdeki göğüs ağrısı süresi ve ST segment depresyonu uzunluğu ile bağlantılıdır [75].

KSX hastalarında, inflamasyon belirteci olan CRP ve interlökin 1 (IL-1) reseptör antagonist düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. [74]. Yine KSX hastalarında, CRP düzeyleri ile anjina ciddiyeti, egzersiz testinde iskemik değişikliklerin belirginliği ve ritm holter'deki ST segment depresyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir [75]. Yapılan diğer bir çalışmada KSX hastalarında, yüksek duyarlılıklı CRP (hs CRP) düzeyinin ve karotid intima media kalınlığının daha fazla olduğu bildirilmiştir [83].

2.1.8. Östrojen Eksikliği

KSX hastalarının çoğunluğunun perimenopozal ya da post menopozal kadınlardan oluşması, östrojen eksikliği hipotezinin ortaya çıkmasında etkili olmuştur. Menopozun endotel disfonksiyon ile ilişkisi daha önce gösterilmiştir [73, 84]. Hatta KSX hastalarına verilen östrojen preparatlarının, endotel disfonksiyonu düzelterek, egzersizle tetiklenen anjina ataklarını azalttığı gösterilmiştir; fakat östrojen tedavisi öncesinde ve sonrasında kalp hızı, egzersiz süresi, ST segment depresyonu gibi parametrelerde herhangi bir fark bulunamamıştır [85]. Ayrıca östrojenin analjezik etkisinin, KSX hastalarında göğüs ağrılarını azalttığı da ileri sürülmektedir [86].



Şekil 2: Kadınlarda mikrovasküler anjina modeli [38]

2.1.9. Artmış Ağrı Sensitivitesi

KSX hastalarının % 87'sinde sağ ventrikülün elektriksel uyarımı veya adenzin infüzyonu ile tipik göğüs ağrısı oluşmuştur [69]. Derinin elektriksel yolla veya soğuk uyarılarla uyarılması gibi durumlarda KSX hastalarında daha kolay ağrı algısı olduğu gösterilmiş olsa da bunların çoğu kontrollü çalışmalar değildir. Ancak randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, KSX hastalarında kontrol grubunun aksine ventrikülü pil ile düşük hızda uyarmanın göğüs ağrısı meydana getirdiği gösterilmiştir [86].

KSX hastalarında sağlıklı gönüllülere göre ağrı eşliğinin düşük olduğu ileri sürülmüştür. Bir çalışmada KSX'li 8 hastaya intravenöz bolus enjeksiyonlarla adenzin verilmiş ve tipik ağrının ortaya çıktığı görülmüştür [87].

KSX hastalarında serebral korteksdeki bir anomalinin artmış ağrı algısına sebep olabileceği ileri sürülmüştür. Aynı zamanda göğüs ağrısı sırasında korteksin sağ ön

insulasının aktif olduğunu gösterilmiştir [88]. Ayrıca KSX hastalarında kardiyak afferent sinir uçlarında anomalilerin olduğu da gösterilmiştir [69, 86].

2.1.10. İnsülin Direnci

İnsülin direncinin, KSX ile endotel disfonksiyon arasındaki bağlantıda rolünün olduğu ileri sürülmektedir [89]. Birçok çalışmada KSX hastalarında hiperinsülineminin varlığı gösterilmiştir [72, 89]. Ancak bazı çalışmalarda, KSX hastalarının bir alt grubunda, aile hikayelerinde bulunan tip 2 diyabetin veya anormal lipid profilinin insülin direncine yol açabileceği, bu nedenle KSX ve hiperinsülineminin tesadüfen bağlantılı bulunabileceği öne sürülmektedir [90].

2.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR)

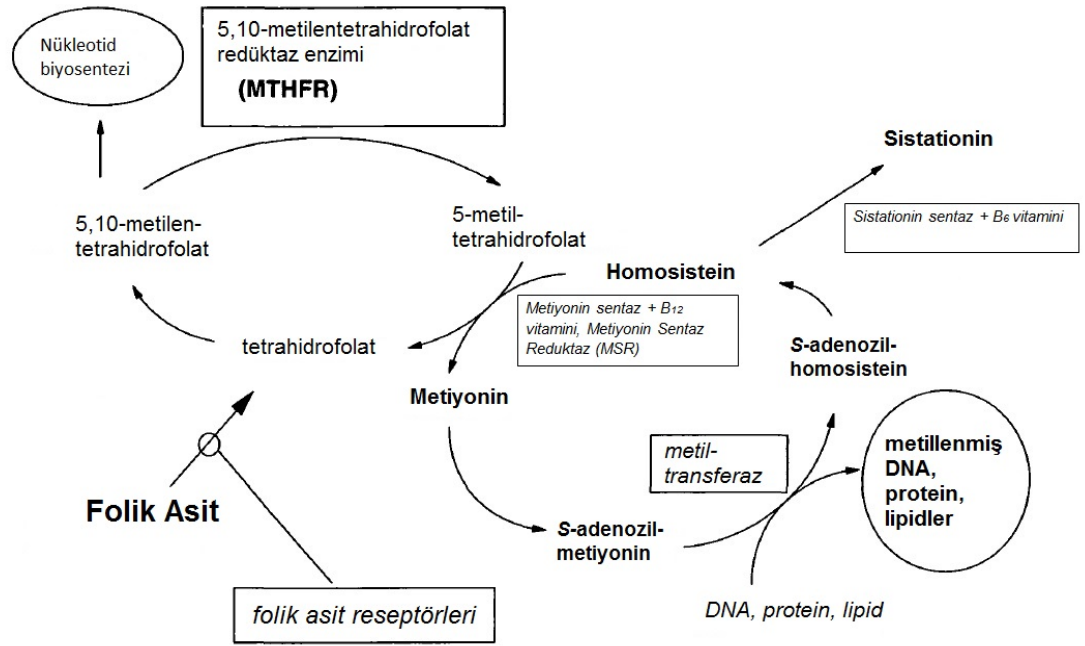
2.2.1. MTHFR Enzimi, Yapısı ve Fonksiyonları

5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR), bir flavoproteindir ve MTHFR ailesinin (EC 1.5.1.20) bir üyesidir [12].

Memelilerde MTHFR enziminin yapısı hakkındaki ilk bilgiler, domuz karaciğer enziminin saflaştırılması ile elde edilmiştir [91-93].

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında rol oynayan önemli bir enzimdir [11, 12]. MTHFR enzimi, geri dönüşümsüz olarak 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür [12, 94, 95]. 5,10-metilen THF, deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır [94, 95]. 5-metil THF ise DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlamaktadır [13, 94, 95].

MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon, enzim aktivitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5- metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır [13].



Şekil 3: MTHFR enziminin homosistein metabolizmasındaki rolünün şematik gösterimi [96]

2.2.1.1. Homosistein Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında metiyonin aminoasitinin derivasyonu ile oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Transsülfürasyon yolu sırasında katabolize olur ya da remetilasyon yolu ile metiyonine geri çevrilir. Her iki yoldaki sorunlar, homosistein artışına neden olur [17, 97].

Protein alımının azaldığı durumlarda homosistein, remetilasyonun iki yolundan biriyle metiyonine metabolize olur. Karaciğerde homosisteinin büyük bir kısmı, metil kaynağı olarak betaini kullanıp, betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi aracılığıyla metionine metabolize edilir [98].

Plazmada total homosisteinin %70'i proteinlere bağlıdır. Dörtte biri birbiri ile bağ yapıp disülfid homosistein olarak, geri kalanı da sistein-homosistein veya homosistein tiyolaktan olarak bulunur. Homosistein, endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde ters etkileri modifiye ederek, endotel ile koagülasyon sistemleri arası etkileşimlerde rol oynar. Serbest radikaller oluşturarak hızla otooksidasyona uğrar.

Metiyonin seviyesinin yüksek olduğu durumlarda veya sistein sentezinin gerektiği durumlarda homosistein, transsülfürasyon yoluna girer. Bu noktada homosistein serin ile birleşerek, B6 vitaminine bağlı sistationin beta sentaz enzimi aracılığıyla sistationine dönüşür. Sistationin daha sonra sisteine hidrolize edilir. Sistein

de ileri aşamada sülfata metabolize edilerek idrarla atılır. Plazma homosistein düzeyindeki yükselmeler ya homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik değişimine ya da beslenme bozukluğuna bağlı olarak; alımı eksik olan vitamin kofaktörlerine bağlı olarak gelişir [98, 99]. Homosistein ateroskleroz ve venöz tromboembolizm için bağımsız bir risk faktörüdür [17, 97].

2.2.2. MTHFR Geni, Yapısı ve Özellikleri

İnsan MTHFR geni kromozom 1p36.3'de lokalizedir ve 150 kD ağırlığında 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar [12, 92].

Northern blot analizi ile MTHFR transkriptleri araştırılmıştır. Tüm dokularda yaklaşık 2.8 ila 7.2 kb arasında olan değerler; beyin, kas, plasenta ve mide dokusunda 9.0 kb uzunluğunda bulunmuştur. Uzunluk değerlerinin farklı bulunması, alternatif transkripsiyon başlangıç bölgeleri ve poliadenilasyon sinyallerinin varlığı nedeniyle olduğu tespit edilmiştir [100].

MTHFR geni 11 ekzon içermekte olup, ekzon uzunluğu, ekzon-intron sınırları benzer özellikler göstermekte olup; iki gen kodlama sekansları, kodlanan aminoasitler de ele alındığında % 85 oranında özdeşdir [101].

MTHFR geninin promotör bölgesi, transkripsiyon faktörlerine bağlanması için belirli korunmuş dizilere sahip olduğu, ancak TATA kutusu içermediği belirlenmiştir [12]. Bu gen bölgesinde alternatif kesim (splicing) olayları meydana gelmekte ve bunun sonucunda, değişik dokularda, farklı MTHFR transkriptleri (3 farklı transkript) oluşmaktadır [96, 102].

İnsan genomik klonunun (17 kb), 2.2kb uzunluğundaki MTHFR cDNA sekansının tamamını içerdiği belirlenmiştir. Bu MTHFR cDNA'sı, her biri 102-432 bp uzunluğunda toplam 11 ekzon ile 250 bp-1,5 kb'a kadar olabilen (bir intron hariç; 4,2 kb uzunluğunda) intronlar içerir. Ekzon 1, ATG başlama kodonunu taşır, 5' ve 3' kaynaşma bölgelerinde GT ve AG dinükleotidlerinden oluşan konsensus dizileri yer alır. Ekzon 11'in 3' ucu, cDNA'da poliadenilasyon bölgesiyle sonlanmıştır. Poliadenilasyon sinyali (AACCTA), poliadenilasyon bölgesinin 15 bp önünde yer alır [92].

MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olan hiperhomosisteinemi ve homosistinüri

oluşumuna neden olur [13]. Bu mutasyonlardan; enzimin katalitik bölgesinde meydana gelen C677T polimorfizminin vasküler hastalık, nöral tüp defektleri ve kolon kanseri ile yakından ilişkili olduğu öne sürülmektedir [94, 96].

2.2.3. MTHFR Gen Mutasyonları

MTHFR enziminin C677T mutasyonunda, CC homozigot normal (yabani tip), CT heterozigot ve TT homozigot mutant genotipler görülmektedir [103, 104].

MTHFR C677T polimorfizmi ilk olarak, 1995 yılında Frosst ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [105]. MTHFR geninde yabani tipe karşı C677T polimorfizmi olan bireylerde enzim seviyelerinde farklılık gözlenir. Bu farklılıkların DNA metilasyonu ve nükleotid havuzu büyüklüğü ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [106]. Homozigot mutant genotip (677TT) düşük serum folat ve yükselmiş plazma homosistein seviyesine neden olurken, koroner kalp hastalığı gibi kronik rahatsızlıklarda risk faktörü olarak bağdaştırılmıştır [105].

MTHFR C677T mutasyonu bulunması durumunda, 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi aktivitesi, homozigot mutant TT genotipine sahip olan bireylerde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotiplerine sahip olan bireylere göre azalırken, homosistein seviyesi önemli oranda yükselir. 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzim aktivitesindeki azalma dolayısıyla homosisteinden metiyonin oluşumundaki bir bozukluk, organizmada hem metiyonin (ve S-adenozilmetiyonin) azalması meydana getirir hem de birey homosistein birikiminden doğan toksik etkilere maruz kalır. Koroner, periferik ya da serebral vasküler hastalığı bulunan 190 bireyle Hollanda'da yapılan bir araştırmada, 677 CT ya da 677 TT genotipinde 677 CC genotipli bireylere göre 5,10-metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi aktivitesi önemli oranda azalmış ve homosistein seviyeleri yükselmiştir [104, 108].

Tablo 1: MTHFR Gen Mutasyonlarının Karakteristikleri [107]

MTHFR gen mutasyonlarının karakteristikleri						
No	SNP	Kromozomdaki pozisyonu (NCBI veritabanına göre)	Allelleri	Ancestral Allel	Mutasyon tipi	MTHFR genindeki lokalizasyonu (NCBI veritabanı verilerine göre)
1	rs3753588	11863904	A/G	G		Intron 1
2	rs2066470	11863057	C/T	C	Sinonim (39 Pro/Pro)	Ekzon 2
3	rs17037397	11862163	A/C	C		Intron 2
4	rs7533315	11860683	C/T	C		Intron 3
5	rs4846052	11857951	C/T	T		Intron 4
6	rs1801133	11856378	C/T	C	Non-sinonim (222 Val/Ala)	Ekzon 5
7	rs6541003	11855867	A/G	G		Intron 5
8	rs2066462	11854896	C/T	C	Sinonim (352 Ser/Ser)	Ekzon 7
9	rs1801131	11854476	A/C	A	Non-sinonim (429 Ala/Glu)	Ekzon 8
10	rs17375901	11852516	C/T	C		Intron 9
11	rs2274976	11850927	A/G	G	Non-sinonim (594 Gln/Arg)	Ekzon 12
12	rs1537516	11847861	C/T	C		3'-translate olmayan bölge

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve kontrol bireylere ait periferik kan örneklerinden elde edilen DNA'lardan, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni C677T bölge genotiplenmeleri yapıldı. Genotiplenme çalışmaları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Farmakogenetik laboratuvarında yapıldı. Tüm katılımcı ya da yakınlarından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzası alındı. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onaylandı. (Onay No: 24.10.2014 - 223513)

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde tanısı ESC 2006 stabil angina kılavuzu kriterlerine göre konulmuş, ardışık 176 Kardiyak Sendrom X (KSX) hastası (yaş ortalaması $52,6 \pm 11,1$, %66,5 kadın) ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip Framingham risk skoruna göre 10 yıllık kardiyak olay geçirme oranı %10'nun altında olan ardışık asemptomatik 196 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu (yaş ortalaması $50,9 \pm 11,2$, %56,1 kadın) alındı.

3.2. DNA İzolasyonu

Hastalardan ve sağlıklı kontrol bireylerden, K₃-EDTA'lı steril tüplere alınan kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu, kit içerisinde bulunan standart protokole göre yapıldı (Invitrogen PureLink Genomik DNA Kiti katalog numarası: K1820-02).

3.3. DNA Saflığı ve Miktarının Tayin Edilmesi

DNA izolasyonu sonucu DNA saflığı ve miktarının tayini spectral ölçüm ile değerlendirildi. Total DNA konsantrasyonu 260 nm'deki Optik Dansite (OD) değeri ile, DNA saflığı 260 nm / 280 nm OD değeri oranı ile bulundu.

$$\text{DNA Konsantrasyonu (mg/ml)} = \text{OD 260 nm} \times \text{Seyreltme Faktörü} \times 50$$

$$\text{DNA Saflığı} = (\text{OD 260})/(\text{OD 280}) = 1,8 \pm 0,2$$

3.4. Gerçek Zamanlı PZR Yöntemi

Analiz TaqMan® SNP Genotyping Assay ile (rs 1801133) belirtilen standart protokole uygun olarak gerçekleştirildi. Master Mix, assay ve dH₂O ile hazırlanan

karışım (Tablo 2), 96 kuyucuklu plakaya her bir örnek için 9 µl olacak şekilde konulduktan sonra, üzerine 1 µl örnek DNA'sı konuldu.

Tablo 2: Gerçek Zamanlı PZR Bileşenleri Tablosu

İçerik	Reaksiyon hacmi /tüp	n reaksiyon için hacim
Master mix	5 µl	n x 5 µl
Assay	0,25 µl	n x 0,25 µl
Su	3,75 µl	n x 3,75 µl
DNA örneği	1 µl	
Toplam Hacim	10 µl	

Tablo 3: VIC/FAM Boyalarının C ve T Allelleri Olarak Tanımlanması

Hedef Dizi [VIC (C alleli)/FAM (T alleli)]
GAAAAGCTGCGTGATGATGAAATCG[G/A]CTCCCGCAGACACCTTCTCCTTCAA

Gerçek Zamanlı PZR işlemi Applied Biosystem 7500® cihazı ile yapıldı. VIC ve FAM boylarına göre genotipleme işlemi gerçekleştirildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t-test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarında hastaların yaşları anlamlı olarak ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hasta grubunda kadın hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda hastaların Body Mass Index (BMİ) değeri anlamlı olarak ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunda BMİ Karşılaştırması

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	
Yaş	52,6 ± 11,1	53,0 17,0 - 75,0	50,9 ± 11,2	51,0 22,0 - 77,0	0,067
Cinsiyet	Kadın	117 66,5%	110 56,1%		0,041
	Erkek	59 33,5%	86 43,9%		
BMI	24,5 ± 2,9	24,1 18,7 - 32,0	24,8 ± 2,2	24,5 19,7 - 33,4	0,173

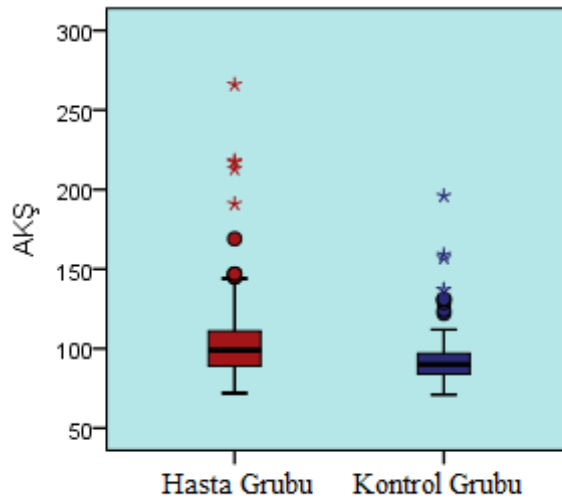
Mann-whitney u test / Ki-kare test

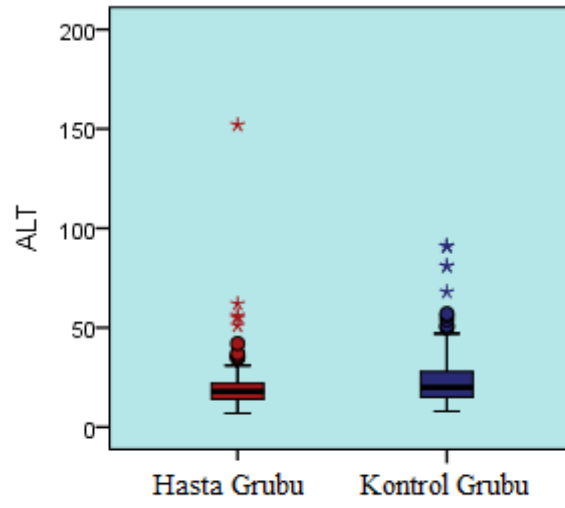
Hasta grubunda Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (Şekil 4) ve üre değeri (Şekil 7) kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda Alanin aminotransferaz (ALT) (Şekil 5) ve Gama Glutamil Transferaz (GGT) (Şekil 6) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda Aspartat Aminotransferaz (AST), kreatinin, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Hemoglobin (HGB), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Trombosit (PLT), Trigliserid (TG), total kolesterol, ürik asit değeri anlamlı olarak ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Bireylere Ait Demografik Veriler

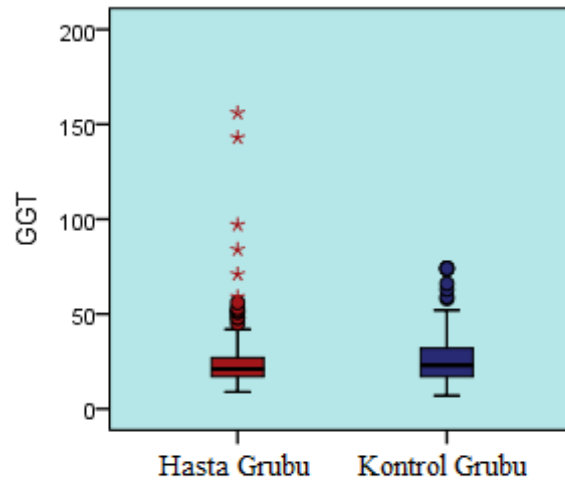
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p		
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)			
AKŞ	104,1 ± 26,8	99,0	72,0 - 266,0	92,2 ± 15,7	90,0	71,0 - 196,0	0,000
ALT	20,1 ± 13,0	18,0	7,0 - 152,0	23,9 ± 14,9	20,0	8,0 - 91,0	0,007
AST	20,7 ± 7,0	20,0	6,0 - 74,0	21,9 ± 9,3	19,0	11,0 - 103,0	0,494
Kreatinin	0,9 ± 1,1	0,7	0,4 - 9,2	0,7 ± 0,5	0,7	0,4 - 7,0	0,446
GGT	25,4 ± 18,2	21,0	9,0 - 156,0	26,1 ± 12,6	23,0	7,0 - 74,0	0,040
HDL	48,5 ± 14,2	47,0	24,0 - 129,0	49,8 ± 29,5	44,0	23,0 - 383,0	0,186
HGB	13,0 ± 1,6	13,2	5,5 - 17,3	13,2 ± 1,5	13,3	7,3 - 16,6	0,345
LDL	123,7 ± 42,7	121,0	14,0 - 254,0	125,5 ± 32,6	120,0	44,0 - 224,0	0,502
MPV	8,7 ± 1,2	8,6	6,3 - 14,2	8,5 ± 0,9	8,5	6,6 - 12,6	0,077
PLT	252,7 ± 55,1	250,5	39,0 - 398,0	261,4 ± 58,2	250,0	131,0 - 477,0	0,405
TG	144,9 ± 78,7	130,0	41,0 - 603,0	131,8 ± 65,0	125,0	17,0 - 452,0	0,218
Total Kolesterol	201,2 ± 44,6	199,5	101,0 - 343,0	201,9 ± 37,3	204,0	52,0 - 318,0	0,867
Üre	33,7 ± 13,4	32,0	3,9 - 132,0	28,6 ± 7,8	29,0	12,0 - 53,0	0,000
Ürik Asit	4,9 ± 2,2	4,8	2,2 - 28,0	5,0 ± 1,4	4,9	1,0 - 8,0	0,181

Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test

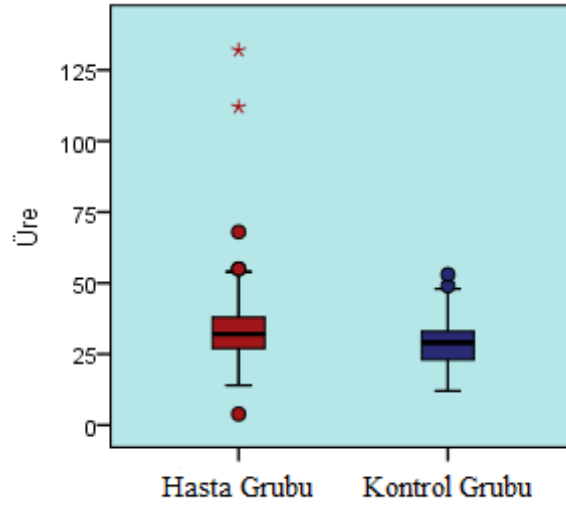
**Şekil 4: Açlık Kan Şekeri Box-Plot Analizi Grafiği**



Şekil 5: Alanin Aminotransferaz Box-Plot Analizi Grafiği



Şekil 6: Gama Glutamil Transferaz Box-Plot Analizi Grafiği



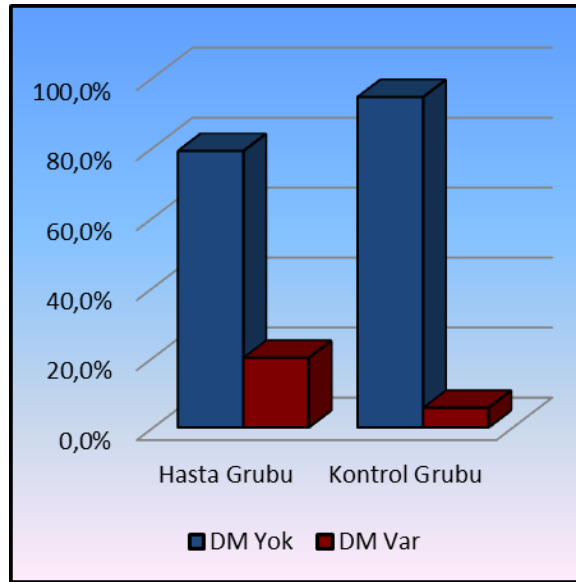
Şekil 7: Üre Box-Plot Analizi Grafiği

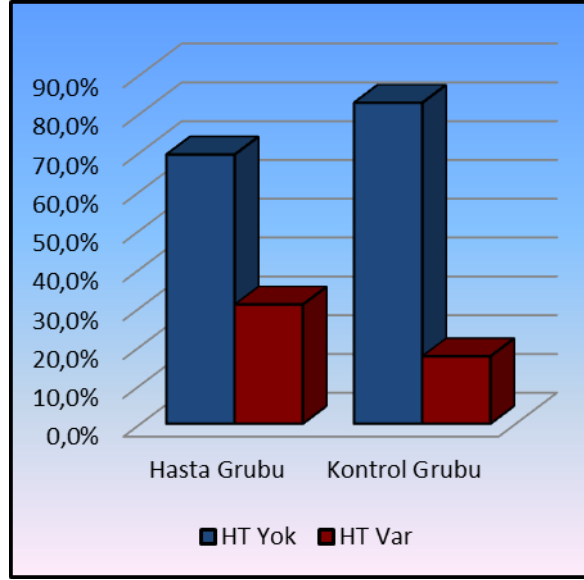
Hasta grubunda Diabetes Mellitus (DM) oranı, kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 8). Hasta grubunda Hipertansiyon (HT) oranı kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 9). Hasta grubunda ARB/ACE inhibitörü kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 10). Hasta grubunda birinci derecede (anne, baba, kardeş) erkek akrabalarda 55 yaşından, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce kalp damar hastalığı, kalp krizi (enfarktüs) veya ani ölüm bulunması olarak tanımlanan Aile Öyküsü (AÖ) oranı kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 11). Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanım oranı, beta bloker oranı, kalsiyum kanal blokeri kullanım oranı, statin kullanım oranı anlamlı olarak ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Bireylere Ait Demografik Veriler

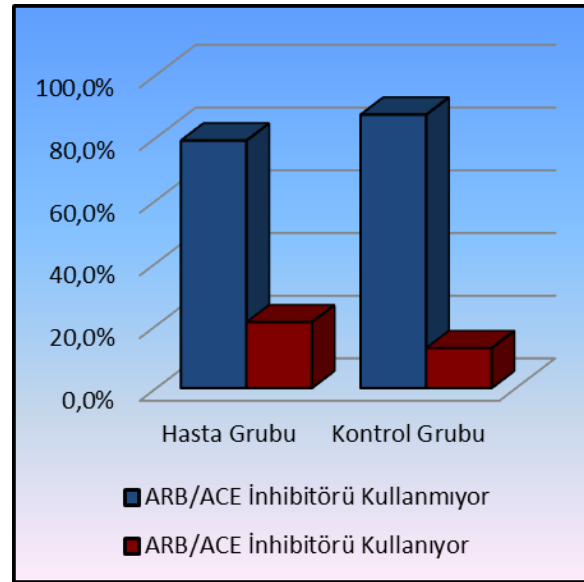
		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Sigara	Kullanmıyor	121	68,8%	148	75,5%	0,146
	Kullanıyor	55	31,3%	48	24,5%	
DM	Yok	139	79,0%	185	94,4%	0,000
	Var	35	19,9%	11	5,6%	
HT	Yok	122	69,3%	162	82,7%	0,003
	Var	54	30,7%	34	17,3%	
ARB/ACE İnhibitörü	Kullanmıyor	139	79,0%	171	87,2%	0,033
	Kullanıyor	37	21,0%	25	12,8%	
AÖ	Yok	105	59,7%	159	81,1%	0,000
	Var	71	40,3%	37	18,9%	
Beta Bloker	Kullanmıyor	146	83,0%	173	88,3%	0,143
	Kullanıyor	30	17,0%	23	11,7%	
Kalsiyum Kanal Blokleri	Kullanmıyor	149	84,7%	177	90,3%	0,099
	Kullanıyor	27	15,3%	19	9,7%	
Statin	Kullanmıyor	131	74,4%	157	80,1%	0,192
	Kullanıyor	45	25,6%	39	19,9%	

Ki-kare test

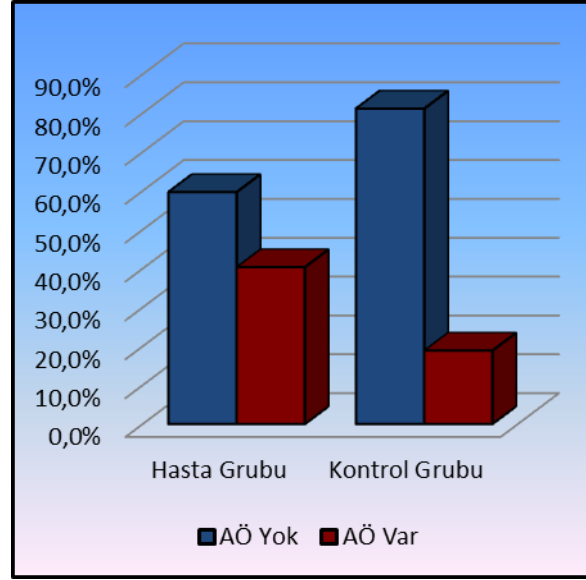
**Şekil 8: Diabetes Mellitus Dağılım Grafiği**



Şekil 9: Hipertansiyon Dağılım Grafiği



Şekil 10: ARB/ACE İnhibitörü Kullanım Dağılım Grafiği



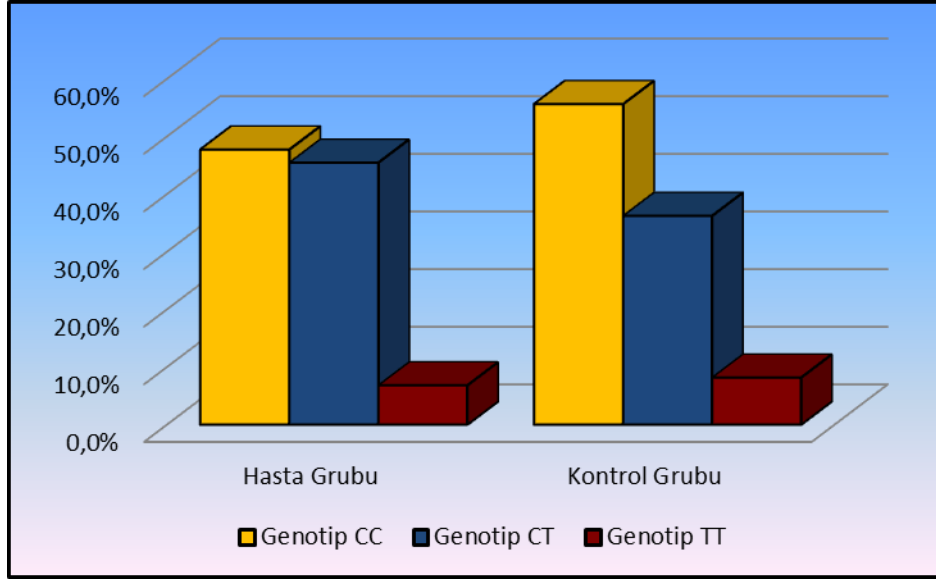
Şekil 11: Aile Öyküsü Varlığı Grafiği

Hasta ve kontrol grubunda genotip (Şekil 12) ve allel dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 7 ve Tablo 8).

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Bireylerde Genotip Dağılımı Tablosu

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Genotip	CC	84	47,7%	109	55,6%	0,194
	CT	80	45,5%	71	36,2%	
	TT	12	6,8%	16	8,2%	

Ki-kare test



Şekil 12: Genotip Dağılım Grafiği

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Bireylerde Allel Dağılımı Tablosu

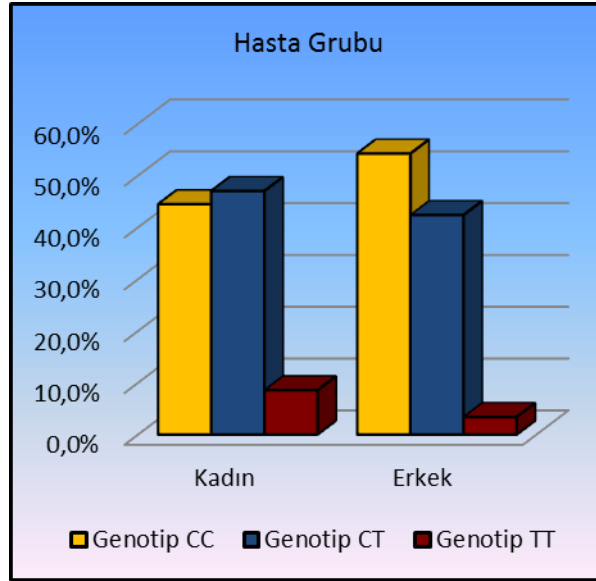
		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Genotip	C	248	70,45%	289	73,72%	0,326
	T	104	29,54%	103	26,27%	

Hasta grubunda kadın ve erkeklerde genotip dağılımı anlamlı olarak ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubunda kadın ve erkeklerde genotip dağılımı anlamlı olarak ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9, Şekil 13 ve Şekil 14).

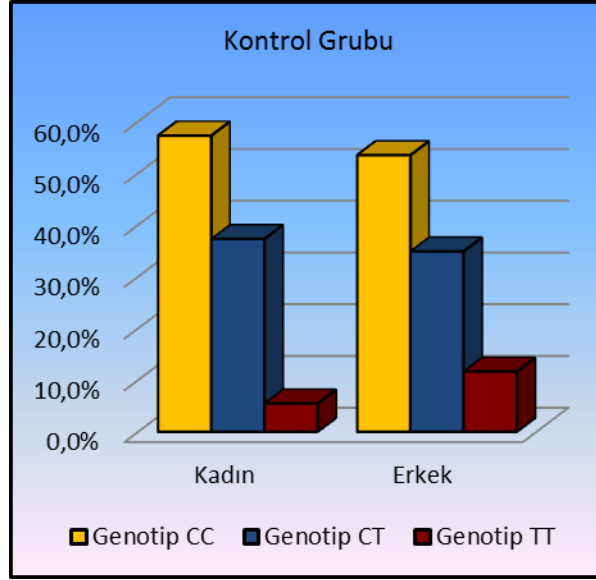
Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarında Kadın ve Erkekler Bireylerde Genotip Dağılımı Tablosu

		Kadın		Erkek		p
		n	%	n	%	
Hasta Grubu						
Genotip	CC	52	44,4%	32	54,2%	0,286
	CT	55	47,0%	25	42,4%	
	TT	10	8,5%	2	3,4%	
Kontrol Grubu						
Genotip	CC	63	57,3%	46	53,5%	0,293
	CT	41	37,3%	30	34,9%	
	TT	6	5,5%	10	11,6%	

Ki-kare test



Şekil 13: Hasta Grubunda Genotip Dağılım Grafiği



Şekil 14: Kontrol Grubunda Genotip Dağılım Grafiği

5. TARTIŞMA

Kardiyak Sendrom X (KSX); anjina, normal koroner arterler ve ST segment depresyonuyla karakterize bir sendromdur. Ancak, günümüzde kardiyovasküler olay riskini artıran ve önemli bir morbidite sebebi olarak gösterilen bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Patogenezin net olarak aydınlatılamaması, tanı ve dolayısı ile tedaviyi zorlaştırmaktadır [23]. Günümüzde KSX' in daha başarılı şekilde tanımlanması ve araştırılmasıyla birlikte, endotel fonksiyon bozukluğunun mikrovasküler disfonksiyonda rol oynadığı düşünülmektedir ve bu nedenle de mikrovasküler yapılar düzeyinde de çalışmalara başlanmıştır [109]. Farmakolojik tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri ile KSX için kısıtlı da olsa başarılı tedavi yaklaşımları oluşturulmaktadır. Bunun yanı sıra tedavi kılavuzlarında ise henüz ideal tedavi açısından net bir yaklaşım bulunmamaktadır [23].

KSX'in kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlendiği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı şüphesi nedeniyle ilk kardiyak kateterizasyonlarını olacak olan 32,856 hastayı içeren bir çalışmada, anjiyografiden sonra erkeklerin %7.1'ine karşılık kadınların %23.3'ünün normal koroner arterlere sahip olduğu saptanmıştır. Göğüs ağrısıyla başvuran ve ardından anjiyografi yapılan 886 hastayı inceleyen başka bir çalışmada ise, kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla (%41 ve %8) "normal koroner arterler" taşıdıklarına dair tanı alınmıştır. Bununla birlikte, perimenopozal ya da postmenopozal kadınların "obstrüktif koroner arter hastalığı olmadan anjina" riskinin artmış olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. KSX tanılı 99 kadın hastayı içeren bir çalışma ortalama tanı alma yaşının 48.5 ve kadınların %61.5'inin postmenopozal olduğunu göstermiştir. KSX hastalığına sahip bireylerin genel popülasyona göre metabolik sendrom özelliklerini (ör; hipertansiyon, dislipidemi ve insülin rezistansı) gösterme olasılıkları daha yüksektir. Buna ek olarak, bu hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede endotel-bağımlı ya da endotel-bağımsız mikrovasküler fonksiyon bozukluğu gösterdikleri saptanmıştır [23].

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında rol alan anahtar bir enzimdir. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır.

Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF ve plazma homosistein düzeyi artmaktadır. MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, MTHFR enziminde inaktivasyona neden olarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosistinüri görülmesine neden olur [23].

KSX'li 42 ardışık kadın hastada yapılan çalışmada, 14 (33%) kişi MTHFR C677T mutasyonu açısından homozigot iken kontrol grubunda 100 bireyden 16'sı (16%) homozigot olarak tespit edilmiştir. Grup dağılımında bağımlı değişkenlerde lojistik regresyon modeli kullanılarak yapılan analizde, C677T mutasyonu için homozigot olma durumunun KSX için önemli bir belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (OR 2.62, 95% ve güven aralığı [CI] 1.14–6.05). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda 176 bireyden 12'si (%6,8) MTHFR C677T mutasyonu açısından homozigot iken kontrol grubunda 196 bireyden 16'sı (%8,2) homozigot olarak tespit edilmiştir. Hasta grubunda ise; 10 (%8,5) kadın birey MTHFR C677T mutasyonu açısından homozigot iken 2 (%3,4) erkek birey homozigot olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir başka çalışmanın sonuçlarına dayanarak, özellikle MTHFR mutasyonu olan KSX'li hastalarda, mikrovasküler disfonksiyonun; hem endotel-bağımlı hem de endotel-bağımsız disfonksiyon ile birlikte “fizyolojik olarak donmuş” arterler sendromu olarak tanımlanabileceği öne sürülmüştür [110]. Aynı zamanda Arroyo-Espliguero ve ark. tarafından da KSX hastalarında artmış vasküler sertlik raporlanmıştır [83].

Yapılan bir başka çalışmanın sonuçları da C677T homozigot mutasyonu ile KSX ve endotel disfonksiyon arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak KSX ile C677T mutasyonu arasında sağlam bir genetik ilişki ortaya koyabilmek için çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olduğu bildirilmiştir [110, 111].

Daha önce yapılan çalışmalarda, MTHFR C677T bölge mutasyonu ile kardiyak etkiler arasındaki ilişki, hedef organ hasarıyla bağlantılı bulunmuştur. Diğer çalışmalardaki hasta gruplarında, homozigot MTHFR C677T mutasyonu, kardiyovasküler hastalık risk artışı yönünden ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuç, yakın zamanda yapılmış geniş ölçekli bir epidemiyolojik çalışma ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada, düşük serum folat ve yüksek homosistein düzeylerine rağmen, MTHFR C677TT genotipi bizim çalışmamıza paralel olarak düşük kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir [112].

23 çalışma sonucunun dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, MTHFR C677T genotipi, kardiyovasküler hastalığı olan 5869 hastada ve 6644 sağlıklı kontrol grubunda çalışılmıştır. TT genotipinin prevalansı; kontrol grubundaki farklı gruplar arasında %5,4 ile %16,0 arasında değişirken, hasta grubundaki farklı gruplarda %6,5 ile %29,7 arasında değişkenlik göstermiştir. Tüm çalışmalarda, hasta ve kontrol gruplarında farklı genotiplerin ve allel frekanslarının dağılımının neredeyse aynı olduğu gözlenmiştir. TT genotipi; hastalarda %11,9 iken kontrol grubunda bu oran %11,7 olarak belirtilmiştir. Yine aynı meta-analizde ortaya çıkan bir sonuç olarak, TT genotipine sahip olan bireylerde, normal yabancı CC genotipine sahip olanlara göre ortalama %25 daha yüksek homosistein seviyesi saptanmış olmasına rağmen genel olarak kardiyovasküler sistem hastalıklarında ya da spesifik olarak koroner kalp hastalıklarında risk artışı olmadığı bildirilmiştir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalığa sahip bireylerde görülen küçük oranlardaki homosistein yükselmeleri ile birlikte yaygın olarak görülen MTHFR mutasyonunun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olmadığı bu meta-analiz ile kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerdeki artmış homosistein düzeyinin epifenomen olduğunu savunan sözkonusu meta-analizde bu durum, vasküler hastalıklar ve renal fonksiyonlar için iyi anlaşılmiş standart risk faktörlerinin etkilerinin bir sonucu olarak ele alınmış ve doğrudan bir risk faktörüne neden olmadığı belirtilmiştir [113]. Bizim çalışmamızda da bu verilere paralel olarak; hasta grubunda %6,8 TT genotipi oranına kıyasla kontrol grubunda %8,2 oranında TT genotipi tespit edilmiştir.

Folat ve homosistein metabolizmasında etkili olan bir enzim olarak MTHFR, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Çünkü C677T mutasyonu, MTHFR enzimini kodlayan gen üzerinde en sık görülen mutasyon olmakla beraber; hiperhomosisteinemi oluşmasında da etkili olarak görülen en fazla raporlanan genetik nedendir. Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olması da C677T varyantını kardiyovasküler hastalıkların genetik temelini araştırmak için iyi bir aday yapmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, 176 KSX hastası (yaş ortalaması $52,6 \pm 11,1$, %66,5 kadın) ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip asemptomatik 196 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu (yaş ortalaması $50, \pm 11,2$, %56,1 kadın) dahil ederek MTHFR C677T mutasyonu açısından değerlendirdik. KSX'in kadınlarda göreceli olarak daha

çok görüldüğü öne sürülen çalışmaya paralel olarak [34] bizim çalışmamızın hasta grubunda kadın hasta oranı kontrol grubundan anlamlı olarak ($p < 0,05$) daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızın genotipleme analizi sonucunda elde ettiğimiz genotip ve allel dağılımları açısından, hasta ve kontrol grubunda kadın ve erkeklerde anlamlı bir fark ($p > 0,05$) bulunamamıştır.

MTHFR varyantları üzerinde birçok klinik çalışma yapılmış olsa da hastalık ve sendromların multifaktöriyel yapıları ve MTHFR polimorfizmleriyle etkileşebilecek poli-genetik, epigenetik ve çevresel faktörleri tanımda yetersiz kalınması nedeniyle sonuçları çelişkili olan birçok çalışma bulunmaktadır.

Ancak çalışmamıza ait istatistiksel sonuçlar, mutasyon açısından hasta ve kontrol gruplarında anlamlı bir fark göstermemiş olması ile birlikte, KSX'te homosistein metabolizmasının endotel disfonksiyona ve dolayısıyla mikrovasküler dolaşıma etkisinin doğrudan olmadığını göstermektedir.

MTHFR enziminin folat ve homosistein metabolizmasına bağlı olduğu biliniyor olsa da genin regülasyonu ile ilgili bilinmeyen ve aydınlatılması gereken pek çok nokta bulunmaktadır. MTHFR geninin regülatör bölgesinin ve genin düzenlenmesinin daha iyi anlaşılması için MTHFR geni ile ilgili yapılacak olan çok uluslu daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda, MTHFR C677T mutasyonu ile KSX arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulmamızla birlikte; bu ilişkinin daha detaylı ve ileri analizlerle aydınlatılması için hasta ve kontrol grubunda birey sayılarının da arttırılarak yeni çalışmaların planlanmasının ve yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Crea, F. and G.A. Lanza, *Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X*. Heart, 2004. 90(4): p. 457-63.
2. Flugelman, M.Y., et al., *Clinical, psychological and thallium stress studies in patients with chest pain and normal coronary arteries*. Int J Cardiol, 1991. 33(3): p. 401-8.
3. Hutchison, S.J., P.A. Poole-Wilson, and A.H. Henderson, *Angina with normal coronary arteries: a review*. Q J Med, 1989. 72(268): p. 677-88.
4. Egashira, K., et al., *Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms*. N Engl J Med, 1993. 328(23): p. 1659-64.
5. Kaski, J.C., et al., *Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study*. J Am Coll Cardiol, 1995. 25(4): p. 807-14.
6. Cannon, R.O., 3rd, P.G. Camici, and S.E. Epstein, *Pathophysiological dilemma of syndrome X*. Circulation, 1992. 85(3): p. 883-92.
7. Buffon, A., et al., *Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. 279(6): p. H2627-33.
8. Woo, K.S., et al., *Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans*. Circulation, 2000. 101(12): p. E116.
9. Bellamy, M.F., et al., *Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults*. Circulation, 1998. 98(18): p. 1848-52.
10. Lentz, S.R., *Homocysteine and vascular dysfunction*. Life Sci, 1997. 61(13): p. 1205-15.
11. Rosenblatt, D.S., *Methylenetetrahydrofolate reductase*. Clin Invest Med, 2001. 24(1): p. 56-9.
12. Homberger, A., et al., *Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene*. Eur J Hum Genet, 2000. 8(9): p. 725-9.
13. Weisberg, I., et al., *A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity*. Mol Genet Metab, 1998. 64(3): p. 169-72.
14. Daly, S.F., et al., *The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue*. Br J Obstet Gynaecol, 1999. 106(11): p. 1214-8.
15. Stern, L.L., et al., *Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene*. J Nutr, 2000. 130(9): p. 2238-42.
16. Goyette, P., et al., *Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency*. Am J Hum Genet, 1995. 56(5): p. 1052-9.
17. Welch, G.N. and J. Loscalzo, *Homocysteine and atherothrombosis*. N Engl J Med, 1998. 338(15): p. 1042-50.

18. Kemp, H.G., W.C. Elliott, and R. Gorlin, *The anginal syndrome with normal coronary arteriography*. Trans Assoc Am Physicians, 1967. 80: p. 59-70.
19. Kemp, H.G., Jr., *Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms*. Am J Cardiol, 1973. 32(3): p. 375-6.
20. Zorc-Pleskovic, R., et al., *Inflammatory changes in small blood vessels in the endomyocardium of cardiac syndrome X in female patients with increased C-reactive protein*. Folia Biol (Praha), 2008. 54(1): p. 30-2.
21. Adamian, A.A., et al., *[Simultaneous surgical treatment of giant ventral hernia and large stomach ulcer]*. Khirurgiia (Mosk), 1991(3): p. 123-5.
22. Lanza, G.A., *Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives*. Heart, 2007. 93(2): p. 159-66.
23. Agrawal, S., P.K. Mehta, and C.N. Bairey Merz, *Cardiac Syndrome X: update 2014*. Cardiol Clin, 2014. 32(3): p. 463-78.
24. Cannon, R.O., 3rd and S.E. Epstein, *"Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries*. Am J Cardiol, 1988. 61(15): p. 1338-43.
25. Turiel, M., et al., *Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris*. Am J Cardiol, 1987. 60(7): p. 503-7.
26. Al Suwaidi, J., et al., *Pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for chest pain in patients with normal findings on angiography*. Mayo Clin Proc, 2001. 76(8): p. 813-22.
27. Hurst, T., et al., *Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment*. Am J Med, 2006. 119(7): p. 560-6.
28. Lichtlen, P.R., K. Bargheer, and P. Wenzlaff, *Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings*. J Am Coll Cardiol, 1995. 25(5): p. 1013-8.
29. Kemp, H.G., et al., *Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study*. J Am Coll Cardiol, 1986. 7(3): p. 479-83.
30. Johnson, B.D., et al., *Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study*. Eur Heart J, 2006. 27(12): p. 1408-15.
31. Humphries, K.H., et al., *Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes*. Am Heart J, 2008. 155(2): p. 375-81.
32. Bugiardini, R. and C.N. Bairey Merz, *Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy*. JAMA, 2005. 293(4): p. 477-84.
33. Larsen, W. and B. Mandlaco, *Chest pain with angiographic clear coronary arteries: A provider's approach to cardiac syndrome X*. J Am Acad Nurse Pract, 2009. 21(7): p. 371-6.
34. Kaski, J.C., *Overview of gender aspects of cardiac syndrome X*. Cardiovasc Res, 2002. 53(3): p. 620-6.
35. Reis, S.E., et al., *Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study*. Am Heart J, 2001. 141(5): p. 735-41.
36. Phan, A., C. Shufelt, and C.N. Merz, *Persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease*. JAMA, 2009. 301(14): p. 1468-74.
37. Marroquin, O.C., et al., *Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from*

- the Women's Ischemia Syndrome Evaluation*. *Circulation*, 2004. 109(6): p. 714-21.
38. Arthur, H.M., et al., *Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease*. *Can J Cardiol*, 2012. 28(2 Suppl): p. S42-9.
 39. Eriksson, B.E., et al., *Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 36(5): p. 1619-25.
 40. Raitakari, O.T., et al., *Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults*. *Ann Intern Med*, 1999. 130(7): p. 578-81.
 41. Gokce, N., et al., *Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients*. *Am J Cardiol*, 2005. 95(2): p. 266-8.
 42. Nossaman, V.E., B.D. Nossaman, and P.J. Kadowitz, *Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease*. *Cardiol Rev*, 2010. 18(4): p. 190-7.
 43. Frishman, W.H., *beta-Adrenergic blockade in cardiovascular disease*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013. 18(4): p. 310-9.
 44. Cotrim, C., A.G. Almeida, and M. Carrageta, *Cardiac syndrome X, intraventricular gradients and, beta-blockers*. *Rev Port Cardiol*, 2010. 29(2): p. 193-203.
 45. Bugiardini, R., et al., *Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X*. *Am J Cardiol*, 1989. 63(5): p. 286-90.
 46. Leonardo, F., et al., *Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance*. *Cardiologia*, 1999. 44(12): p. 1065-9.
 47. Kalinowski, L., et al., *Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action*. *Circulation*, 2003. 107(21): p. 2747-52.
 48. Sen, N., et al., *Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X*. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2009. 9(5): p. 371-9.
 49. Parker, J.D. and J.O. Parker, *Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia*. *Can J Cardiol*, 2012. 28(2 Suppl): p. S70-80.
 50. Cannon, R.O., 3rd, et al., *Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve*. *Am J Cardiol*, 1985. 56(4): p. 242-6.
 51. Sutsch, G., et al., *Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina*. *Int J Cardiol*, 1995. 52(2): p. 135-43.
 52. Lanza, G.A., et al., *Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X*. *Am J Cardiol*, 1999. 84(7): p. 854-6, A8.
 53. Gould, H.J., 3rd, et al., *Ranolazine attenuates behavioral signs of neuropathic pain*. *Behav Pharmacol*, 2009. 20(8): p. 755-8.
 54. Mehta, P.K., et al., *Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011. 4(5): p. 514-22.
 55. Ferrari, R., G. Guardigli, and C. Ceconi, *Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium*. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2010. 24(4): p. 331-9.
 56. Nalbantgil, I., et al., *Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X*. *Cardiology*, 1998. 89(2): p. 130-3.

57. Kaski, J.C., et al., *Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina*. J Am Coll Cardiol, 1994. 23(3): p. 652-7.
58. Chen, J.W., et al., *Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X*. Am J Cardiol, 2002. 90(9): p. 974-82.
59. Pauly, D.F., et al., *In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. Am Heart J, 2011. 162(4): p. 678-84.
60. Anderson, T.J., et al., *The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion*. N Engl J Med, 1995. 332(8): p. 488-93.
61. Kayikcioglu, M., et al., *Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1*. Eur Heart J, 2003. 24(22): p. 1999-2005.
62. Fabian, E., et al., *Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients*. Am J Cardiol, 2004. 94(5): p. 652-5.
63. Zhang, X., et al., *Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X*. Coron Artery Dis, 2014. 25(1): p. 40-4.
64. Elliott, P.M., et al., *Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X)*. Heart, 1997. 77(6): p. 523-6.
65. Emdin, M., et al., *Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X*. J Am Coll Cardiol, 1989. 14(6): p. 1450-3.
66. Yoshio, H., et al., *Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X*. J Am Coll Cardiol, 1995. 25(7): p. 1547-51.
67. Lanza, G.A., et al., *Effects of bamiphylline on exercise testing in patients with syndrome X*. G Ital Cardiol, 1997. 27(1): p. 50-4.
68. Sindrup, S.H. and T.S. Jensen, *Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action*. Pain, 1999. 83(3): p. 389-400.
69. Cannon, R.O., 3rd, et al., *Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms*. N Engl J Med, 1994. 330(20): p. 1411-7.
70. Cox, I.D., C.M. Hann, and J.C. Kaski, *Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms*. Eur Heart J, 1998. 19(2): p. 250-4.
71. O'Keefe, J.H., N.M. Gheewala, and J.O. O'Keefe, *Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(3): p. 249-55.
72. Botker, H.E., et al., *Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X)*. Lancet, 1993. 342(8864): p. 136-40.
73. Rosano, G.M., et al., *Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency*. Eur Heart J, 1995. 16(5): p. 610-4.

74. Lanza, G.A., et al., *Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X*. Am J Cardiol, 2004. 94(1): p. 40-4.
75. Cosin-Sales, J., et al., *C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(9): p. 1468-74.
76. Davignon, J. and P. Ganz, *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Circulation, 2004. 109(23 Suppl 1): p. III27-32.
77. Opherk, D., et al., *Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms*. Circulation, 1981. 63(4): p. 817-25.
78. Lanza, G.A., et al., *Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X*. Am J Cardiol, 1999. 84(10): p. 1187-91.
79. Bottcher, M., et al., *Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X*. Circulation, 1999. 99(14): p. 1795-801.
80. Motz, W., et al., *Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms*. Am J Cardiol, 1991. 68(10): p. 996-1003.
81. Torres, J.L. and P.M. Ridker, *Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events*. Curr Opin Cardiol, 2003. 18(6): p. 471-8.
82. Tousoulis, D., et al., *Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X)*. Clin Cardiol, 2001. 24(4): p. 301-4.
83. Arroyo-Espliguero, R., et al., *Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X*. Eur Heart J, 2003. 24(22): p. 2006-11.
84. Hayward, C.S., R.P. Kelly, and P. Collins, *The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function*. Cardiovasc Res, 2000. 46(1): p. 28-49.
85. Albertsson, P.A., H. Emanuelsson, and I. Milsom, *Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X*. Int J Cardiol, 1996. 54(1): p. 13-20.
86. Rosano, G.M., et al., *17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X*. J Am Coll Cardiol, 1996. 28(6): p. 1500-5.
87. Lagerqvist, B., C. Sylven, and A. Waldenstrom, *Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms*. Br Heart J, 1992. 68(3): p. 282-5.
88. Rosen, S.D., et al., *Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X*. Heart, 2002. 87(6): p. 513-9.
89. Dean, J.D., et al., *Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X")*. Lancet, 1991. 337(8739): p. 456-7.
90. Cavallo Perin, P., et al., *Microvascular angina (cardiological syndrome X) per se is not associated with hyperinsulinaemia or insulin resistance*. Eur J Clin Invest, 2000. 30(6): p. 481-6.
91. Goyette, P. and R. Rozen, *The thermolabile variant 677C-->T can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase*. Hum Mutat, 2000. 16(2): p. 132-8.

92. Goyette, P., et al., *Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*. Mamm Genome, 1998. 9(8): p. 652-6.
93. Sibani, S., et al., *Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria*. Hum Mutat, 2000. 15(3): p. 280-7.
94. Bagley, P.J. and J. Selhub, *A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. 95(22): p. 13217-20.
95. Bailey, L.B., et al., *Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms*. J Nutr, 2002. 132(7): p. 1872-8.
96. Botto, L.D. and Q. Yang, *5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review*. Am J Epidemiol, 2000. 151(9): p. 862-77.
97. Ueland, P.M., *Homocysteine species as components of plasma redox thiol status*. Clin Chem, 1995. 41(3): p. 340-2.
98. Finkelstein, J.D., *The metabolism of homocysteine: pathways and regulation*. Eur J Pediatr, 1998. 157 Suppl 2: p. S40-4.
99. Selhub, J., et al., *Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis*. N Engl J Med, 1995. 332(5): p. 286-91.
100. Gaughan, D.J., et al., *The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene*. Gene, 2000. 257(2): p. 279-89.
101. Wang, Y., et al., *Variants in MTHFR gene and neural tube defects susceptibility in China*. Metab Brain Dis, 2015.
102. Tonetti, C., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in four siblings: a clinical, biochemical, and molecular study of the family*. Am J Med Genet, 2000. 91(5): p. 363-7.
103. Li, Z., et al., *Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a Multicenter Case-Control Study in China*. Stroke, 2003. 34(9): p. 2085-90.
104. Frosst, P., et al., *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase*. Nat Genet, 1995. 10(1): p. 111-3.
105. Gotze, T., et al., *Gene polymorphisms of folate metabolizing enzymes and the risk of gastric cancer*. Cancer Lett, 2007. 251(2): p. 228-36.
106. Slattery, M.L., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999. 8(6): p. 513-8.
107. Trifonova, E.A., et al., *The Genetic Diversity and Structure of Linkage Disequilibrium of the MTHFR Gene in Populations of Northern Eurasia*. Acta Naturae, 2012. 4(1): p. 53-69.
108. Morita, H., et al., *Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. 18(9): p. 1465-9.

109. Cianflone, D., G.A. Lanza, and A. Maseri, *Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes*. Eur Heart J, 1995. 16 Suppl I: p. 96-103.
110. Alroy, S., et al., *Endothelial cell dysfunction in women with cardiac syndrome X and MTHFR C677T mutation*. Isr Med Assoc J, 2007. 9(4): p. 321-5.
111. van Asselt, K.M., et al., *Role of genetic analyses in cardiology: part II: heritability estimation for gene searching in multifactorial diseases*. Circulation, 2006. 113(8): p. 1136-9.
112. Trovato, F.M., et al., *Relationship of MTHFR gene polymorphisms with renal and cardiac disease*. World J Nephrol, 2015. 4(1): p. 127-37.
113. Brattstrom, L., et al., *Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis*. Circulation, 1998. 98(23): p. 2520-6.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 83045809/604.01/ 223513
Konu:

İstanbul/...../.....


24 Ekim 2014

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İgi: 16.09.2014 tarih, 19451483/604.01-02 7539 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr.Sibel ÖZYAZGAN**'ın danışmanlığında **Yüksek Lisans Öğrencisi Mol.Biy.Cemre KANDAZ**'ın yürütücülüğünde **Uzm.Dr.Bülent DEMİR** ve **M.Sc.Burak ÖNAL**'ın yardımcılıklarında "**Kardiyak Sendrom X Hastalarında MTHFR C677T Gen Mutasyonunun Belirlenmesi**" başlıklı **Yüksek Lisans Tezi (Araştırma Fonu)** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **14 Ekim 2014** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup;Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirmesini rica ederim.


Prof.Dr. Ozgur KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Cemre	Soyadı	Kandaz
Doğ. Yeri	Şişli - İstanbul	Doğ. Tar.	01.10.1991
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	10622932252
Email	cemrekandaz@gmail.com	Tel	0538 459 1011

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik	2013
Lise	Nişantaşı Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Klinik Araştırma Koord.	Covance, Merck Sharp & Dohme	2015 - Günümüz
2.	Klinik Araştırma Uzmanı	Monitor Medikal Araştırma ve Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.	2014 - 2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Andleeb Shahzadi, Ikbal Sonmez, Oruc Allahverdiyev, Burak Onal, Cemre Kandaz, Sibel Ozmen Ozyazgan, Ahmet Gokhan Akkan and Zeliha Yazici. *Cardiac Troponin-I (cTnI) a Biomarker of Cardiac Injuries Induced by Doxorubicin Alone and in Combination with Ciprofloxacin, Following Acute and Chronic Dose Protocol in Sprague Dawley Rats*. International Journal of Pharmacology, 2014. 10: 258-266.
2. Demir B, Önal B, Özyazgan S, Kandaz C, Uzun H, Açıkşarı G, Uygun T, Opan S, Karakaya O, Akkan AG. *Does Inflammation Have a Role in the Pathogenesis of Cardiac Syndrome X? A Genetic-Based Clinical Study With Assessment of Multiple Cytokine Levels*. Angiology. 2015 Jun 9.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Yüzme, Pilates