



**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK SENDROM X İLE OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ  
SENDROMUNUN İLİŞKİSİ VE UYKU APNESİ TEDAVİSİNİN  
MİYOKARDİYAL İSKEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. ÜMİT ÖZTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2023**



**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARDİYAK SENDROM X İLE OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ  
SENDROMUNUN İLİŞKİSİ VE UYKU APNESİ TEDAVİSİNİN  
MİYOKARDİYAL İSKEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. ÜMİT ÖZTÜRK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. AHMET ALTUĞ ÇİNÇİN**

**İSTANBUL, 2023**

## 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 olmadığını beyan ederim.

Dr. Ümit Öztürk

## ÖNSÖZ

Tez çalışmasının her aşamasında bana yol gösterici ve destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Altuğ Çinçin'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanlığını yürüten Prof. Dr. Mustafa Kürşat Tigen'e, tez çalışmasının istatistik bölümünde büyük emeği olan Prof. Dr. Beste Özben Sadıç'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent Mutlu, Prof. Dr. Nurten Sayar, Prof. Dr. Alper Kepez, Prof. Dr. Murat Sünbül, Doç. Dr. Halil Ataş, Doç. Dr. Emre Gürel, Doç. Dr. Emre Aslanger, Doç. Dr. Batur Gönenç Kanar'a, birlikte çalıştığımız süre boyunca yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Uzm. Dr. Dursun Akaslan ve Uzm. Dr. Zekeriya Doğan'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmasının planlanmasında ve istatistik bölümünde büyük emeği olan Doç. Dr. Baran Balcan'a, tez çalışması süresince birlikte çalıştığımız Prof. Dr. Tunç Öneş, Prof. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım, Doç. Dr. Gülin Sünter ve Dr. Nuh Filizoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca birlikte asistanlık yaptığım başta Uzm. Dr. Hasan Özdil, Uzm. Dr. Murat Demirci, Uzm. Dr. Tuba Güçtekin, Uzm. Dr. Sinan Saymaz, Uzm. Dr. İpek Yıldız ve Uzm. Dr. Ayhan Kol, Dr. Selim Yazıcı ve Dr. Selin Büşra Çakır'a bana öğrettikleri ve paylaştığımız her şey için teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması süresinde hasta takibinde bana yardımcı olan Ebru Ören Okur'a, Leyla Kaplan'a, Erdal Örs'e ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarı'nın çok kıymetli çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Sonsuz anlayış ve destekleri ile her zaman yanımda olan kıymetli eşim ve sevgili aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit Öztürk

İstanbul, 2023

# İÇİNDEKİLER

|                                              |      |
|----------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ                                        | ii   |
| TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ                       | v    |
| KISALTMA VE SİMGELER                         | vi   |
| ÖZET                                         | viii |
| ABSTRACT                                     | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                             | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                            | 4    |
| 2.1. Kardiyak Sendrom X ve OSAS'ın Tarihçesi | 4    |
| 2.2. Epidemiyoloji                           | 5    |
| 2.3. Patogenez                               | 6    |
| 2.3.1. Koroner mikrovasküler disfonksiyon    | 6    |
| 2.3.2. Östrojen yetersizliği                 | 8    |
| 2.3.3. Miyokardiyal iskemi                   | 8    |
| 2.3.4. Artmış ağrı algısı                    | 9    |
| 2.3.5. Otonom sinir sistemi bozuklukları     | 10   |
| 2.4. Tanı                                    | 10   |
| 2.5. Tedavi                                  | 12   |
| 2.5.1. Anti-iskemik ajanlar                  | 12   |
| 2.5.1.1. Nitratlar                           | 12   |
| 2.5.1.2. Beta-blokerler                      | 12   |
| 2.5.1.3. Kalsiyum kanal blokerleri           | 13   |
| 2.5.1.4. Statinler                           | 13   |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.1.5. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri | 14 |
| 2.5.1.6. Alfa blokerler                                                                 | 14 |
| 2.5.1.7. Ranolazin                                                                      | 15 |
| 2.5.1.8. İvabradin                                                                      | 15 |
| 2.5.1.9. Trimetazidin                                                                   | 15 |
| 2.5.2. Östrojen replasman tedavisi                                                      | 16 |
| 2.5.3. Trisiklik antidepresanlar                                                        | 16 |
| 2.5.4. Etkinliği ile ilgili kanıt sınıfı daha düşük olan tedavi seçenekleri             | 16 |
| 2.6. Prognoz                                                                            | 18 |
| 2.7. OSAS ve Tedavisinin Kardiyovasküler Etkileri                                       | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                                                      | 20 |
| 3.1. Hasta Seçimi                                                                       | 20 |
| 3.1.1. Dahil edilme kriterleri                                                          | 20 |
| 3.1.2. Alınmama kriterleri                                                              | 20 |
| 3.1.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri                                                  | 20 |
| 3.2. Çalışma Dizaynı                                                                    | 21 |
| 3.2.1. Çalışma bütçesi                                                                  | 22 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz                                                               | 25 |
| 4. BULGULAR                                                                             | 26 |
| 5. TARTIŞMA                                                                             | 39 |
| 6. SONUÇ                                                                                | 46 |
| 7. KAYNAKLAR                                                                            | 47 |

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

**Tablo-1 :** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri

**Tablo-2 :** Çalışmaya Devam Etmeyi Kabul Eden Hastaların Genel Özellikleri

**Tablo-3 :** Çalışma Grubunun Polisomnografi ile Elde Edilen Bulguları

**Tablo-4 :** Çalışma Grubunun Tedavi Sonrası MPS Sonuçlarına Göre Dağılımı

**Tablo-5 :** Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Kanada Angina Skoru Ortalamaları

**Tablo-6 :** 3 Aylık CPAP Tedavisi Sonrasında Miyokardiyal İskemide Düzelme İle İlişkili Parametreler

**Tablo-7 :** 3 Aylık CPAP Tedavisi Sonrasında Miyokardiyal İskemide Düzelmeyen Derecesi (Delta [ $\Delta$ ]) İle İlişkili Parametreler

**Şekil-1 :** OSAS ve Kardiyovasküler Sonuçları

**Şekil-2 :** Kardiyak Sendrom X'te önerilen güncel medikal tedavi seçenekleri

**Şekil-3 :** Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi 20 Segment Modeli

**Şekil-4 :** Çalışmanın Akış Şeması

**Şekil-5 :** CPAP Tedavisi Öncesinde ve Sonrasında İskemik Segmentlerin Karşılaştırılması

**Şekil-6 :** CPAP Tedavisi Öncesi ve Sonrası Toplam İskemik Segment Sayısının Dağılımı

## KISALTMA VE SİMGELER

**ACE-İ** : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

**ARB** : Anjiotensin Reseptör Blokeri

**AHI** : Apne-Hipopne Endeksi

**ATP** : Adenozin Trifosfat

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**BTA** : Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi

**CFR** : Koroner Akım Rezervi

**CMR** : Kardiyak Manyetik Rezonans

**COVARDIS** : Uluslararası Koroner Vazomotor Bozukluklar Çalışma Grubu

**CPAP** : Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

**EDS** : Aşırı Gündüz Uykululuğu

**EEG** : Elektroensafalografi

**EF** : Ejeksiyon Fraksiyonu

**EKG** : Elektrokardiyografi

**EMG** : Elektromyelografi

**ESS** : Epworth Uykululuk Ölçeği

**ET-1** : Endotelin -1

**FFR** : Fraksiyone Akım Rezervi

**HDL** : Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**INOCA** : *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease*

**KAH** : Koroner Arter Hastalığı

**KKB** : Kalsiyum Kanal Blokeri



**LBBB** : Sol Dal Bloğu

**LDL** : Düşük Dansiteli lipoprotein

**MVA** : Mikrovasküler Angina

**MPS** : Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

**MR** : Manyetik Rezonans

**NAC** : N-asetil sistein

**NO** : Nitrik Oksit

**OSAS** : Obtrüktif Uyku Apnesi Sendromu

**PCI** : Perkutan Koroner Girişim

**PET** : Pozitron Emisyon Tomografi

**PSG** : Polisomnografi

**SGK** : Sosyal Güvenlik Kurumu

**SGLT-2** : Sodyum-Glukoz Kotransportu-2

**SPECT** : *Single-Photon Emission Computerized Tomography*

**TCRT** : Toplam R-T Kosinüsü

**USAP** : Unstabil Angina Pektoris

**VG** : Ventriküler Gradyent

**VKI** : Vücut Kitle Endeksi

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Kardiyak Sendrom X uzun dönem mortaliteye belirgin etkisi olmayan ancak ciddi fiziksel ve psikiyatrik morbidite yaratan bir hastalıktır. Hastalık heterojen bir sendrom olup etiyo-patogenezinde birçok faktör rol oynamaktadır. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS) toplumda sık görülen ve birçok kardiyovasküler hastalık ile yakın ilişkisi olan bir hastalıktır. Birçok kardiyovasküler hastalıkla yakın ilişkili olan OSAS'ın Kardiyak Sendrom X ile ilişkisi net değildir. Bu çalışmada amacımız OSAS'ın Kardiyak Sendrom X ile ilişkisini ve OSAS tedavisinde kullanılan CPAP'ın miyokardiyal iskemi üzerine etkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza koroner anjiyografi sonrası Kardiyak Sendrom X tanısı alan 27 hasta dahil edildi. Yapılan polisomnografilerinde 27 hastanın 24'ünde (%88.9) OSAS saptandı. OSAS saptanan ve çalışmanın tedavi aşamasına katılmayı kabul eden 17 hastaya 3 ay süreyle CPAP tedavisi uygulandı. 3 aylık tedavi sonrasında hastalara Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS) yapılarak tedavi öncesindeki sintigrafilerine kıyasla miyokard iskemisinde azalma olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların miyokardiyal iskemilerinin değerlendirilmesi için 20 segmentli sol ventrikül modeli kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında kategorik veriler için bağımsız gruplara ki-kare (chi-square), Fisher'ın kesinlik testi uygulandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarına bakılarak, normal dağılım gösteren bağımsız gruplarda independent samples t-test, normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplarda iki taraflı Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İskemi düzelmesinin bağımsız öngördürücülerini belirlemek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 27 Kardiyak Sendrom X hastasının polisomnografik değerlendirmelerinde 24 hastada (%88.9) OSAS saptandı. 3 aylık tedavi sonrasında çalışmanın tedavi sürecine katılmayı kabul etmiş olan 17 hastanın 13'ünde (%76.4) miyokardiyal iskemide azalma saptandı. Hastanın hipertansiyon tanısının olması, daha yüksek serum HDL kolesterol düzeyine sahip olması ve cihaz kullanım süresi ile miyokardiyal iskemide azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç:** Kardiyak Sendrom X hastalarında OSAS sıklığı belirgin derecede yüksektir. OSAS'ı olan Kardiyak Sendrom X hastalarında CPAP tedavisi ile MPS ile gösterilen miyokardiyal iskemi düzeyinde aşikar düzelme sağlanmıştır. OSAS, tedavinin etkisi

ve Kardiyak Sendrom X ilişkisinin araştırılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Cardiac Syndrome X is a disease that does not have an obvious effect on long-term mortality but creates serious physical and psychiatric morbidity. Cardiac Syndrome X shows significant heterogeneity in etiopathogenesis. OSAS is common in the community and has close relations with many cardiovascular diseases. Although OSAS is associated with many cardiovascular diseases, its relation with Cardiac Syndrome X is not clear. Our aim is to investigate the relationship of OSAS with Cardiac Syndrome X and the effects of CPAP treatment on myocardial ischemia.

**Method:** 27 patients which diagnosed as Cardiac Syndrome X after coronary angiography were included. Seventeen patients with OSAS detected in their polysomnography and agreed to participate to the treatment phase of the study were given CPAP treatment for 3 months. After 3 months of treatment, Myocardial Perfusion Scintigraphy (MPS) was performed again and patients were evaluated whether there was a decrease in myocardial ischemia compared to the pre-treatment scintigraphy. A 20-segment left ventricular model was used to evaluate the extensity of myocardial ischemia. Chi-square and Fisher's precision test were applied to independent groups for categorical data in the comparison of variables. The independent samples t-test was used for independent groups with normal distribution, and bilateral Mann-Whitney U-test was used for independent groups that did not show normal distribution. Logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of ischemia recovery.

**Results:** In Cardiac Syndrome X patients who participated in our study, OSAS was detected in 24 of 27 (%88,9) polysomnographic examinations. After 3 months of treatment, myocardial ischemia was decreased in 13 of 17 patients (76.4%) who accepted to continue with treatment.. A statistically significant correlation was found between the patient's diagnosis of hypertension, higher serum HDL cholesterol level, and adherence to CPAP therapy and reduction in myocardial ischemia.

**Conclusion:** The frequency of OSAS is prominently high in Cardiac Syndrome X patients. In Cardiac Syndrome X patients who have OSAS, obvious improvement in myocardial ischemia detected in MPS's after CPAP treatment. There is a need for

larger studies to investigate the relationship between OSAS, treatment effect and Cardiac Syndrome X.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anginal semptomları olan ancak anjiyografik olarak belirgin bir patolojinin saptanmadığı olgular klinikte sık karşılaşılan ve halen gizemini koruyan durumlardır. Yapılan değerlendirmelerinde miyokardiyal iskemi bulgusu olan hastalarda koroner anjiyografide kritik koroner arter hastalığı izlenmemesi durumu Dr. Harvey Kemp'in 7 Ekim 1973'te *The American Journal of Cardiology*'de yayınlanan yazısında "Kardiyak Sendrom X" olarak tanımlanmıştır [1].

Humphries ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları araştırmalarına göre miyokard iskemisi şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan hastaların %10-30'unda normal veya normale yakın koroner arterler saptanmaktadır [2]. Agrawal ve arkadaşlarının 2014'te yayınlanan yazısında da iskemi kanıtı ile yapılan koroner anjiyografilerin %20-30'unun normal veya normale yakın koroner arterler olarak sonuçlandığı belirtilmiştir [3]. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2019'da yayınladığı Kronik Koroner Sendromlar ile ilgili kılavuz ile birlikte stabil angina hastalarında invaziv koroner anjiyografi endikasyonlarının giderek daralması ve tanısal tetkiklerin pozitif prediktif değerlerindeki artış ile birlikte bu oran giderek azalmaktadır [4]. Bazı kohort çalışmalarında Kardiyak Sendrom X hastalarının uzun dönem sağ kalımının genel popülasyonla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmadığı görülmüştür [5]. Jespersen ve arkadaşlarının 2012 yılında 11223 hasta üzerinde yaptığı araştırmasında ise stabil angina sebebiyle yapılan koroner anjiyografide normal veya normale yakın epikardiyal koroner arterler izlenen hastaların genel popülasyon ile karşılaştırıldıklarında major advers kardiyovasküler olay risklerinin artmış olduğu görülmüştür [6]. Diver ve arkadaşlarının *TIMI-IIIa* çalışmasının sunduğu veriler stabil olmayan anginal yakınmalar ile koroner anjiyografi yapılan ve normal koroner arterler izlenen hastalarda 30 günlük miyokard enfarktüsü ve ölüm riskinin %2 olduğu görülmüştür. Bu oran kritik koroner arter hastalığı (KAH) saptanan hastaların 30 günlük miyokard infarktüsü ve ölüm riski ile karşılaştırıldığında (%18) düşük olarak değerlendirilmektedir [7]. Kardiyak Sendrom X'in mortaliteyi etkileyip etkilemediği konusunda araştırmalar farklı sonuçlar verse de sendrom özellikle psikiyatrik morbiditede artış ve hayat kalitesinde düşme ile ilişkilidir [8].

Günümüzde Kardiyak Sendrom X'in patofizyolojisi ile ilgili yaygın görüş bu sendromun koroner mikrovasküler dolaşımdaki bozukluklara bağlı olduğudur ve bu sendrom ve 'Mikrovasküler Angina' (MVA) terimi eşdeğer kabul edilmektedir. 1973 yılında Harvey Kemp'in iskemi kanıtı olarak kullandığı EKG değişiklikleri sonrasında ilerleyen yıllarda farklı tanı kriterleri öne sürülse de, bu kriterlerin ortak noktaları hastalarda angina veya angina eşdeğeri semptomların varlığı, yapılan stres testinde objektif olarak miyokard iskemisinin gösterilmesi ve yapılan koroner anjiyografide 'normal koroner arterler' veya 'obstrüktif olmayan (<%50) KAH saptanmasıdır. Sendromun tanısında ilk yıllarda, Diabetes Mellitus, Arteriyel Hipertansiyon gibi yaygın görülen hastalıklara sahip kişiler bu sendrom tanımının dışında bırakılmıştı [9]. Ancak günümüzde bu hastalıkların mikrovasküler dolaşımı bozarak Kardiyak Sendrom X gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [10]. Günümüzde Kardiyak Sendrom X ile eşdeğer olarak kullanılan bir başka tanım da INOCA (Obstrüktif olmayan koroner arterler ile birlikte iskemi)'dir. INOCA'nın tanı kriterleri persistan anginal semptomlar, miyokardiyal iskemi kanıtının varlığı, koroner anjiyografinin normal veya obstrüktif olmayan KAH ile uyumlu olması ve hastalarda koroner akım rezervinin (CFR) anormal olduğunun gösterilmesidir [11]. Son yıllarda mikrovasküler dolaşımı etkileyebilecek durumlar üzerine yapılan araştırmalar giderek artmaktadır.

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS) erişkin toplumun %20-30'unda görülen, uyku sırasında üst solunum yolunun çeşitli sebepler ile kapanması ile ortaya çıkan sendromdur [12]. OSAS'ın kardiyovasküler sistem üzerine akut ve kronik dönemde olumsuz etkileri mevcuttur [13]. OSAS Arteriyel Hipertansiyon, Pulmoner Hipertansiyon, Kalp Yetersizliği, KAH, Atriyal Fibrilasyon, İskemik İnme gibi kardiyovasküler hasta popülasyonunda %40-80 arasında değişen prevalansa sahiptir [14]. OSAS risk faktörleri arasında bulunan erkek cinsiyet, yaş ve obezite aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar için de birer risk faktörüdür.

Kronik hipoksi, preload ve afterload üzerine olan etkileri sebebiyle OSAS'ın yukarıda bahsedilen mikrovasküler dolaşım bozulması mekanizması ile Kardiyak Sendrom X gelişimine katkıda bulunma olasılığı bulunmaktadır [13, 15]. Güncel literatürde OSAS'ın Kardiyak Sendrom X ile ilişkisini araştıran çalışmalar olmakla

birlikte OSAS tedavisinin Kardiyak Sendrom X hastalarında miyokardiyal iskemi üzerine olan etkilerine dair geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır [15, 16].

Çalışmamızda amacımız Kardiyak Sendrom X hastalarında OSAS sıklığını belirlemek ve OSAS tedavisinin hastaların anginal semptomları ve miyokardiyal iskemi üzerine olan etkilerini değerlendirmektir. OSAS'ın Kardiyak Sendrom X hastalarında düzeltilebilir bir risk faktörü olduğu hipotezi kanıtlanabilirse, bu hastaların en azından hayat kalitelerinde ciddi düzelme sağlanabilecektir.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyak Sendrom X ve OSAS'ın Tarihçesi

Anginal yakınmaları olan, yapılan değerlendirmelerinde miyokardiyal iskemi bulguları olan ancak koroner anjiyografide normal veya normale yakın koroner arterler saptanan hasta grubu Kardiyak Sendrom X olarak tanımlanır. Kardiyak Sendrom X tanımı ilk defa 1973 yılında Harvey Kemp tarafından kullanılmıştır [1]. 1988 yılında bu sendromun patofizyolojisini açıklamak amacıyla Kardiyak Sendrom X ile eş anlamlı olarak 'MVA' terimi ortaya çıkmıştır [17]. Sendromun patofizyolojisi ile ilgili olarak Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2013 tarihli Stabil KAH Yönetimi Kılavuzu'nda sendromun mikrodolaşımdaki vasküler bozukluklara bağlı olabileceği bilgisi yer almaktadır [18].

Yıllar içerisinde Kardiyak Sendrom X tanısında farklı kriterler ortaya atılsa da Ong ve arkadaşları'nın 2018 tarihli yayınlarında Kardiyak Sendrom X ve MVA tanımını miyokard iskemisi ile ilişkili semptomlara dökümanite miyokard iskemisinin eşlik etmesi ve yapılan koroner anjiyografide obstrüktif KAH'ın olmaması olarak tanımlamışlardır [19].

İlk etapta OSAS olarak adlandırılmasa da özellikle obez hastalarda gece uykusu sırasında hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak aşırı gündüz uykululuğunun gözlemlendiği vaka raporları ilk defa 19. yüzyılın sonlarında raporlanmaya başlanmıştır. 20. yüzyılın ortasında OSAS bir sendrom olarak tanımlanmıştır. İlk ortaya atıldığında gözlemsel bir tanı olsa da günümüzde altın standart tanı yöntemi polisomnografide elde edilen uyku saati başına görülen apne ve hipopne sayısını temsil eden Apne-Hipopne İndeksi(AHI)'dir. Tanımlandığı ilk dönemde sendromun yalnızca obezite ilişkili olduğu düşünüldüğü için tedavide egzersiz ve diyet uygulanmıştır [20]. Sonrasında OSAS'a sebep olan anatomik engelleri ortadan kaldırmak adına tedavi seçeneği olarak trakeostomi önerilmiştir. Ancak trakeostominin invaziv bir tedavi olması ve trakeostomi ilişkili gelişebilecek komplikasyonlar sebebiyle hastaların tedaviyi kabullenmeleri zor olmuş ve sadece ileri düzeyde etkilenimi olan hastalara uygulanabilmiştir. Yapılan araştırmalarda uyku sırasında solunum yolunda ortaya

ıkan obstrüksiyonun pasif bir süreç olduğu gösterilmiştir [21]. Sullivan ve arkadaşlarının 1981’de yayınladıkları çalışmalarında sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile obstrüksiyon oluşmasının tamamen engellenebileceğini belirtmişlerdir [22].

## **2.2. Epidemiyoloji**

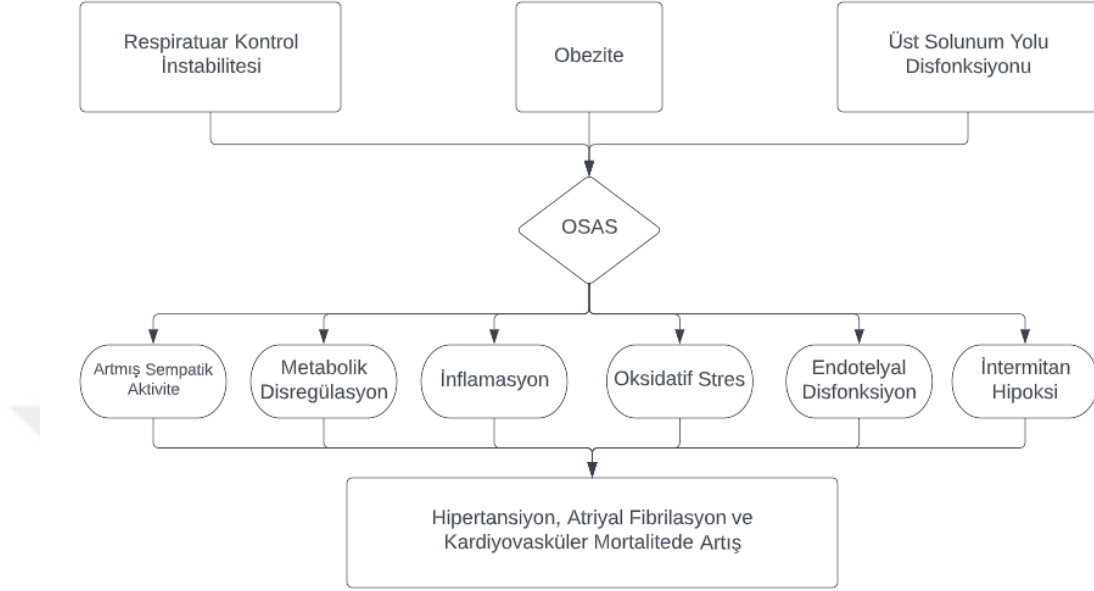
Stres testleri sonrasında miyokardiyal iskemi bulguları ile koroner anjiyografi yapılan hastalarda normal veya obstrüktif olmayan (Obstrüktif KAH bir veya daha fazla koroner arterde %50 veya daha fazla derecede darlık oluşturan lezyon varlığı olarak tanımlanır.) KAH saptanma oranı %10 ile %30 arasında değişiklik göstermektedir [2, 23]. Shelley ve arkadaşlarının KAH şüphesi olan 99 hastayı değerlendirdikleri araştırmasında değerlendirilen 396 koroner arterin 128’i (%32) normal olarak değerlendirilse de normal olan 128 arterden 9 tanesinin (%7) beslediği miyokard bölgesi MPS’inde iskemik olarak değerlendirilmiştir [24].

Semptomlarının iskemi ilişkili olduğu düşünülerek koroner anjiyografi yapılan hastalarda normal koroner arterler izlenme sıklığı kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazladır [25] Kadın cinsiyet içinde yaş dağılımı değerlendirildiğinde Kardiyak Sendrom X tanısı alan kadınlarda postmenapozal popülasyonun daha baskın olduğu görülmüştür [26]. Postmenapozal kadınlarda Kardiyak Sendrom X popülasyonunun büyük kısmını oluşturması, mikrovasküler disfonksiyonun östrojen eksikliği ile arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [27].

Yapılan birçok çalışmada OSAS’ın genel toplumdaki prevalansı erkeklerde %13 ile %33 arasında, kadınlarda ise %6 ile %19 arasında saptanmıştır [28]. Prevalansın özellikle orta yaşlı erkek hastalarda artmış olduğu dikkati çekmektedir [29]. OSAS prevalansı özellikle premenapozal ve hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda düşük saptanmıştır. Yapılan araştırmalarda OSAS ile direkt ilişkili olan risk faktörü olarak özellikle obezite ne çıkmaktadır [30].

OSAS birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. OSAS’ın kardiyovasküler sistemde yol açtığı patolojiler şekil-1’de özetlenmiştir [31].

### **Sekil-1 : OSAS ve Kardiyovasküler Sonuçları**



*Javaheri ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan, OSAS'ın gelişim mekanizması ve kardiyovasküler hastalıklar ile neden-sonuç ilişkisini gösteren algoritma [31].*

Wang ve arkadaşlarının 2014 tarihli 1038 hastanın alındığı araştırmasında OSAS sıklığı %61 olarak değerlendirilmiş. Yüksek AHI saptanan hastalarda Koroner Akım Rezervi (CFR), düşük AHI saptanan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır [15]. Güncel literatürde Kardiyak Sendrom X hastalarında OSAS prevalansını araştıran daha geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır.

### **2.3. Patogenez**

#### **2.3.1. Koroner mikrovasküler disfonksiyon**

Koroner mikrovasküler dolaşım epikarddan endokarda doğru penetre olan bir vasküler ağ olup ventrikül boşluklarının arterielleri ve venülleri ile direkt ilişki içerisindedir. Koroner anjiyografi epikardiyal koroner arterlerin değerlendirildiği bir incelemedir.

Epikardiyal koroner arter anatomisini anlamada çok değerli bir tetkik olsa da 200 mikron ve daha altındaki vasküler yapılardan oluşan koroner mikrovasküler dolaşımı değerlendirmek için yeterli bir tetkik değildir [32].

Kardiyak Sendrom X heterojen bir durum olup, hastalarda mevcut olan angina ve iskemi kanıtlarını açıklamak için birçok farklı hipotez öne sürülmüştür. 1983 yılında Opherk ve arkadaşları egzersiz ile ortaya çıkan anginası olan ve koroner anjiyografisi normal sınırlarda izlenen normotansif ve diyabetik olmayan hastalarda uygun uyarana rağmen koroner vazodilatasyon kapasitesinde azalma ve koroner dirençte artış olduğunu saptamışlardır. Aynı araştırmada belirtilen hasta grubunda atrial pacing ile miyokardiyal laktik asit üretimi saptanmıştır [33]. Benzer bir hasta grubunda Cannon ve arkadaşları hızlı atrial pacing ile büyük kardiyak ven akımında kısıtlı bir artış saptamışlardır. Bu anormal yanıt güçlü bir koroner vazokonstrüktör olan ergonovin ile daha da kısıtlanmıştır. Bu bulgular ışığında belirtilen hasta grubunda CFR'daki azalmanın mikrovasküler vazodilatasyon anormalliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Belirtilen durumu açıklamak üzere 'MVA' terimi ortaya çıkmıştır [17].

Kardiyak Sendrom X'te mikrovasküler vazodilatasyonda anormal yanıtın sebebi net olarak bilinmemekle birlikte mikrovasküler endotelial fonksiyonlarda bozulmanın önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Kardiyak Sendrom X hastalarının bir kısmında patofizyolojik mekanizmanın endotel fonksiyonlarındaki bozulma olduğu Egashira ve arkadaşlarının araştırmasında gösterilmiştir [34].

Normal fizyolojide vasküler fonksiyonlar, vazodilatatör ve vazokonstrüktör faktörler arasındaki dengeye bağlıdır [35]. Vazodilatatör faktörlerin en önemlilerinden biri nitrik oksittir (NO) [36]. Benzer şekilde vazokonstrüktör mekanizmada endotelin-1 (ET-1) önemli bir rol oynamaktadır [37]. Kaski ve arkadaşları Kardiyak Sendrom X hastalarında ET-1 seviyelerinin sağlıklı yetişkin kontrol popülasyonuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır [38]. Kolasinska ve arkadaşlarının 2002 tarihli araştırmasında Kardiyak Sendrom X hastalarında sağlıklı erişkinler ile karşılaştırıldığında NO seviyelerinin belirgin olarak düşük olduğu ve NO/ET-1 oranının sağlıklı erişkinlerden daha düşük olduğu saptanmıştır [39].

OSAS tanılı hastalarda yapılan araştırmalarda hastalarda izlenen siklik intermitan hipokapnik hipoksi atakları sebebiyle sempatik aktivitede artış, hem vasküler

endotelde hem de nöronlarda NO miktarında azalma saptanmıştır. Bu etkiler özellikle OSAS ve Hipertansiyonu ilişkilendirilmek için kullanılsa da NO miktarındaki azalmanın mikrovasküler etkileri net değildir [40]. OSAS tanılı hastalarda ET-1 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış olarak değerlendirilmiş ve ET-1'deki artışın OSAS hastalarında endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [41].

### **2.3.2. Östrojen yetersizliği**

Kardiyak Sendrom X hastalarının büyük çoğunluğunu postmenapozal kadın hastalar oluşturmaktadır. Bu sebeple mikrovasküler disfonksiyonun patogeneğinde östrojen yetersizliğinin bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür [26]. Roque ve arkadaşlarının araştırması östrojen yetersizliği olan postmenapozal kadınlara östrojen replasmanı yapılmasının koroner arter endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir [42].

OSAS ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın özellikle erkeklerde, Polikistik Over Sendromu olan kadın hastalarda ve postmenapozal kadınlarda sık görülmesi OSAS patofizyolojisinde östrojenin yerinin olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen replasmanının OSAS ve ilişkili komorbid hastalıklarda fayda sağlayabileceğini düşündüren prelinik ve klinik araştırmalar mevcuttur [43].

### **2.3.3. Miyokardiyal iskemi**

Kardiyak Sendrom X hastalarında iskemi mekanizması, sendromun tanımlandığı yıllardan itibaren araştırılmaya devam etmektedir. Sendromun etiolojisinin miyokardiyal iskemiye sebep olan bir patoloji olması hipotezinin hastalarda mevcut olan kardiyak karakterde göğüs ağrısı, miyokardiyal iskemi bulguları (EKG değişiklikleri, perfüzyon bozuklukları vb.) sebebiyle haklı olma ihtimali mevcuttur [35].

Panting ve arkadaşlarının 20 Kardiyak Sendrom X hastanın 10 adet sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığı araştırmasında katılımcılar istirahat anında ve adenoazin infüzyonu sırasında miyokard perfüzyon MR ile değerlendirilmiş, adenozinin Kardiyak Sendrom X hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda göğüs ağrısı ve subendokardiyal perfüzyon bozulmasına sebep olduğu görülmüştür [44]. Bu bulgular Kardiyak Sendrom X hastalarında altta yatan bir miyokardiyal

iskemiye işaret etse de eksojen adenozinin sempatik aktiviteyi arttırarak vazokonstrüksiyona sebep olması sebebiyle altta yatan iskemi olmadan da subendokardiyal dolaşımı bozabileceği ve miyokardiyal perfüzyonu azaltabileceği hipotezi de ortaya atılmıştır [35].

Miyokard iskemisinin objektif olarak kanıtlanabilmesi için iskemi kanıtı olan miyokardiyal laktat üretimi, azalmış intra-mitokondriyal ATP ve izoprostan üretiminin Kardiyak Sendrom X hastalarında gösterilmesi gerekmektedir. Kardiyak Sendrom X hastalarında farklı vaka serilerinde miyokardiyal laktat üretimi hasta grubunun %10 ila %40'ında gösterilmiştir. Laktat üretimi miyokardiyal iskeminin iyi bir göstergesi olsa da miyokardiyal laktat ölçümünün teknik zorlukları sebebiyle vaka serilerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir [35].

OSAS hastalarında yapılan birden fazla çalışmada serum laktat seviyelerinin normal popülasyona göre artmış olduğu ve CPAP tedavisi ile laktat seviyelerinde anlamlı azalma izlendiği saptanmıştır [45, 46].

Lanza ve arkadaşlarının araştırması Kardiyak Sendrom X hastalarında trombosit agregasyonunun sağlıklı erişkinler ile kıyaslandığında daha fazla olduğunu göstermiştir [47]. Artmış trombosit agregasyonu miyokardiyal iskemi için başka bir tetikleyici olabilir. OSAS tanılı hastalarda trombosit agregasyonunda normal popülasyon ile kıyaslandığında artış olduğu ve bu agregasyon artışının CPAP tedavisi ile bir miktar azaldığını gösteren araştırmalar mevcuttur [48]. OSAS'ta trombosit agregasyonundaki artışın moleküler mekanizması halen tam olarak açıklanamamış olsa da ilerleyen yıllarda trombosit agregasyonunun CPAP ile birlikte bir tedavi hedefi haline gelebileceği düşünülmektedir [49].

#### **2.3.4. Artmış ağrı algısı**

Kardiyak Sendrom X hastalarında ağrı algısında bozulmalar olduğu Chauhan ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilmiştir [50]. Hastalarda göğüs ağsırı algısının artma sebebi tam olarak bilinmese de birçok çalışma olasılık dahilinde olan mekanizmalardan bahsetmektedir. Birçok araştırma intrakoronar veya intravenöz adenozin infüzyonu ile şiddetli göğüs ağsırı tetiklendiğini saptamıştır [51-53].

Rosen ve arkadaşları yüksek doz dobutamin infüzyonu alan Kardiyak Sendrom X hastalarında, aynı dozda infüzyon alan KAH tanılı veya sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla beyinde sağ anterior insula (beynin en çok kardiyopulmoner girdi alan bölgesi) aktivitesinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar santral sinir sistemine gelen afferent uyarıların yorumlanmasındaki anormalliklerin Kardiyak Sendrom X hastalarında göğüs ağrısı algısını etkilediğini düşünmektedirler [54-56].

### **2.3.5. Otonom sinir sistemi bozuklukları**

Kardiyak Sendrom X hastalarında artmış sempatik aktivite olduğu ve bu durumun koroner vazokonstrüksiyona sebep olması öne sürülen bir başka patofizyolojik mekanizmadır [57].

Batchvarov ve arkadaşlarının ventriküler repolarizasyonun iki göstergesi olan ventriküler gradyent (VG) ve toplam R-T kosinüsünün (TCRT) değerlendirildiği araştırmasında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Kardiyak Sendrom X hastalarının postural değişiklikler ve valsalva manevrası ile VG ve TCRT yanıtının azalmış olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada Kardiyak Sendrom X hastalarının QT dispersiyonunda valsalva manevrası ile belirgin artış izlenmiştir [58]. Bu bulgular Kardiyak Sendrom X hastalarında otonom sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir.

Hastalardaki sempatik aktivite artışı sempatik sistemin aşırı aktif olmasının yanı sıra parasempatik sistemin yetersiz aktivitesine de bağlı olabilir. Parasempatik tonustaki azalma Kardiyak Sendrom X hastalarında hem artmış sempatik aktiviteyi hem de ağrı sensitivitesindeki artışı açıklayabilir [59].

Kardiyak Sendrom X'in patogenezinde çok sayıda farklı, bazen sıradışı hipotezin ortaya atılması, bu sendromun heterojen doğasını göstermektedir [35].

## **2.4. Tanı**

Harvey Kemp ve arkadaşları, sendromu anginal yakınmaları olan, angina sırasında iskemik EKG değişiklikleri olan hastalarda koroner anjiyografinin normal saptanması olarak tanımlamıştır [1].

Sendromun tanınmadığı 1973 yılından bu yana farklı araştırmacılar Kardiyak Sendrom X ve eş anlamlı olarak kullanılan MVA ile ilgili birçok farklı tanı kriteri ortaya koymuşlardır. Bu tanı kriterlerinin ortak noktaları şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Angina veya angina eşdeğeri semptom (Dispne gibi) varlığı,
- 2) Yapılan stres testinde (Egzersiz EKG, SPECT, Kardiyak MR, PET, Stres ekokardiyografi vb.) objektif olarak miyokardiyal iskeminin gösterilmesi,
- 3) Hastaya yapılan koroner anjiyografi veya koroner BTA'da normal koroner arterler saptanması veya Obstrüktif KAH ( $\geq$  %50 darlık oluşturan lezyonlar veya FFR $>$ %80 lezyonlar) olmaması.

Belirtilen kriterlere ek olarak Uluslararası Koroner Vazomotor Bozukluklar Çalışma grubu (COVARDIS) MVA tanısı için dördüncü bir kriter olarak CFR'ın azaldığının gösterilmesi gerekliliğini veya indüklenebilir koroner vazospazm varlığını önermektedir [19]. CFR maksimum koroner akımın istirahat anındaki koroner akıma oranı olarak tanımlanır. Normal koroner arterlerde vazodilatatör uyarı ile birlikte koroner akımda 4 kat artış beklenir. CFR koroner dolaşımın fizyolojisi hakkında kantitatif veriler sunar. Hem epikardiyal hem de mikrovasküler koroner dolaşımın değerlendirilmesi için kullanılır. CFR ölçümü invaziv olarak yapılabilmeyle birlikte, ekokardiyografik PET ve kardiyak manyetik rezonans (CMR) görüntülemesi ile de değerlendirilebilir [60].

COVARDIS yukarıda belirtilen kriterlerden ilk üçünün varlığını şüpheli MVA, dört kriterin hepsinin bir arada bulunduğu hastalarda kesin MVA olarak tanımlamaktadır [19].

Günümüzde OSAS tanısında altın standart polisomnografide apne, hipopne ve solunumsal olay ilişkili uyarıların görülmesidir. Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre Apne-Hipopne İndeksi (AHI)'dir. AHI hastanın test sırasında görülen toplam apne ve hipopne sayısının total uyku saatine bölünmesi ile elde edilir. 1-15 arasındaki AHI değeri hafif, 15-30 arasındaki AHI değeri orta,  $>30$  AHI değeri ise ağır şiddette OSAS anlamına gelmektedir [61].



## **2.5. Tedavi**

Kardiyak Sendrom X'in heterojen yapısı ve patogenezinin net olarak açıklanamaması sebebiyle tedavi seçenekleri için bir fikir birliği bulunmamaktadır ve tedavisi zor bir sendromdur. Medikal tedavi altında dahi rekürren anginal yakınmaları olan hastalar mevcuttur. Hastalığın patogenezinde iskemik, otonomik, hormonal ve psikolojik mekanizmaların yer alması sebebiyle önerilen birçok medikal tedavi seçeneği bulunmakla birlikte bu tedavilerin başarısı tartışmalıdır.

### **2.5.1. Anti-iskemik ajanlar**

Angina veya angina eşdeğeri semptomlar, miyokardiyal perfüzyon defektleri, iskemik EKG değişiklikleri, koroner mikrodolaşımda vazodilatör kapasitede azalma gibi bulgular Kardiyak Sendrom X patogenezinde miyokardiyal iskeminin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu sebeple KAH olan kişilerde sıklıkla kullanılan anti-iskemik ajanların Kardiyak Sendrom X hastalarında da kullanımı için araştırmalar yapılmıştır [62].

#### **2.5.1.1. Nitratlar**

Nitratların vasküler düz kas hücreleri üzerine direkt relaksan etkisi nitratlara bağlı salınan NO'in guanilil siklaz sinyal yolağını aktive etmesiyle ortaya çıkar. Nitratlara bağlı ortaya çıkan vazodilatasyon, kalbin ön yük ve art yükünü azaltır, sonuç olarak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır [63]. Nitratların koroner arterlerde vazodilatasyon yapması sonucunda miyokardiyal kan akımı artar ancak bu etkinin mikrodolaşıma etkisi sınırlıdır [64]. Nitratlar obstrüktif KAH'da yaygın şekilde kullanılsa da Kardiyak Sendrom X hastaları ve MVA hastalarında etkinlikleri kısıtlıdır [65]. Kardiyologların Kardiyak Sendrom X hastalarında anginal yakınmaları gidermek için nitratların reçete etme eğilimi fazla olsa da yapılan araştırmalarda belirgin fayda gösterilememiştir [66].

#### **2.5.1.2. Beta-blokerler**

Beta adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi kalp hızını, miyokardiyal kontraktileti, kan basıncını ve sonuç olarak miyokardiyal oksijen tüketimini düşürür [63]. Ek olarak beta-blokerler diyastolik süreyi uzatarak koroner kan akımını da arttırırlar [67].

Beta-blokerlerin Kardiyak Sendrom X hastalarının %75'inde anginayı efektif olarak düzelttiği gösterilmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında propranolol iskemik atakları anlamlı olarak azaltmıştır [68]. Atenololün de Kardiyak Sendrom X hastalarında iskemik atakları azalttığı, semptomlarda iyileşme sağladığı, diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye yol açtığı ve egzersiz toleransını arttırdığı gösterilmiştir [69, 70]. Beta-blokerlerin Kardiyak Sendrom X hastalarındaki sonuçları kalsiyum kanal blokerlerinden daha iyi olarak saptanmıştır [68, 70].

Eski jenerasyon beta-blokerlere kıyasla nebivolol ve karvedilol gibi üçüncü jenerasyon beta-blokerler daha çok endotel bağımlı vazodilatatör etkiye sahiptirler [63]. Nebivololün intrakoroner olarak uygulandığı çalışmada nebivololün CFR'ı arttırdığı gözlenmiştir [71].

Sonuç olarak beta-blokerler Kardiyak Sendrom X tedavisinde ilk kullanılacak ajan olarak gösterilebilirler [68].

#### **2.5.1.3. Kalsiyum kanal blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerleri(KKB) negatif inotropik etkileri (nondihidropiridin grubu için geçerli) ve vazodilatasyon ile kalbin art yükünü azaltmaları sebebiyle miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltırlar [72]. Dihidropiridin grubu bir KKB olan amlodipinin nitrat üretimini arttırdığı gösterilmiştir [73]. Ek olarak KKB'lerin mikrovasküler tonusu ve spazmı azaltıcı etkilerinin olması Kardiyak Sendrom X tedavisinde bu sınıfı öne çıkarmaktadır [74].

Birçok çalışma Kardiyak Sendrom X hastalarında KKB kullanımının anginayı kontrol altına aldığını belirtse de bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur [70, 75-77]. Diltiazemin MVA'lı hastalarda CFR'ı arttırmadığı gösterilse de, yavaş salınlı kapsüllerinin göğüs ağrısında, egzersiz kapasitesinde düzelmeye sebep olduğu gösterilmiştir [77, 78].

#### **2.5.1.4. Statinler**

Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile NO'nun biyo-elverişliliğini arttırmak, antioksidan özellikler ve inflamatuvar yanıtları bastırmak gibi etkileri de mevcuttur [79]. Birçok klinik araştırma statinlerin endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir [80]. 2011 yılında yapılan

bir sistematik yeniden değerlendirme çalışmasında hem periferik hem de koroner endotel fonksiyonunda statin tedavisinin ardından belirgin artış izlenmiş ve MVA tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [81].

Pravastatin ile üç aylık tedavinin değerlendirildiği bir randomize kontrollü çalışmada egzersiz ile ortaya çıkan iskemide belirgin düzelme ve akıma bağlı vazodilatasyonda artış izlenmiştir [82].

Tüm bu bilgiler ışığında statinler Kardiyak Sendrom X tedavisinde önemli bir ilaç grubu olarak değerlendirilmelidir.

#### **2.5.1.5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)**

Birçok klinik araştırmada ACE-İ ve ARB'lerin [83] ön kol kan akımını, koroner kan akımını arttırdığı ve akıma bağlı vazodilatasyona hem koroner arter hastalarında hem de epikardiyal koroner arterleri normal izlenen hastalarda yol açtığı gösterilmiştir. [84-86] Kinalapril ile yapılan 16 haftalık tedavinin değerlendirildiği araştırmada CFR ve anginal semptomlarda belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir [87].

ACE-İ, beta-blokerler, KKB'ler ve diüretiklerin reaktif hiperemiye önkol kan akımı (endotel bağımlı vazodilatasyonun bir göstergesi) yanıtı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ACE-İ'lerinin KKB, beta-blokerler ve diüretiklerden daha etkili olduğu görülmüştür [86].

Sonuç olarak ACE-İ'leri özellikle arteriyel hipertansiyon tanılı Kardiyak Sendrom X hastalarında anginal yakınmalar için potent ajanlardır ve eldeki kanıtlar bu hasta grubunda ACE-İ kullanılması gerektiğini işaret etmektedir [63].

#### **2.5.1.6. Alfa blokerler**

Alfa blokerlerin Kardiyak Sendrom X tedavisinde kullanımı mikrovasküler tonusta azalmaya sebep olan sempatotolitik etkileri sebebiyle gündeme gelmiştir [88]. Ancak klinik çalışmaların sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır.

Alfa blokerlerin etkinliğinin düşük olması ile birlikte etkilerine tolerans gelişmesi de Kardiyak Sendrom X hastalarında bu ajanların kullanımını kısıtlamaktadır [89].

#### 2.5.1.7. Ranolazin

Ranolazin hücre içine geç sodyum akımını bloke ederek miyokardiyal iskemi semptomlarının azalmasına yardımcı olur [90]. Ek olarak Ranolazinin endotelial fonksiyonu iyileştirdiğine dair çalışmalar da mevcuttur [91].

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, kadın hastalar üzerinde yapılan 4 haftalık ranolazin tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı araştırmada ranolazinin fiziksel fonksiyonu arttırdığı, angina stabilizasyonunu ve hayat kalitesini iyileştirdiği, bu etkinin özellikle CFR'ı düşük olan grupta daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir [92].

Ancak 128 hastanın alındığı daha geniş çaplı bir araştırmada 2 haftalık ranolazin tedavisinin mikrovasküler fonksiyon, semptomlar, miyokardiyal perfüzyon rezerv indeksi ve diyastolik doluş hızı ve zamanı üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir [93].

#### 2.5.1.7. İvabradin

Yapılan araştırmalarda ivabradin anginal yakınmaları azaltmasına karşın mikrovasküler fonksiyonlarda düzelme sağlamamıştır [94]. Bu durum ivabradinin anginayı azaltma mekanizmasının sinoatrial nod üzerine olan etkisi sebebiyle bradikardi yaratması olduğu ve mikrovasküler fonksiyonu etkilemediğini düşündürmektedir. Sonuç olarak ivabradin MVA'da semptomatik açıdan etkili olsa da kanıt düzeyinin artması için daha fazla araştırma gereksinimi mevcuttur [63].

#### 2.5.1.8. Trimetazidin

Trimetazidinin Kardiyak Sendrom X tedavisinde çelişkili verileri bulunmaktadır. Nalbantgil ve arkadaşlarının 35 hasta üzerinde yaptığı plasebo kontrollü araştırmada trimetazidin tedavisinin kalp hızı, istirahat kan basıncı, pik egzersiz kapasitesinde bir değişiklik yaratmadığı ancak toplam egzersiz süresinde ve egzersiz sırasında 1 mm ST segment depresyonu gelişmesi için gereken sürede uzamaya sebep olduğu saptanmıştır [95].

Trimetazidin ve atenololün karşılaştırıldığı araştırmada ise trimetazidinin Kardiyak Sendrom X hastalarında önemli bir faydası gösterilememiştir [69].

### **2.5.2. Östrojen replasman tedavisi**

Kardiyak Sendrom X'in özellikle postmenapozal kadınlarda daha sık görülmesi hormon eksikliğinin patofizyolojide kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyak Sendrom X hastalarında 17-beta-östradiol tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığında angina ataklarını azalttığı gösterilmiştir [96]. Bir başka araştırmada 17-beta-östradiol tedavisinin angina gelişmesi için gereken egzersiz süresini, 1 mm ST depresyonu gelişmesi için gereken egzersiz süresini, total egzersiz süresini ve egzersiz kapasitesini Kardiyak Sendrom X hastalarında arttırdığı gösterilmiştir [97].

Sonuç olarak Östrojen replasman tedavisi Kardiyak Sendrom X semptomlarını azaltmaya yardımcı olsa da uzun dönem kullanımı konusunda güvenlik kaygıları mevcut olup, faydalarının uzun dönem kullanımda azaldığı yönünde tartışmalar mevcuttur [96, 98, 99].

### **2.5.3. Trisiklik antidepresanlar**

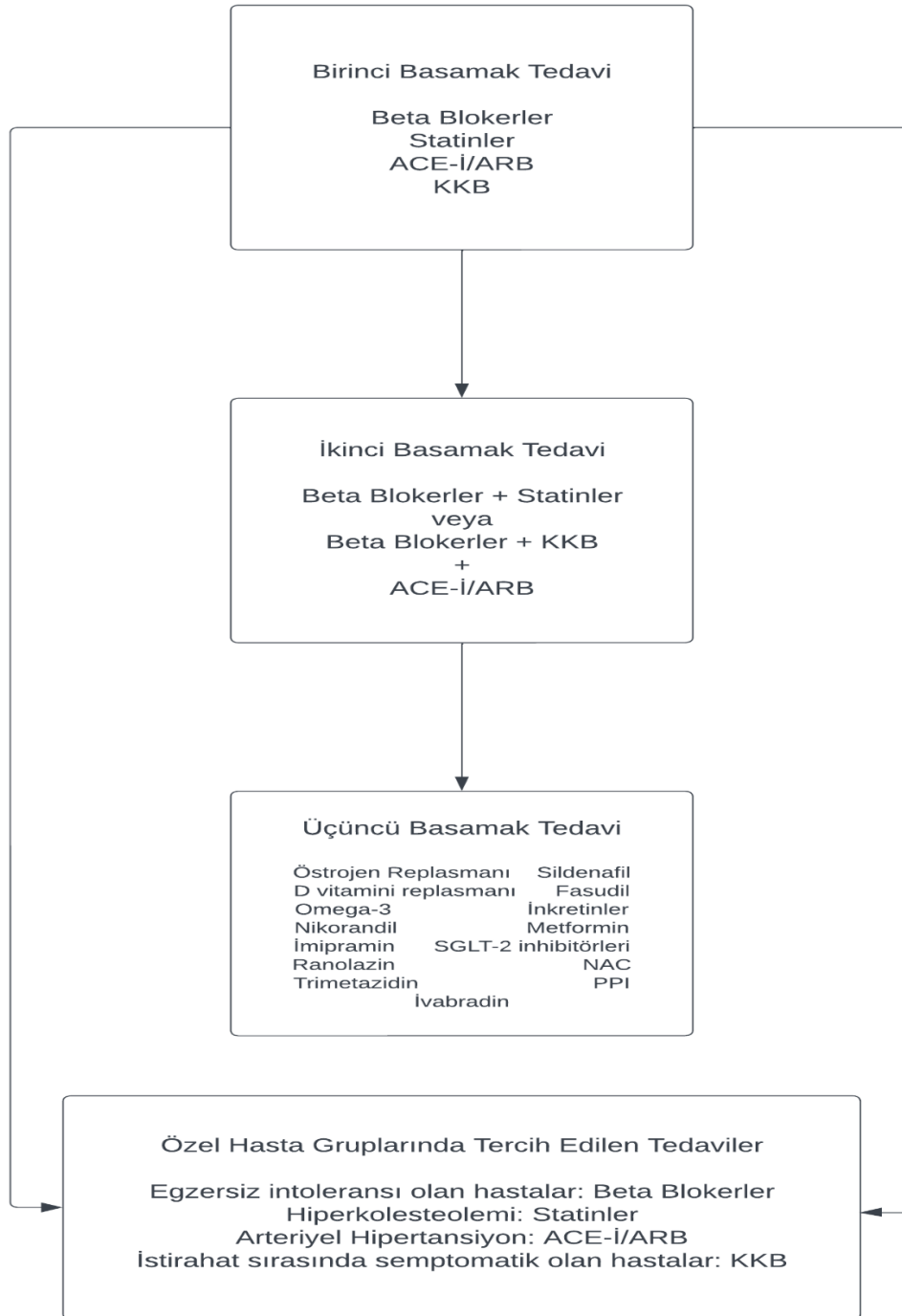
Kardiyak Sendrom X hastalarında ,imipraminin etkisini değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada imipramin alan hastaların anginal ataklarının plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır [100].

İmipraminin geleneksel anti anginal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalarda faydalı olduğu görülse de yüksek yan etki insidansı Kardiyak Sendrom X hastalarında kullanımını kısıtlamaktadır [63].

### **2.5.4. Etkinliği ile ilgili kanıt sınıfı daha düşük olan tedavi seçenekleri**

Yapılan araştırmalarda nikorandil, aminofilin, D vitamini replasmanı, Omega-3, inkretinler, metformin, SGLT-2 inhibitörleri, sildenafil, fasudil, proton pompa inhibitörleri (PPI), N-Asetilsistein (NAC) gibi ajanların çeşitli mekanizmalar ile Kardiyak Sendrom X tedavisinde etkili olabileceklerine dair veriler olsa da birinci basamak tedavide kullanılmaları için yeterli kanıt düzeyi bulunmamaktadır. Kardiyak Sendrom X hastalarında önerilen güncel medikal tedavi algoritması Şekil-2'de gösterilmiştir [63].

**Sekil-2 : Kardiyak Sendrom X'te önerilen güncel medikal tedavi seçenekleri**



*Soleymani ve arkadaşlarının çalışmasında önerilen Kardiyak Sendrom X medikal tedavi algoritması. Birinci basamak tedavide Beta-blokerler, Statinler, ACE-İ / ARB ve KKB'lerin kullanılması, ikinci basamakta bu ilaçların kombinasyonları, üçüncü basamakta ise kanıt düzeyi daha düşük ajanların tedaviye eklenmesi önerilmiştir[63].*

## 2.6. Prognoz

Kardiyak Sendrom X hastalarının yaşam beklentileri genel popülasyon ile benzer olsa da yaşam kaliteleri düşüktür [101-104]. Anginal göğüs ağrısı olan ve koroner arterleri normal olarak izlenen hastaların 7 yıl takip edildiği CASS çalışmasında hastaların 7 yıllık sağ kalım oranı %96 olarak izlenmiştir [105]. Kaski ve arkadaşlarının 99 hastanın 7 yıl boyunca takip edildiği araştırmasında hastaların birçoğunun semptomlarının devam ettiği ancak bu hasta grubunda kardiyak ölüm olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 7 yıllık takip sırasında ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 99 hastanın 98'inde korunmuştur [106]. Koroner arter anatomisi normal veya normale yakın olsa da ciddi endotelial fonksiyon bozukluğu olan hastaların normal veya hafif bozulmuş endotel fonksiyonunu olan hastalara kıyasla kardiyak olay riski daha yüksektir [104, 107].

Obstrüktif KAH gelişimi açısından değerlendirildiğinde Kardiyak Sendrom X tanısı ile takip edilmekte olan hastaların çok az bir kısmında yapılan koroner anjiyografide KAH'nda ilerleme veya yeni koroner arter stenozu görülmüştür. Cox ve arkadaşlarının 24 hastayı takip ettikleri araştırmalarında ilk anjiyografide normal koroner arterler saptanan ve sonrasında USAP ön tanısı ile ikinci defa koroner anjiyografi yapılan hastalarda yalnızca 2 hastada yeni stenoz (önceki anjiyografiye kıyasla >%30 lümen çapı azalması) izlenmiştir. Bu iki hasta da erkek cinsiyette olup altta yatan ritimde LBBB mevcuttur. Yapılan ilk koroner anjiyografilerinde obstrüktif olmayan KAH mevcuttur ve hastaların ek kardiyovasküler risk faktörleri saptanmıştır [108].

Sonuç olarak Kardiyak Sendrom X hastalarının uzun dönem sağ kalımında hastalığa bağlı belirgin bir azalma saptanmamıştır.

OSAS hastalarında sol ventrikül kitlesinde artış, sistolik çapta genişleme sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma görülmektedir. OSAS'ta belirtilen parametreler hastanın eşlik eden obezite, diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanılarından bağımsız olarak etkilenmektedirler [109]. Yapılan geniş kohort çalışmalarında OSAS'ın tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ek hastalıklardan bağımsız olarak arttırdığı saptanmıştır [110, 111].

## 2.7. OSAS ve Tedavisinin Kardiyovasküler Etkileri

OSAS uyku sırasında üst hava yolunda oluşan tıkanıklığa bağlı olarak solunumun tamamen durması (apne) veya solunumun kısmen durması (hipopne) ve bu durumun hipoksi, otonomik disfonksiyon ve uyku fragmentasyonu yaratması olarak tanımlanabilir [112]. Döngüsel olarak yaşanan bu solunum sıkıntısı akut ve kronik patolojik stresörlere sebep olur. Orta yaşlı erkeklerin yaklaşık %34'ü, kadınların ise %17'si OSAS için tanısıl kriterleri karşılamaktadırlar [113].

OSAS Arteriyel Hipertansiyon, Pulmoner Hipertansiyon, Kalp Yetersizliği, KAH, Atrial Fibrilasyon, İskemik İnme gibi kardiyovasküler hasta popülasyonunda %40-80 arasında değişen prevalansa sahiptir [14].

OSAS tedavisinde apne ve hipopnenin ortadan kaldırılması için nazal sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) kullanılmaktadır. CPAP cihazı hastaya uyku süresince nazal yolla pozitif basınçlı ventilasyon yaparak üst solunum yollarının kollapsını önlemek suretiyle hastanın apne ve hipopne yaşamasını önler. CPAP tedavisine uyum ve uygun kullanım süresi ile ilişkili ortak görüş hastanın zamanının %70'inde cihazı kullanması ve kullandığı gecelerde de en az 4 saat cihazı kullanması olarak belirlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalar değerlendirildiğinde OSAS hastalarında CPAP uyumunun sağlanması zorlayıcı bir durumdur ve birçok çalışmadan alınan veriler değerlendirildiğinde CPAP tedavisine uyum %30-85 arasındadır [114]. Bu tedavi gündüz uykululuğunu ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir [115]. Gözlemsel çalışmalarda tedavi uyumu olan koroner arter hastalarının CPAP tedavisinden fayda gördüğü saptanmıştır [116, 117]. Hipertansiyon tanılı hastalarda OSAS tedavisi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda CPAP kullanımının efektif olarak sistemik kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir [118, 119].

Literatürde Kardiyak Sendrom X hastalarında OSAS sıklığının araştırıldığı az da olsa çalışma bulunmakla beraber, CPAP tedavisinin Kardiyak Sendrom X hastalarında semptomlar ve iskemi üzerine etkileri hakkında yeterli miktarda veri bulunmamaktadır.



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Çalışmamızda, anginal yakınmalar ile Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş olan, MPS'lerinde iskemi tespit edilen ancak koroner anjiyografilerinde belirgin KAH saptanmayan hastalar ele alınmıştır. Olgular Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne 2019 ve 2022 yılları arasında başvuran hastalar arasından seçilmiş ve tüm hastaların MPS ve koroner anjiyografileri merkezimizde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme, alınmama ve çalışmadan çıkarılma kriterlerimiz aşağıda belirtilmiştir.

##### **3.1.1. Dahil edilme kriterleri**

Çalışmaya 18-80 yaş aralığında, hastanemizin Kardiyoloji polikliniğine angina veya angina eşdeğeri yakınmalar ile başvurduktan sonra hastanemizde yapılan MPS'de objektif iskemi saptanan, bu sebeple koroner anjiyografi yapılan ve koroner anjiyografide normal koroner arterler veya obstrüktif olmayan (<%50) KAH saptanan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler alınmıştır.

##### **3.1.2. Alınmama kriterleri**

Çalışmamıza 80 yaş üzeri veya 18 yaş altı olan, çalışmaya katılmadan önce Miyokard Enfarktüsü öyküsü olan olan, Akut Koroner Sendrom veya Kronik Koroner Sendrom sebebiyle perkutan koroner girişim (PCI) öyküsü olan ve MPS'si başka bir merkezde yapılan hastalar dahil edilmemiştir.

##### **3.1.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri**

Çalışmamızın herhangi bir aşamasında devam etmekten vazgeçen hastalar ve yapılan telefon vizitlerine veya görüşmelere katılmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadan çıkarılan hastaların verileri de toplanmıştır.

### 3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışma dizaynı ve çalışma sırasında izlenen akış şeması Şekil-4'te gösterilmiştir. Çalışmaya katılım kriterlerini sağlayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların demografik bilgileri kayıt altına alındı. Hastaların anginal yakınmaları Kanada Angina Skoru ölçeğine göre kayıt altına alındı. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarı'nda polisomnografi (PSG) testi yapıldı. Çalışmada PSG işlemi aynı teknisyen tarafından, tek bir Embletta N200 marka cihaz ile hastanın bir gece yatırılması suretiyle yapıldı. Bu işlemde termistör yardımı ile nazal hava akımı değerlendirildi, göğüs ve karın kemerleri ile solunum hareketlerine bakıldı, işlem esnasında kalp ritmi elektrotlar yardımıyla değerlendirildi, ve pulse-oksometre ile oksijen saturasyonu takip edildi. EEG (Elektroensefalografi) ile uyku evreleri değerlendirildi, EMG (Elektromyelografi) ile kas tonusuna bakıldı. Hastalara uygulanan PSG American Academy of Sleep Medicine (AASM) rehberine göre skorlandı. Test sonuçları kendi merkezimizde uyku sertifikası olan göğüs hastalıkları veya nöroloji hekiminin değerlendirilmesi ile raporlandı. Yapılan test sonrasında Apne-Hipopne Endeksi (AHI)  $\geq 15$  saptanan hastalara OSAS tanısı koyuldu.

OSAS tanısı koyulan ve çalışmanın tedavi fazına devam etmeyi kabul eden hastalar bir gece daha Uyku Laboratuvarı'nda yatırılarak manuel titrasyon işlemi yapıldı ve sonrasında uygun basınç değerleri hesaplanarak hastaya nazal CPAP tedavisi başlandı. Tüm hastalarla her iki haftada bir, yüz yüze veya mümkün değilse telefon viziti şeklinde görüşme sağlandı. Hastalar CPAP kullanımı için sözlü olarak teşvik edilmekle beraber ortalama kullanım süreleri kayıt altına alındı.

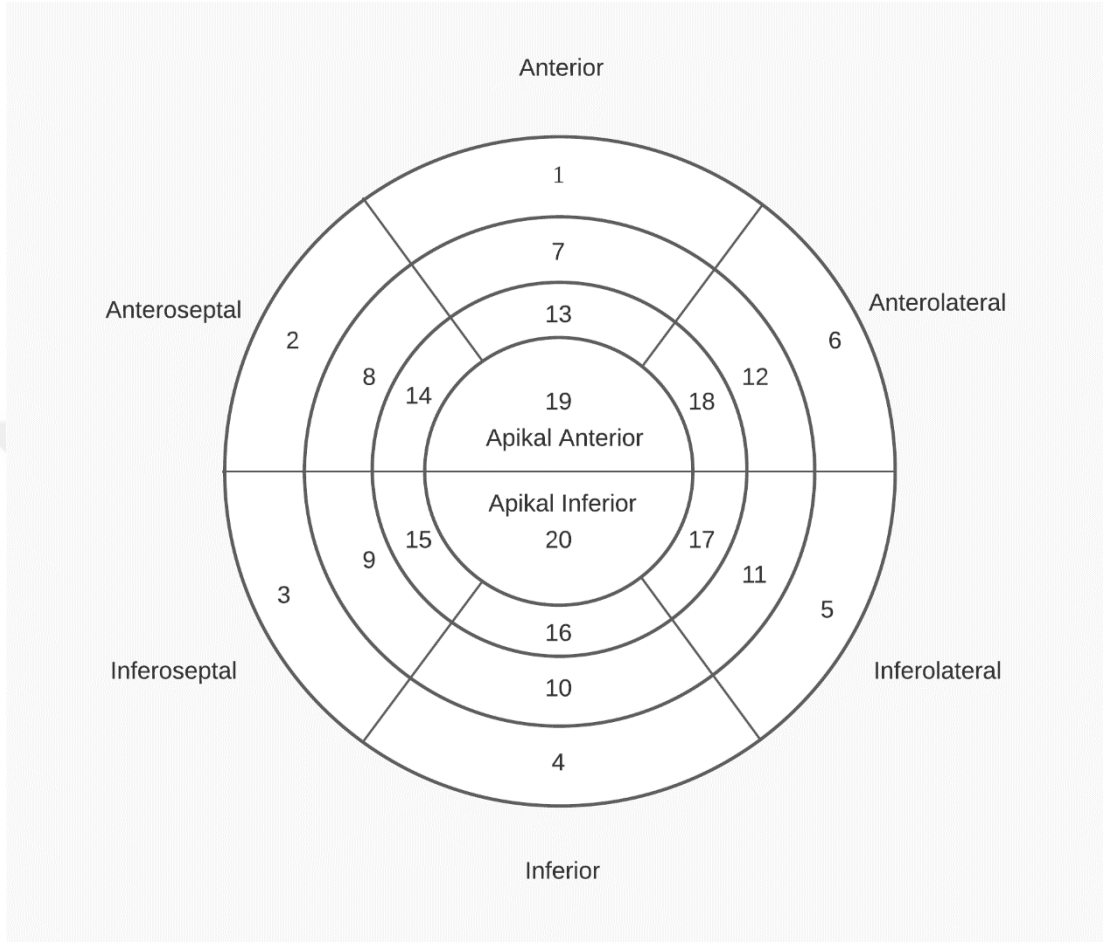
Hastaların üç aylık nazal CPAP kullanımı sonrasında MPS'leri tekrarlanarak iskemi bulguları tekrar değerlendirildi. MPS'sinde hastanın efor kapasitesine göre farmakolojik stres veya egzersiz ile stres uygulanarak perfüzyon değerlendirildi. Değerlendirme öncesinde hastaların tomografik miyokard görüntüleri elde edildi. Egzersiz ile değerlendirme yapılacak olan hastaların istirahat anında kan basıncı, kalp hızı ölçümleri alındıktan sonra treadmill (koşu bandı) ile hedeflenen maksimum kalp hızı hedefine uygun olarak egzersiz yaptırıldı. Takiben stres sonrası tomografik görüntüleme yapıldı. İncelemede SPECT/BT cihazı kullanıldı. EKG ile senkronize (gated) tomografik görüntülerden miyokard perfüzyonu, sol ventrikül duvar

hareketleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi. Farmakolojik stres uygulanan hastalarda ise istirahat ölçümleri alındıktan sonra intravenöz adenozin infüzyonu yapılması sonrasında stres sonrası tomografik görüntüleme yapıldı. İncelemede SPECT/BT cihazı kullanıldı. EKG ile senkronize (gated) tomografik görüntülerden miyokard perfüzyonu, sol ventrikül duvar hareketleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirildi. Hastaların semptom ve miyokard iskemilerindeki değişimin daha objektif olarak değerlendirilebilmesi adına hastaların ilk MPS'lerinin yapıldığı zaman kullanmakta oldukları medikal tedaviye ek anti-anginal nitelikli herhangi bir tedavi eklenmedi. Hastaların MPS'leri hem ilk incelemede hem de kontrol incelemesinde 20 segment modeline göre değerlendirildi (Şekil-3).

### **3.2.1. Çalışma Bütçesi**

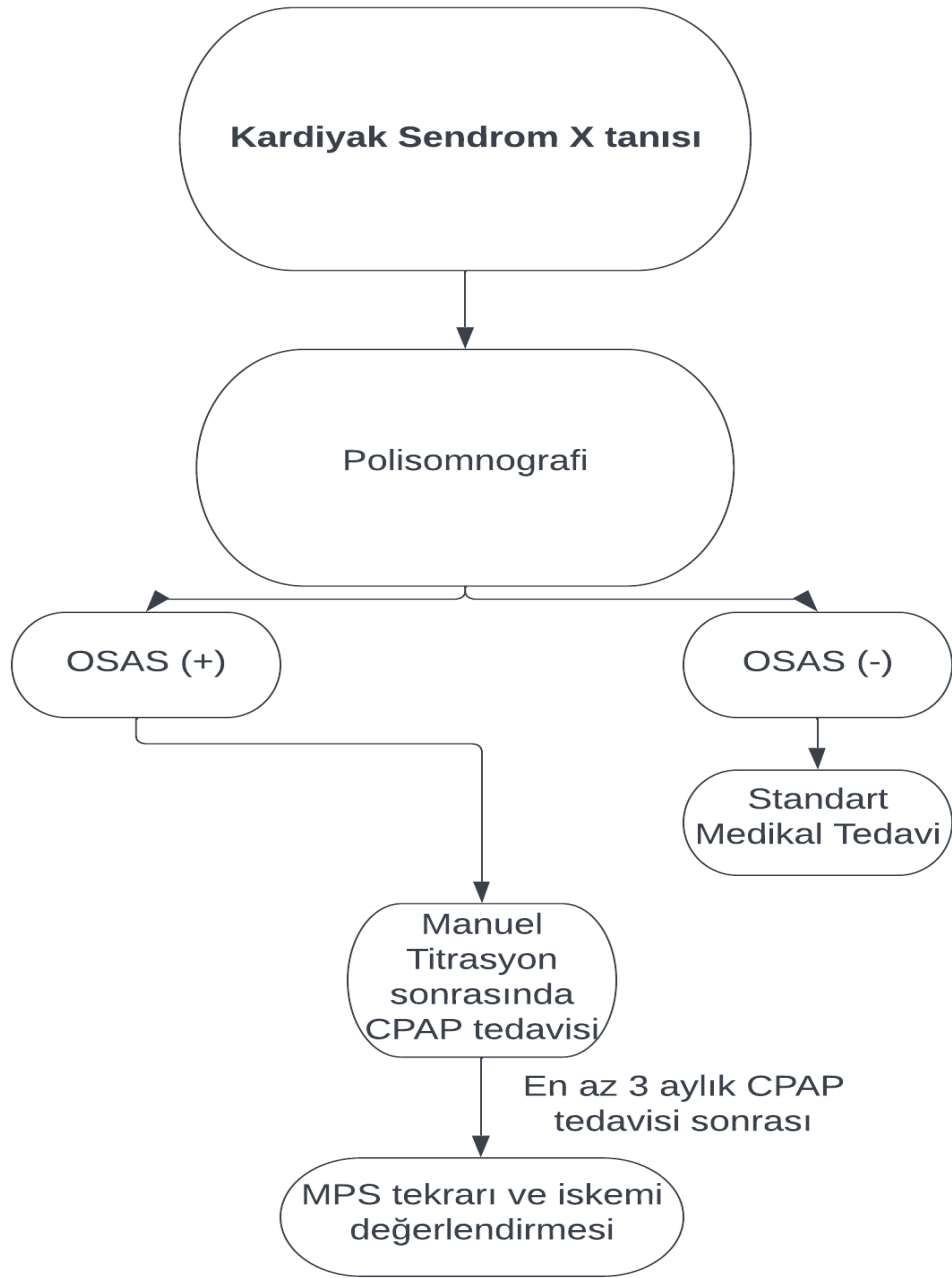
CPAP cihazına erişimde ekonomik sebeplerle problem yaşayan hastaların tedavisinin üç aylık takip süresince yapılabilmesi için araştırma hastalarına üç aylık süreyle geçici olarak verilmek için 8 tane CPAP cihazı alınması planlandı. Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine 8 adet CPAP cihazı alınması için başvuruldu ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından verilen bütçe ile 8 adet Resmed S9 Escape marka CPAP cihazı alınarak hastalara 3 aylık takip süresinde bu cihazlar verildi. Çalışma takip süresi sonunda hastaların devamlı kullanacakları cihazların temini konusunda gerekli destekle bulunuldu.

**Sekil-3 : Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi 20 Segment Modeli**



*20 segment modelinde 6 ayrı duvar ve 4 seviyenin şematik gösterimi.*

**Sekil-4 : Çalışmanın Akış Şeması**



*Tanı aşamasından tedavi ve takip süresi sonuna kadar devam eden çalışma akış şeması.*

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde IBM®SPSS Statistics Version 26 programı kullanıldı. Çalışmamızda hastaların demografik ve klinik özellikleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler ile, sürekliliği olan değişkenlerde normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma (SS) ile ifade edildi. Tüm analizlerde 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında kategorik veriler için bağımsız gruplara Ki kare (chi-square), Fisher'ın kesinlik testi uygulandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluklarına bakılarak, normal dağılım gösteren bağımsız gruplarda independent samples t-test, normal dağılım göstermeyen bağımsız gruplarda iki taraflı Mann-Whitney U-testi kullanıldı. İskemi düzelmesinin bağımsız öngördürücülerini belirlemek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılım kriterlerini sağlayan 27 hasta polisomnografi ile değerlendirildi. Yapılan polisomnografiler sonucunda 27 hastanın 24'ünde (%88,9) OSAS saptandı. 24 hastadan 7 tanesi çeşitli sebepler ile çalışmaya devam etmeyi reddetti ve kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Çalışmaya devam etmeyi kabul eden 17 hasta ile çalışmanın tedavi fazına devam edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $58.1 \pm 9.6$  hesaplandı. Hastaların 22'si (%81,5) kadın, 5'i (%18,5) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle endeksi ortalaması  $33.84 \pm 5.8$  hesaplandı. Hastaların 22'sinin hipertansiyon (%81,5), 11'inin diabetes mellitus (%40,7), 8'inin hiperlipidemi (%29,6), 5'inin hipotiroidi (%18,5) tanısı mevcuttu. Hastaların 9'u aktif sigara kullanıcısıydı (%33,3). Hastaların Kanada Angina Skoru ortalamaları  $1.7 \pm 0.6$  hesaplandı. Hastaların 19'u obezdi (%70,4). Çalışmaya dahil edilen hastaların 24'ünde OSAS saptandı (%88,9).

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin  $13,4 \pm 1.3$  g/dL, ortalama trigliserid  $163 \pm 60$  mg/dL, ortalama LDL kolesterol  $119 \pm 30$  mg/dL, ortalama HDL kolesterol  $46 \pm 8$  mg/dL olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın genel özellikleri Tablo-1'de belirtilmiştir.

**Tablo-1 : Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri**

|                                                                                                                                                 | n= 27       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                                                                                                                                | 58.1 ± 9.6  |
| <b>Kadın cinsiyet (n - %)</b>                                                                                                                   | 22 (81.5)   |
| <b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                                                                                                   | 33.84 ± 5.8 |
| <b>Hipertansiyon (n - %)</b>                                                                                                                    | 22 (81.5)   |
| <b>Diabetes Mellitus (n - %)</b>                                                                                                                | 11 (40.7)   |
| <b>Hiperlipidemi (n - %)</b>                                                                                                                    | 8 (29.6)    |
| <b>Hipotiroidi (n - %)</b>                                                                                                                      | 5 (18.5)    |
| <b>Sigara (n - %)</b>                                                                                                                           | 9 (33.3)    |
| <b>Kanada Angina Skoru</b>                                                                                                                      | 1.7 ± 0.6   |
| <b>Obezite (n - %)</b>                                                                                                                          | 19 (70,4)   |
| <b>OSAS (n - %)</b>                                                                                                                             | 24 (88,9)   |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>                                                                                                                        | 13,4 ± 1.3  |
| <b>Trigliserit (mg/dL)</b>                                                                                                                      | 163 ± 60    |
| <b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>                                                                                                                   | 119 ± 30    |
| <b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>                                                                                                                   | 46 ± 8      |
| <i>VKI : Vücut Kitle Endeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein ,LDL: Düşük dansiteli lipoprotein,<br/>OSAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu</i> |             |



Çalışmaya dahil edilmeleri sonrası OSAS saptanmış olan 24 hastadan 7 tanesi çalışmadan kendi istekleri ile ayrılmak istemişler ve çalışmadan çıkarılmışlardır. Çalışmaya tedavi fazına devam etmeyi kabul eden 17 hasta ile devam edilmiştir. Çalışmaya devam etmeyi kabul eden hastaların ortalama yaşı  $56.4 \pm 8.6$  hesaplandı. Hastaların 14'ü kadın (%82.4), 3'ü erkekti (%17,6). Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle endeksi ortalaması  $34.4 \pm 6.1$  hesaplandı. Hastaların 6'sı aktif sigara kullanıcısıydı (%35.3). Hastaların 14'ünün hipertansiyon (%82), 7'sinin diabetes mellitus (%41.2), 6'sının hiperlipidemi (%35.3), 4'ünün hipotiroidi (%23.5) tanısı mevcuttu. Hastaların Kanada Angina Skoru ortalaması  $1.8 \pm 0.7$  olarak hesaplandı.

Hastaların 9'u ACE-İ veya ARB (%52.9), 6'sı statin (%35.3), 6'sı antiagregan tedavi (%35.3), 3'ü antikoagülan ajanlar (%17.6), 6'sı oral antidiyabetik ajan (OAD) (%35.3) ve 1'i insülin (%5,9) kullanmaktaydı. Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin  $13,6 \pm 1.4$  g/dL, ortalama trigliserid  $179 \pm 63$  mg/dL, ortalama LDL kolesterol  $126 \pm 27$  mg/dL, ortalama HDL kolesterol  $47 \pm 7$  mg/dL olarak saptandı. Çalışmaya devam etmeyi kabul eden hastaların genel özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Bu tablodan sonraki tüm tablolar ve şekiller çalışmaya devam etmeyi kabul eden 17 hastaya ait verileri içermektedir.

**Tablo-2 : Çalışmaya Devam Etmeyi Kabul Eden Hastaların Genel Özellikleri**

|                                                                                                                                                                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                | n= 17      |
| <b>Yaş (yıl)</b>                                                                                                                                                                                                               | 56.4 ± 8.6 |
| <b>Kadın cinsiyet (n - %)</b>                                                                                                                                                                                                  | 14 (82.4)  |
| <b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                                                                                                                                                                                  | 34.4 ± 6.1 |
| <b>Hipertansiyon (n - %)</b>                                                                                                                                                                                                   | 14 (82.4)  |
| <b>Diabetes Mellitus (n - %)</b>                                                                                                                                                                                               | 7 (41.2)   |
| <b>Hiperlipidemi (n - %)</b>                                                                                                                                                                                                   | 5 (29.4)   |
| <b>Hipotiroidi (n - %)</b>                                                                                                                                                                                                     | 4 (23.5)   |
| <b>Sigara (n - %)</b>                                                                                                                                                                                                          | 6 (35.3)   |
| <b>Kanada Angina Skoru</b>                                                                                                                                                                                                     | 1.8 ± 0.7  |
| <b>Medikal tedavi (n - %)</b>                                                                                                                                                                                                  |            |
| ACE-İ / ARB                                                                                                                                                                                                                    | 9 (52.9)   |
| Statin                                                                                                                                                                                                                         | 6 (35.3)   |
| Antiagregan ajan                                                                                                                                                                                                               | 6 (35.3)   |
| Antikoagulan Ajan                                                                                                                                                                                                              | 3 (17.6)   |
| OAD                                                                                                                                                                                                                            | 6 (35.3)   |
| İnsülin                                                                                                                                                                                                                        | 1 (5.9)    |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>                                                                                                                                                                                                       | 13,6 ± 1.4 |
| <b>Trigliserit (mg/dL)</b>                                                                                                                                                                                                     | 179 ± 63   |
| <b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>                                                                                                                                                                                                  | 126 ± 27   |
| <b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>                                                                                                                                                                                                  | 47 ± 7     |
| <b>Cihaz Kullanım Süresi (saat/gün)</b>                                                                                                                                                                                        | 6.21 ± 1.4 |
| <i>VKI: Vücut Kitle Endeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein ,LDL: Düşük dansiteli lipoprotein,<br/>ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokleri<br/>OAD: Oral Antidiyabetik Ajan</i> |            |

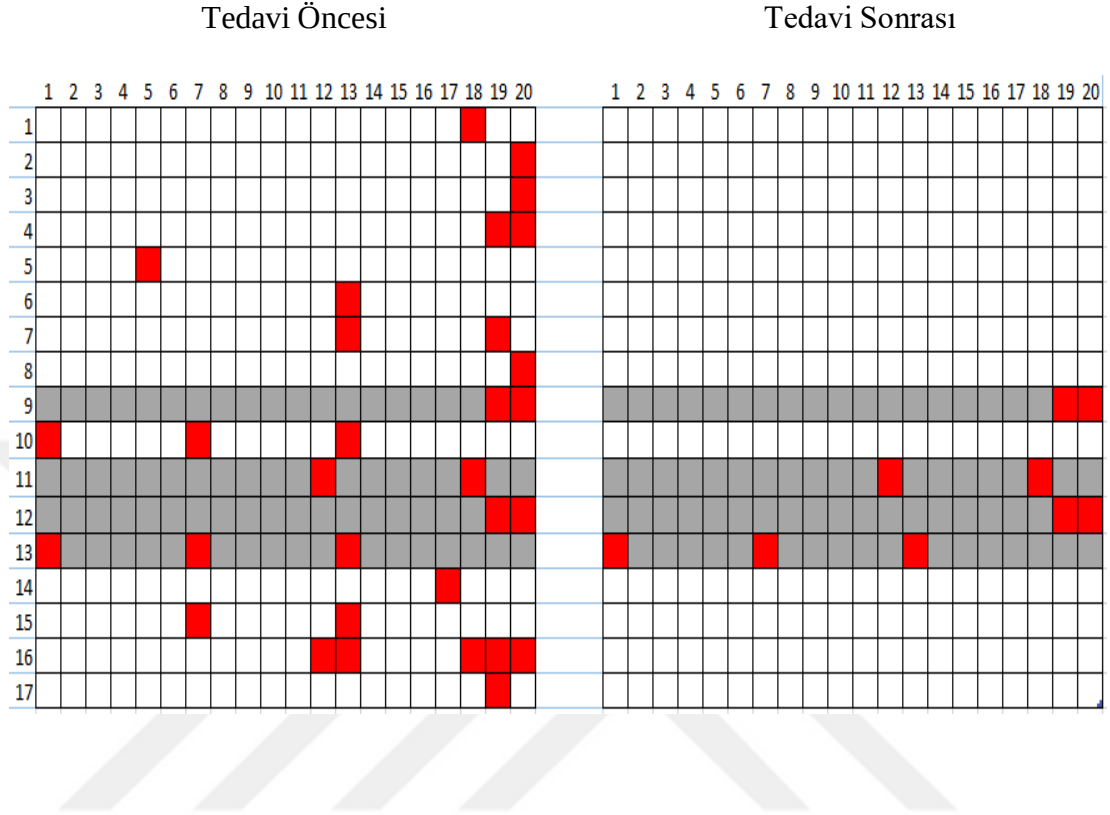
Çalışmaya dahil edilmeleri sonrasında yapılan polisomnografi ve manuel titrasyon işlemlerinin ardından hastalara titrasyon işleminde belirlenen değerler doğrultusunda cihaz ayarları yapılarak CPAP tedavisi başlandı. En az 3 ay CPAP kullandıktan sonra hastalara kontrol MPS yapıldı ve önceki MPS'ler ile karşılaştırıldı. Yapılan karşılaştırma sonrasında çalışmaya alınan 17 hastanın 13'ünün (%76.4) kontrol MPS'lerinde önceki incelemeler ile kıyaslandığında miyokardiyal iskemide en az bir segmentte azalma olduğu görüldü. Kalan 4 hastanın sintigrafisinde ise ilk incelemeye kıyasla belirgin değişiklik izlenmedi. Hastaların CPAP tedavisi öncesi ve sonrasındaki miyokardiyal segmentlerinin karşılaştırması Şekil-5'te gösterilmiştir. Şekilde satırlar hastaları, sütunlar ise 20 segment modeline göre iskemik ve iskemik olmayan segmentleri temsil etmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın 20 segmentli sol ventrikül modeline göre tedavi öncesi tüm iskemik segmentlerinin dağılımı değerlendirildiğinde en çok iskeminin görüldüğü segment apikal inferior segment olarak değerlendirilmiştir. 6 hastada eşlik eden diğer segmentler ile birlikte apikal inferior segmentte iskemi saptanmıştır. En çok iskemi görülen duvar ise anterior duvar olarak belirlenmiştir. Apikal bölge dahil edilmeksizin, inferior ve inferoseptal duvarlarda iskemi izlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında 20 segmentli sol ventrikül modeline göre tüm iskemik segmentlerinin dağılımı değerlendirildiğinde en çok rezidü iskeminin görüldüğü segmentler apikal anterior ve apikal inferior segmentler olmuştur (2 hasta).

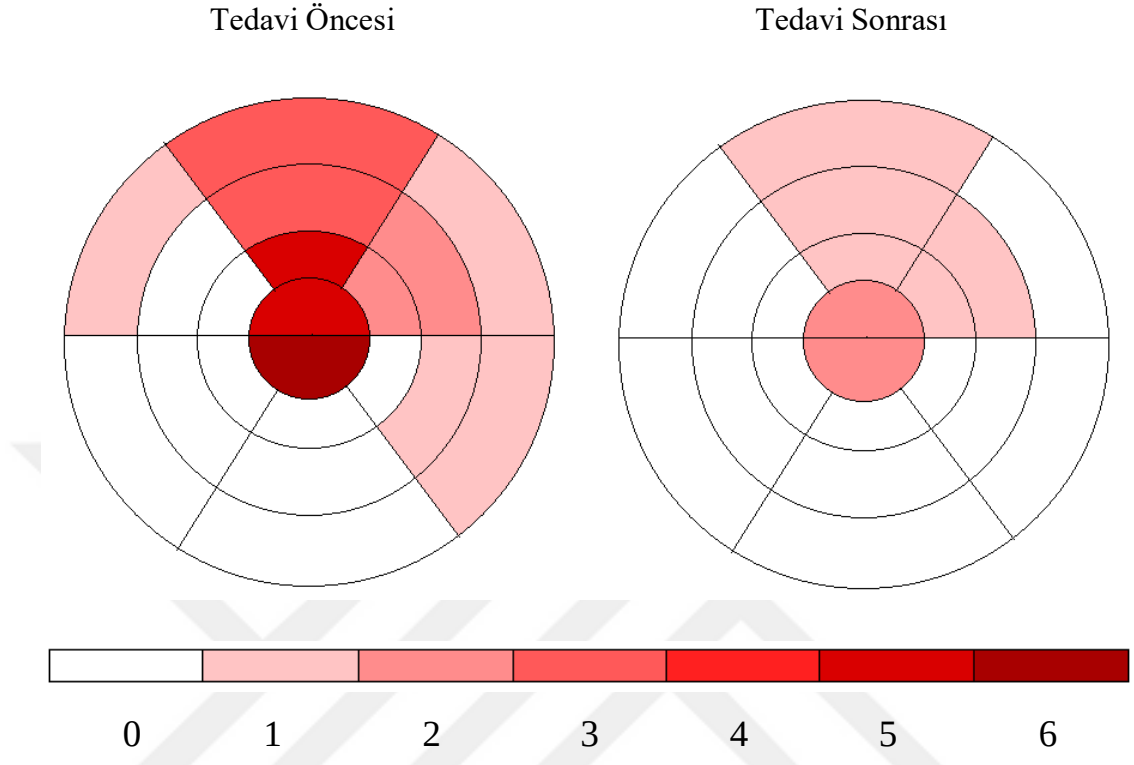
Çalışma popülasyonunun 3 aylık CPAP tedavisi öncesinde ve tedavi sonrasında 20 segmentli sol ventrikül modeli üzerinde toplam iskemi yoğunluğu Şekil-6'da gösterilmiştir.

**Şekil-5 : CPAP Tedavisi Öncesinde ve Sonrasında İskemik Segmentlerin Karşılaştırılması**



*Her bir hastanın CPAP tedavisi öncesi ve sonrasındaki 20 segment modeline göre iskemik bölgelerinin karşılaştırması. Satırlar hastaları, sütunlar ise segmentleri temsil etmektedir. Üç aylık CPAP tedavisi sonrasında iskemide düzelme izlenmeyen hastalar gri renk ile işaretlenmiş, tüm hastaların iskemik segmentleri kırmızı ile işaretlenmiştir.*

**Sekil-6 : CPAP Tedavisi Öncesi ve Sonrası Toplam İskemik Segment Sayısının Dağılımı**



*Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesindeki ve sonrasındaki toplam iskemik segment sayılarının 20 segment modeli üzerinde karşılaştırılması. Tedavi öncesinde ve sonrasında toplam iskeminin özellikle anterior duvar ve apekte yoğunlaşmış olması dikkat çekicidir.*

Hastaların yapılan polisomnografilerinde elde edilen veriler değerlendirildiğinde toplam uyku sürelerinin ortalaması  $337 \pm 57$  dakika, uyku etkinliği ortalamaları  $\%77 \pm 12$ , AHI (olay/saat) ortalamaları  $34,6 \pm 23,9$  olarak hesaplanmıştır. Çalışmada değerlendirilen 17 hastanın 2 tanesi hafif şiddette OSAS (%11.7), 9 tanesi orta şiddette OSAS (%52.9), 6 tanesi ağır şiddette OSAS (%35.3) olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun polisomnografi ile elde edilen verileri Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3 : Çalışma Grubunun Polisomnografi ile Elde Edilen Bulguları**

|                                            |             |
|--------------------------------------------|-------------|
| <b>Toplam Uyku Süresi (dk)</b>             | 337 ± 57    |
| <b>Uyku etkinliği</b>                      | %77 ± 12    |
| <b>AHI (olay/saat)</b>                     | 34,6 ± 23,9 |
| <b>Hafif OSAS (AHI = 5-15 olay/saat)</b>   | 2 (% 11,7)  |
| <b>Orta OSAS (AHI = 15 – 30 olay/saat)</b> | 9 (% 52,9)  |
| <b>İleri OSAS (AHI ≥ 30 olay/saat)</b>     | 6 (% 35,3)  |
| <b>ESS</b>                                 | 8,06 ± 4,83 |
| <b>EDS</b>                                 | 6 (% 35,3)  |

*AHI: Apne Hipopne Endeksi, OSAS: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu,*

*ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği, EDS: Aşırı Gündüz Uykululuğu*

Çalışma grubunun demografik ve klinik verilerinin tedavi sonrasındaki MPS sonuçlarına göre gruplandırılması ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde 17 hastadan 13'ünde tanesinde 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında miyokardiyal iskemide düzelme saptanmış, 4 hastada düzelme saptanmamıştır. İskemide düzelme saptanan 13 hastanın 11'i (84.6) kadın cinsiyette olup, yaş ortalamaları  $55.9 \pm 8.7$ , VKI ortalamaları  $33.9 \pm 4.9$ , AHI ortalamaları  $34.2 \pm 23.0$ , HDL kolesterol ortalamaları  $50 \pm 6$  olarak hesaplanmıştır. İskemide düzelme saptanan hastaların tamamının hipertansiyon tanısı bulunmaktadır. İskemide düzelme saptanmayan 4 hastanın 3'ü (%75) kadın cinsiyette olup, iskemide düzelme saptanmayan hastaların yaş ortalamaları  $58.0 \pm 9.3$ , VKI ortalamaları  $36.2 \pm 9.9$ , AHI ortalamaları  $35.6 \pm 26.2$ , HDL kolesterol ortalamaları  $39 \pm 4$  hesaplanmıştır. İskemide düzelme saptanmayan 4 hastanın birinin hipertansiyon tanısı bulunmaktadır. İskemide düzelme sağlanmayan 4 hastanın iskemik segmentleri değerlendirildiğinde iki hastada 19. ve 20. segmentlerde, bir hastada 12. ve 18. segmentlerde, bir hastada da 1., 7. ve 13. segmentlerde iskeminin devam ettiği görülmüştür.

Hipertansiyon tanısı ( $p=0.006$ ) ve hastaların HDL değerleri ( $p=0.009$ ) ile miyokardiyal iskemide düzelme varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışma grubunun demografik ve klinik verilerinin tedavi sonrasındaki MPS sonuçlarına göre gruplandırılması ile elde edilen veriler Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-4 : Çalışma Grubunun Tedavi Sonrası MPS Sonuçlarına Göre Dağılımı**

|                                         | İskemisi<br>Düzelenler<br>(n=13) | İskemisi Devam<br>Edenler<br>(n= 4) | p            |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                        | 55.9 ± 8.7                       | 58.0 ± 9.3                          | 0.691        |
| <b>Kadın cinsiyet (n - %)</b>           | 11 (84.6)                        | 3 (75.0)                            | 1.00         |
| <b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>           | 33.9 ± 4.9                       | 36.2 ± 9.9                          | 0.734        |
| <b>Hipertansiyon (n - %)</b>            | 13 (100)                         | 1 (25)                              | <b>0.006</b> |
| <b>Diyabet (n - %)</b>                  | 6 (46.2)                         | 1 (25)                              | 0.603        |
| <b>Hiperlipidemi (n - %)</b>            | 5 (38.5)                         | 0                                   | 0.261        |
| <b>Hipotiroidi (n - %)</b>              | 3 (23.1)                         | 1 (25)                              | 1.00         |
| <b>Sigara (n - %)</b>                   | 4 (30.8)                         | 2 (50)                              | 0.584        |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>                | 13.4 ± 1.5                       | 14.3 ± 0.9                          | 0.258        |
| <b>Trigliserit (mg/dL)</b>              | 191 ± 65                         | 141 ± 36                            | 0.141        |
| <b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>           | 50 ± 6                           | 39 ± 4                              | <b>0.009</b> |
| <b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>           | 125 ± 23                         | 129 ± 44                            | 0.955        |
| <b>AHI</b>                              | 34.2 ± 23.0                      | 35.6 ± 26.2                         | 0.910        |
| <b>REM AHI</b>                          | 49.1 ± 28.8                      | 53.6 ± 12.9                         | 0.888        |
| <b>ESS</b>                              | 8 ± 5,4                          | 8.2 ± 2.8                           | 0.690        |
| <b>Cihaz Kullanım Süresi (saat/gün)</b> | 6.61 ± 1.3                       | 5 ± 0.8                             | 0.057        |

*VKI: Vücut Kitle Endeksi ,HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein ,LDL: Düşük dansiteli lipoprotein,  
AHI: Apne Hipopne İndeksi, ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği  
p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.*

Miyokardiyal iskemide düzelme saptanan hastaların CPAP tedavisi öncesindeki Kanada Angina Skoru ortalamaları  $1.9 \pm 0.6$  olarak hesaplanmış, tedavi sonrasındaki Kanada Angina Skoru ortalamaları  $0,69 \pm 0.6$  ( $p=0,108$ ) olarak hesaplanmıştır. Miyokardiyal iskemide düzelme izlenmeyen grupta ise CPAP tedavisi sonrasında tedavi öncesi ile kıyaslandığında Kanada Angina Skoru ortalamasında değişiklik olmamıştır. Çalışma grubunun CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasındaki Kanada

Angina Skoru ortalamalarının miyokardiyal iskeminin düzeldiği ve miyokardiyal iskeminin devam ettiği gruplara göre dağılımı Tablo-5'te gösterilmiştir.

**Tablo-5 : Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasındaki Kanada Angina Skoru Ortalamaları**

|                                          | İskemisi<br>Düzelenler<br>(n=13) | İskemisi Devam<br>Edenler<br>(n= 4) | p     |
|------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------|
| <b>Tedavi Öncesi Kanada Angina Skoru</b> | 1.9 ± 0.6                        | 1.5 ± 1.0                           | 0.243 |
| <b>Tedavi Öncesi Kanada Angina Skoru</b> | 0,69 ± 0.6                       | 1.5 ± 1.0                           | 0.108 |
| <i>p&lt;0,05 düzeyinde anlamlıdır.</i>   |                                  |                                     |       |

Çalışma grubu hastalarına 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında miyokardiyal iskemide düzelme varlığı (düzelmeyen derecesinden bağımsız olarak) ile ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi için tek değişkenli lojistik regresyon analizi uygulanmış ve istatistiksel olarak anlamlı veya anlamlılığa yakın p değerine ulaşan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirilmiştir. Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hastaların CPAP cihazını kullanım süresi ve miyokardiyal iskemide düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,047). Yapılan çok değişkenli analizde de cihaz kullanım süresi ile miyokardiyal iskemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,049). Hastaların 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında miyokardiyal iskemide düzelme varlığı ile ilişkili parametreleri değerlendirmek için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile elde edilen veriler Tablo-6'da gösterilmiştir.



**Tablo-6 : 3 Aylık CPAP Tedavisi Sonrasında Miyokardiyal İskemide Düzeltme İle İlişkili Parametreler**

|                                         | <b>Beta</b>        | <b>%95 GA*</b>      | <b>p değeri</b> |
|-----------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
|                                         | <b>Coefficient</b> |                     |                 |
| <b><i>Tek değişkenli</i></b>            |                    |                     |                 |
| <b>Yaş</b>                              | 0,97               | 0,83 – 1,12         | 0,969           |
| <b>Erkek cinsiyet</b>                   | 0,55               | 0,04 – 8,27         | 0,662           |
| <b>VKI</b>                              | 0,94               | 0,78 – 1,13         | 0,508           |
| <b>Diyabet</b>                          | 2,57               | 0,21 – 31,71        | 0,461           |
| <b>Hipotiroidi</b>                      | 0,90               | 0,07 – 12,18        | 0,937           |
| <b>EF</b>                               | 1,33               | 0,95 – 1,85         | 0,096           |
| <b>Obezite</b>                          | 3,33               | 0,32 – 34,83        | 0,315           |
| <b>Sigara</b>                           | 0,44               | 0,05 – 4,37         | 0,487           |
| <b>AHI skoru</b>                        | 1,00               | 0,95 – 1,05         | 0,918           |
| <b>REM AHI skoru</b>                    | 0,99               | 0,94 – 1,04         | 0,992           |
| <b>ESS</b>                              | 0,98               | 0,77 – 1,26         | 0,989           |
| <b>Cihaz Kullanım Süresi</b>            | <b>5,60</b>        | <b>1,03 – 30,62</b> | <b>0,047</b>    |
| <b><i>Çok Değişkenli</i></b>            |                    |                     |                 |
| <b>Yaş</b>                              | 0,95               | 0,77 – 1,17         | 0,621           |
| <b>VKI</b>                              | 0,99               | 0,74 – 1,32         | 0,926           |
| <b>Cihaz Kullanım Süresi (saat/gün)</b> | <b>5,91</b>        | <b>0,99 – 35,27</b> | <b>0,049</b>    |

\*GA: Güven Aralığı, VKI: Vücut Kitle Endeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu,

AHI: Apne Hipopne Endeksi, ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği,

$p < 0,05$  düzeyinde anlamlıdır

Çalışma grubunun 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında miyokardiyal iskemilerindeki düzelmenin değerlendirilmesi için MPS’de sol ventrikül iskemisinin değerlendirildiği 20 segment modeli kullanılmıştır. 20 segment modelindeki tedavi öncesi ve sonrasındaki iskemik segment sayısı arasındaki fark Delta ( $\Delta$ ) olarak adlandırılmış ve hastaların miyokardiyal iskemilerindeki düzelmenin derecesi bu şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların miyokardiyal iskemilerindeki düzelmenin derecesi (Delta [ $\Delta$ ]) ile ilişkili faktörleri değerlendirmek için yapılan lineer regresyon analizinde hastaların miyokardiyal iskemide düzelme derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olan bir parametre saptanamamıştır. Hastaların 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında miyokardiyal iskemilerindeki düzelmenin derecesi (Delta [ $\Delta$ ]) ile ilişkili parametreleri değerlendirmek için yapılan lineer regresyon analizi ile elde edilen veriler Tablo-7’de gösterilmiştir.

**Tablo-7 : 3 Aylık CPAP Tedavisi Sonrasında Miyokardiyal İskemide Düzelmeyen Derecesi (Delta [ $\Delta$ ]) İle İlişkili Parametreler**

|                       | Odds oranı | %95 GA*      | p değeri |
|-----------------------|------------|--------------|----------|
| Yaş                   | -0,29      | -0,10 – 0,03 | 0,295    |
| Erkek cinsiyet        | -0,29      | -2,55 – 0,74 | 0,260    |
| VKI                   | -0,19      | -1,46 – 0,07 | 0,476    |
| Hipertansiyon         | 0,29       | -0,74 – 2,55 | 0,260    |
| Diyabet               | 0,84       | -0,79 – 1,81 | 0,413    |
| Hiperlipidemi         | 0,98       | -1,45 – 1,42 | 0,981    |
| Hipotiroidi           | -0,08      | -1,75 – 1,33 | 0,774    |
| EF                    | -0,91      | -0,25 – 0,12 | 0,463    |
| Obezite               | 0,01       | -1,42 – 1,46 | 0,981    |
| Sigara                | -0,05      | -1,49 – 1,25 | 0,853    |
| Gensini skoru         | 0,08       | -1,75 – 1,33 | 0,774    |
| AHI skoru             | -0,18      | -0,04 – 0,02 | 0,481    |
| ESS                   | 0,13       | -0,08 – 0,13 | 0,635    |
| Cihaz Kullanım Süresi | 0,43       | -0,58 – 0,81 | 0,085    |

\*GA: Güven Aralığı, VKI: Vücut Kitle Endeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu,

AHI: Apne Hipopne Endeksi, ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği

$p < 0,05$  düzeyinde anlamlıdır

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 2020-2022 yılları arasında kardiyoloji polikliniğine anginal yakınmalar ile başvuran, yapılan MPS'lerinde miyokardiyal iskemi saptanan ve koroner anjiyografilerinde normal koroner arterler veya obstrüktif olmayan KAH saptanan, dolayısıyla Kardiyak Sendrom X tanısı alan 27 hasta dahil edilmiş ve sonrasında yapılan polisomnografilerinde 24 hastada (%88,9) OSAS saptanmıştır. 24 hastanın 7 tanesi çeşitli sebepler ile çalışmadan ayrılmış ve kalan 17 hastayla tedavi fazına devam edilmiştir. Çalışmaya devam eden 17 hastada 3 aylık CPAP tedavisinin miyokardiyal iskemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve takip sürecini tamamlayan 17 hastanın 13 tanesinde (%76,4) 20 segment modeline göre miyokardiyal iskemide en az bir segmentte veya daha fazla azalma saptanmıştır.

Çalışmanın tedavi fazına devam eden ve miyokardiyal iskemide azalma saptanan 13 hastanın CPAP tedavisi öncesindeki Kanada Angina Skoru ortalamaları  $1.9 \pm 0.6$  olarak hesaplanmış, CPAP tedavisi sonrasındaki Kanada Angina Skoru ortalamaları ise  $0.69 \pm 0.6$  olarak hesaplanmıştır ( $p=0,108$ ). Miyokardiyal iskeminin azaldığı hastalarda anginal yakınmalarda değişim izlense de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olmasının ( $p=0,108$ ) sebebinin çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Benzer bir gruptaki semptomlardaki değişikliği araştıran başka bir araştırma bulunmamakla beraber, Zhang ve ark. 2018 yılında yayınlamış olduğu çalışmaların anginal yakınmaları olan 84 hastayı koroner anjiyografi ve polisomnografi ile değerlendirmişlerdir. Kritik KAH saptanan 50 hastada OSAS oranını %80, saptanmayan 34 hastada OSAS oranını %61,7 olarak saptanmışlardır [120]. Anginal yakınmaları olan hastalarda kritik KAH olmasa dahi OSAS sıklığı yüksektir.

Miyokard iskemisi ile uyumlu semptomlar ve objektif miyokard iskemisi kanıtı ile koroner anjiyografi yapılan ve obstrüktif KAH saptanmayan hastalarda miyokard iskemisinin sebebi ve iskemik semptomların tedavisi konusunda birçok hipotez öne sürülmüş olsa da Kardiyak Sendrom X'in etiyolojisi ve tedavisi halen gizemini korumaktadır. Kardiyak Sendrom X tanısı alan hastaların uzun dönem sağ kalımları sağlıklı toplum ile benzer olsa da hayat kaliteleri toplum geneline oranla belirgin olarak düşüktür. Kardiyak Sendrom X, hastaların efor kapasitelerini kısıtlamakta, iş

gücü kaybına yol açmakta ve hastaların duygu-durumlarını olumsuz yönde etkilemektedir [101-105].

Kardiyak Sendrom X'in etiyolojisini aydınlatmak ve olası tedavi seçeneklerini belirlemek adına birçok araştırma yapılmış olsa da sendromun heterojen yapısı sebebiyle evrensel bir tedavi modalitesi ortaya koyulamamıştır. Bu durum araştırmacıları etiyoloji ve tedavide yeni seçenekleri değerlendirmek durumunda bırakmaktadır.

Kardiyak Sendrom X'in epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde hastalığın özellikle postmenapozal kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır [26]. Araştırmamıza katılan hastaların %82.4'ünün kadın cinsiyette olması çalışma popülasyonunun daha önce yapılan araştırmalar ile demografik açıdan benzer olduğunu göstermektedir [3, 23]. Benzer şekilde OSAS ile ilgili araştırmalarda obezitenin OSAS ile direkt ilişkili risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır [30]. Araştırmamıza katılan hastaların VKI ortalamaları  $34.4 \pm 6.1$  olup popülasyon özellikleri önceki çalışmalar ile obezite ve cinsiyet açısından benzerlik göstermektedir.

Arteriyel Hipertansiyon, Pulmoner Hipertansiyon, Kalp Yetersizliği, KAH, Atrial Fibrilasyon, İskemik İnme gibi kardiyovasküler hasta popülasyonunda, OSAS'ın prevalansı %40-80 arasında değişmektedir [14]. OSAS'ın belirtilen kardiyovasküler hastalıklara sahip popülasyonda sık görülmesi Kardiyak Sendrom X popülasyonundaki prevalansının ve etiyolojideki rolünün araştırılmasını önemli kılmaktadır. Güncel literatürde Kardiyak Sendrom X ve OSAS ilişkisini araştıran az sayıda çalışma olsa da OSAS tedavisinin miyokardiyal iskemi üzerine etkilerinin net olarak gösterildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Wang ve arkadaşlarının 1039 Kardiyak Sendrom X hastasını inceledikleri araştırmalarında 635 hastada (%61,1) OSAS saptamışlardır. Ooi ve arkadaşlarının 30 hastayı değerlendirdikleri araştırmalarında 26 hastada (%87) OSAS saptanmıştır [16]. Çalışmamızda Kardiyak Sendrom X tanısı sonrasında polisomnografi yapılan 27 hastadan 24'ünde (%88,9) OSAS saptanmış olup bu veri bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmaların verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının araştırmasında AHI değeri daha yüksek hastaların CFR değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada OSAS saptanan hastaların OSAS olmayan hastalar ile karşılaştırıldıklarında

daha yüksek VKI, total kolesterol ve LDL değerlerine sahip oldukları saptanmıştır [15]. Çalışma grubumuzdaki hastalar değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama VKI'si  $33.84 \pm 5.8$ , çalışmaya devam etmeyi kabul eden ve takip sürecini tamamlayan 17 hastanın ortalama VKI'si  $34.4 \pm 6.1$  olup belirtilen çalışmanın verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

OSAS zemininde var olan intermitan hipoksi, endotel disfonksiyonu, artmış sempatik aktivite, artmış oksidatif stres, metabolik disregülasyon, ve kronik inflamasyona yol açarak başta hipertansiyon olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır [31]. Araştırmamıza katılan hastalar değerlendirildiğinde, araştırma popülasyonunun %82,4'ünü hipertansif hastalar oluşturmaktadır. Hastalara uygulanan 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında 14 hipertansif hastanın 13 tanesinde miyokardiyal iskemide düzelme saptanmıştır ( $p=0,006$ ). Belirtilen verilerin ışığında eşlik eden hipertansiyonu olan Kardiyak Sendrom X hastalarında OSAS saptanması ve CPAP tedavisinin olumlu sonuç verme olasılığının daha yüksek olduğu söylenebilir. Hastaların kan basınçlarına etki etme ihtimali olan herhangi bir ilaç başlanmamış olmakla beraber, çalışma sürecinde herhangi bir kan basıncı monitörizasyonu yapılmamış olması önemli bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

OSAS intermitan hipoksi, oksidatif stres ve kronik inflamasyona sebep olarak lipid metabolizmasında değişikliklere yol açar ve dolaşımdaki lipid miktarını artırır [121]. Dislipidemi endotelial disfonksiyona yol açarak artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sebep olur [122]. Kolesterol geri transportunun en önemli mediatörü olan HDL'nin ateroskleroza önlemenin yanında anti-inflamatuar ve anti-oksidan özellikleri de bulunmaktadır [123]. Kardiyak Sendrom X hastalarında lipid profilleri üzerine yapılan bir araştırmada düşük serum HDL seviyelerinin sistemik inflamasyon ile uyumlu olduğu saptanmıştır [124]. Araştırmamıza katılan ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında miyokard iskemisinde azalma görülen hastaların serum HDL seviyeleri iskeminin devam ettiği hastalara kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0.009$ ). Bu veriler başlangıçta yüksek olan serum HDL seviyelerinin Kardiyak Sendrom X hastalarında sistemik inflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak miyokardiyal iskemide CPAP tedavisi ile düzelme sağlanmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan 17 hastadan 4 tanesinde 3 aylık CPAP tedavisi ile miyokardiyal iskemide düzelme saptanmamıştır. Bu hastaların yaş, VKI, AHI ve cihaz kullanım süresi ortalamaları iskeminin düzeldiği grup ile karşılaştırıldığında iskeminin düzelmediği grupta yaş, VKI ve AHI ortalamalarının diğer gruba göre daha yüksek, cihaz kullanım süresinin ise daha düşük olduğu görülmektedir. Goyal ve arkadaşlarının araştırmasında CPAP tedavisinin başarısızlığının öngördürücüsü olarak daha ileri yaş, daha yüksek AHI, daha düşük FEV1, daha yüksek VKI ve daha düşük oksijen satürasyonu belirtilmiştir [125]. Çalışmamızda da miyokardiyal iskeminin düzelmediği grubun yaş, VKI ve AHI ortalamaları, miyokardiyal iskeminin düzeldiği gruba kıyasla daha yüksektir ve bulgular belirtilen çalışmanın verileri ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

OSAS tanısı alan hastalarda tedavide altın standart CPAP'tır. CPAP tedavisine uyum ve uygun kullanım süresi ile ilişkili ortak görüş hastanın zamanın %70'inde cihazı kullanması ve kullandığı gecelerde de en az 4 saat cihazı kullanması olarak belirlenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalar değerlendirildiğinde OSAS hastalarında CPAP uyumunun sağlanması zorlayıcı bir durumdur ve birçok çalışmadan alınan veriler değerlendirildiğinde CPAP tedavisine uyum %30-85 arasındadır. [114]. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda tedavi uyumu ve cihaz kullanım süresinin çalışmaya katılan hastalar için büyük önem taşıdığı düşünülerek hastaların tedavi uyumları 2 haftada bir yüz yüze görüşme veya telefon vizitleri ile denetlenmiş ve tedaviye yeterli derecede uyum sağlamaları konusunda hastalar teşvik edilmiştir. Barbe ve arkadaşlarının araştırmasında 1 yıl boyunca CPAP tedavisi altında takip edilen hastalarda yalnızca tedavi uyumu olan hastalarda kan basıncında düşüş ve OSAS ilişkili semptomlarda düzelme olduğu gösterilmiştir [126]. Çalışmaya alınan ve tedavi sonrasında miyokardiyal iskemide düzelme görülen hastaların büyük çoğunluğunun hipertansif hastalar olduğu göz önüne alındığında tedaviye uyum ve cihaz kullanım süresinin miyokardiyal iskemide düzelme için önemli bir parametre olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda 3 aylık CPAP tedavisi boyunca iskemide düzelme sağlanan hasta grubunda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun süre cihaz kullanıldığı saptanmıştır ( $p=0,057$ ). Miyokardiyal iskemide düzelme ile ilişkili olabilecek parametrelerin değerlendirilmesi için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon

analizinde hastaların tedavi uyumunu gösteren parametre olan cihaz kullanım süresinin miyokardiyal iskemide düzelme ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p=0,047$ ). Yapılan çok değişkenli analizde de bu istatistiksel anlamlılığın devam etmekte olduğu görülmüştür ( $p=0,049$ ). Bu veriler ve önceki araştırmalardan elde edilen veriler Kardiyak Sendrom X ve OSAS tanılı hastalarda CPAP tedavisine uyum ve cihaz kullanım süresinin hastalarda iskeminin düzelmesi için en önemli parametrelerden biri olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmaya katılan hastaların miyokard iskemilerinin değerlendirilmesi için MPS’de kullanılan 20 segmentli sol ventrikül modeli kullanılmıştır. Tedavi öncesindeki iskemik segment sayısı ve 3 aylık CPAP tedavisi sonrasındaki iskemik segment sayısı karşılaştırılmış ve aradaki fark Delta ( $\Delta$ ) olarak adlandırılmıştır. Hastaların Delta ( $\Delta$ ) değerini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde yaş, cinsiyet VKI, hastaların komorbiditeleri, sigara kullanım öyküleri, AHI değerleri ve cihaz kullanım süreleri lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiş, bu faktörlere ve hastaların Delta ( $\Delta$ ) değerleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İskeminin düzelmesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan CPAP tedavisine uyum ve cihaz kullanım süresinin, Delta ( $\Delta$ ) değeri ile değişim gösterse de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olmasının ( $p=0,085$ ) sebebinin çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızın prospektif nitelikte olması ve çalışmanın başlatıldığı 2020 sonbaharında 2019’da tüm dünyayı etkisi altına almış olan ve etkilerini günümüzde de halen hissetmekte olduğumuz SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemisi sebebiyle hastanelerde iş gücünün ihtiyaca binaen kullanılması amacıyla tüm branşlardan hekimlerin pandemi ilişkili yoğun bakımlarda, servislerde ve pandemi polikliniklerinde görevlendirilmesi sebebiyle kliniğimizde poliklinik hizmetlerinin ve elektif işlemlerin azaltılmış olması çalışmaya hasta alımını, hastaların takip ve tedavi süreçlerini sekteye uğratmıştır. Çalışma dizaynının gerektirdiği şekilde hastanemizde yapılan MPS’lerinde miyokard iskemisi bulguları olan, koroner anjiyografilerinin yapılması sonrasında Kardiyak Sendrom X tanısı alan hastalar, sonrasında hastanemizin Uyku Laboratuvarı’nda bir gece yatırılarak polisomnografi yapılmıştır. Polisomnografide OSAS tanısı alan hastaların



sonrasında bir gece daha Uyku Laboratuvarı'nda yatırılarak CPAP tedavisinin düzenlenmesi için manuel titrasyon işlemi yapılmıştır. Ancak tüm bu işlemler tamamlandıktan sonra hastaların 3 aylık takip süreçleri başlatılabilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların CPAP tedavilerinin başlayabilmesi için hastaların koroner anjiyografi için olan yatış da dahil edildiğinde en az üç kez hastaneye yatmaları gerekmiş, bazı hastaların polisomnografi ve titrasyon verilerinin yetersiz olması sebebiyle üçten fazla kez hastaneye yatmaları gerekmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü dönemdeki pandemi koşulları ve toplum psikolojisi düşünüldüğünde toplumun büyük bir kısmında haklı sebeplerle ortaya çıkan hastaneye gelme ve hastaneye yatma korkusu sebebiyle araştırmaya hasta dahil etmekte zorlanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların birçoğu Pendik ilçesinde yaşamakta olan, büyük bölümü ilk veya ortaöğretim mezunu ve nispeten düşük gelir seviyesine sahip hastalardır. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-kültürel ve sosyo-ekonomik seviyelerinin düşük olması, ülkemizin içinde bulunduğu ekonomik durum ve mevcut döviz kurları sebebiyle SGK'nın hastalara yeni satın alınan cihazlar için yaptığı ödemenin cihazın ücretinin küçük bir kısmını karşılayabiliyor olması hastaların CPAP cihazına erişimini zorlaştırmaktadır. Çalışmanın başlangıcından hemen sonra bu problemin hasta alımını ciddi ölçüde kısıtlaması sebebiyle hastalara üç aylık geçici bir süreyle CPAP cihazı temin edebilmek adına Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne tarafımızca başvurulmuş ve alınan bütçe yardımı ile araştırma hastalarının kullanması amacıyla 8 adet CPAP cihazı satın alınmıştır. Aynı zamanda hastaların sosyo-kültürel seviyelerinin düşük olması, bir kısmının Türkçe dahi bilmiyor olması tedavi başarısı ve iskeminin düzelmesi için en önemli faktörlerden birisi olan tedavi uyumunun ve cihaz kullanım süresinin düşük olmasına sebep olmuştur. Çalışmanın tanı aşamasını tamamlayan üç hasta tedavi aşamasında yukarıda belirtilen sebepler yüzünden çalışmadan kendi istekleri ile ayrılmışlardır.

Hastaların CPAP tedavisi öncesi ve sonrası MPS'lerinin çekim ve değerlendirmenin standardizasyonu için yalnızca hastanemizin Nükleer Tıp Kliniği'nde MPS çekimi yapılmış ve MPS'ler tek hekim tarafından değerlendirilmiştir. Dış merkezde yapılan MPS'ler ile polikliniğimize başvuran hastalar yapılan koroner anjiyografiler sonrasında Kardiyak Sendrom X tanısı alsalar dahi dış merkezde yapılan çekime ait verilerin merkezimiz nükleer tıp görüntüleme

sistemlerinde kullanılamıyor oluşu nedeniyle bu hastalar çalışmaya dahil edilememişlerdir.

Kasım 2022’de Molibden reaktörünün bakıma girmesi sebebiyle tüm dünyada bir süre sintigrafi çekilememiştir. Bu sebeple iskemik semptomları olan hastalara MPS planlanamamış ve alternatif tetkikler ile iskemi araştırılması yapılmıştır. Bu süreçte de çalışmaya hasta dahil edilememiştir.

Yukarıda belirtilen tüm durumlar sebebiyle çalışma 17 hastada sonlandırılmak durumunda kalmıştır. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır.

COVARDIS grubunun MVA tanısının kesin olarak koyulabilmesi için önerdiği kriterler içerisinde bulunan CFR ölçümünün [19] rutin olarak kliniğimizde yapılamaması sebebiyle çalışmaya dahil edilen hastalarda CFR değerlendirilememiştir. Bu durum çalışmamız için bir başka kısıtlılık oluşturmaktadır.

OSAS tedavisinin arteriyel hipertansiyon üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir [127]. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri de CPAP tedavisi öncesinde ve sonrasında hastaların kan basıncı kayıtlarının alınmaması sebebiyle hipertansiyonu olan hastaların CPAP tedavisi sonrasında kan basıncı regülasyonlarının değerlendirilememesidir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Kardiyak Sendrom X ve OSAS'ın ilişkisi ve 3 aylık CPAP tedavisinin miyokardiyal iskemiye etkileri araştırılmıştır. Çalışma başlangıcında çalışmaya dahil edilen 27 hastanın 24'ünde (%88,9) OSAS saptanmış ancak bu 24 hastanın 7 tanesi kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmıştır. Çalışmaya devam etmeyi kabul eden ve takip sürecini tamamlayan 17 hastadan 13 hastada (%76.4) 20 segmentli sol ventrikül modeline göre iskemide tedavi öncesine göre azalma saptandı. Çalışmamız her ne kadar az sayıda hasta üzerinde yapılabilmiş olsa da OSAS'ın Kardiyak Sendrom X hastalarında yüksek prevalansa sahip olduğu ve CPAP tedavisinin iskemi yoğunluğunda düzelme sağladığı aşıkardır. Hipertansiyon tanısı, daha yüksek serum HDL değerine sahip olmak ve CPAP cihazının günlük kullanım süresinin tedavi sonrası iskemide azalma ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu da saptanmıştır.

Kardiyak Sendrom X, etiyo-patogenezi ve tedavisi konusunda tartışmaların devam ettiği, uzun dönem mortaliteye belirgin etkisi olmasa da ciddi fiziksel ve psikiyatrik morbidite yaratan bir hastalıktır. Çalışmamızda elde edilen veriler heterojen bir sendrom olan Kardiyak Sendrom X'in etiyo-patogenezinde OSAS'ın da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Eşlik eden OSAS'ı olan Kardiyak Sendrom X hastalarında CPAP tedavisinin miyokardiyal iskemide azalma sağlaması sebebiyle Kardiyak Sendrom X tanısı alan tüm hastalar OSAS semptomları açısından değerlendirilmeli, gereklilik halinde polisomnografi yapılmalıdır. Çalışmamızın sonuçları Kardiyak Sendrom X'in etiyo-patogenezi ve tedavisine yönelik yeni bir bakış açısı oluşturması açısından önemlidir. Kardiyak Sendrom X hastalarında belirgin derecede yüksek prevalansa sahip olduğu görülen OSAS ve bu hastalardaki en yaygın tedavi seçeneği olan CPAP'ın Kardiyak Sendrom X hastalarının şikayetleri, objektif olarak değerlendirilen miyokardiyal iskemi düzeyleri ve tedavinin uzun dönem etkileri üzerine daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Humphries, K.H., et al., *Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes*. Am Heart J, 2008. **155**(2): p. 375-81.
3. Agrawal, S., P.K. Mehta, and C.N. Bairey Merz, *Cardiac Syndrome X: update 2014*. Cardiol Clin, 2014. **32**(3): p. 463-78.
4. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European Heart Journal, 2019. **41**(3): p. 407-477.
5. 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.
6. Jespersen, L., et al., *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events*. Eur Heart J, 2012. **33**(6): p. 734-44.
7. Diver, D.J., et al., *Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial)*. Am J Cardiol, 1994. **74**(6): p. 531-7.
8. Cekirdekci, E.I. and B. Bagan, *Level of Anxiety and Depression in Cardiac Syndrome X*. Med Princ Pract, 2019. **28**(1): p. 82-86.
9. Cannon, R.O., 3rd, P.G. Camici, and S.E. Epstein, *Pathophysiological dilemma of syndrome X*. Circulation, 1992. **85**(3): p. 883-92.
10. Lanza, G.A., *Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives*. Heart, 2007. **93**(2): p. 159-66.
11. Bairey Merz, C.N., et al., *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade*. Circulation, 2017. **135**(11): p. 1075-1092.
12. Sánchez-de-la-Torre, M., et al., *Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(4): p. 359-367.
13. Leung, R.S. and T.D. Bradley, *Sleep apnea and cardiovascular disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(12): p. 2147-65.
14. Yeghiazarians, Y., et al., *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2021. **144**(3): p. e56-e67.
15. Wang, N., et al., *Relationship between obstructive sleep apnea and coronary microcirculatory function among patients with cardiac syndrome X*. Coron Artery Dis, 2014. **25**(1): p. 35-9.
16. Ooi, E.L., et al., *The Association of Obstructive Sleep Apnea in Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease - A Pilot Study*. Curr Probl Cardiol, 2022: p. 101111.

17. 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.
18. Montalescot, G., et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
19. Ong, P., et al., International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*, 2018. **250**: p. 16-20.
20. Guilleminault, C., *Obstructive sleep apnea. The clinical syndrome and historical perspective*. *Med Clin North Am*, 1985. **69**(6): p. 1187-203.
21. Gotfried, M.H. and S.F. Quan, *Obstructive sleep apnea-pathogenesis and treatment*. *Lung*, 1984. **162**(1): p. 1-13.
22. Sullivan, C.E., et al., Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981. **1**(8225): p. 862-5.
23. Jarczowski, J., et al., Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview, epidemiology, pathophysiology to treatment recommendations - a minireview. *Folia Med Cracov*, 2021. **61**(3): p. 95-114.
24. Shelley, S., et al., Correlation of myocardial perfusion SPECT with invasive and computed tomography coronary angiogram. *Indian Heart J*, 2012. **64**(1): p. 43-9.
25. Noel Bairey Merz, C., et al., Cardiac syndrome X: Relation to microvascular angina and other conditions. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2007. **1**(2): p. 167-175.
26. Kaski, J.C., Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res*, 2002. **53**(3): p. 620-6.
27. Lieberman, E.H., et al., Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1994. **121**(12): p. 936-41.
28. Senaratna, C.V., et al., Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 2017. **34**: p. 70-81.
29. Ralls, F. and L. Cutchen, A contemporary review of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*, 2019. **25**(6): p. 578-593.
30. Bixler, E.O., et al., Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(3 Pt 1): p. 608-13.
31. Javaheri, S., et al., Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(7): p. 841-858.
32. Wells, R., Microcirculation and coronary blood flow. *Am J Cardiol*, 1972. **29**(6): p. 847-50.
33. Opherck, D., et al., Reduced coronary reserve and abnormal exercise left ventricular reserve in patients with syndrome X. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1983. **76 Spec No**: p. 231-5.
34. 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.
35. Kaski, J.C., G. Aldama, and J. Cosín-Sales, Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004. **4**(3): p. 179-94.
36. Buerk, D.G., Nitric oxide regulation of microvascular oxygen. *Antioxid Redox Signal*, 2007. **9**(7): p. 829-43.
37. Xu, M., et al., Plasma ET-1 Concentrations are Elevated in Patients with Hypertension - Meta-Analysis of Clinical Studies. *Kidney Blood Press Res*, 2017. **42**(2): p. 304-313.
38. Kaski, J.C., et al., Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J*, 1995. **74**(6): p. 620-4.

39. Kolasińska-Kloch, W., et al., *Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X*. Scand J Clin Lab Invest, 2002. **62**(1): p. 7-13.
40. Weiss, J.W., et al., *Nitric oxide and obstructive sleep apnea*. Respir Physiol Neurobiol, 2012. **184**(2): p. 192-6.
41. Kosacka, M. and A. Brzecka, *Endothelin-1 and LOX-1 as Markers of Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Patients*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(3).
42. Roqué, M., et al., *Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 139-43.
43. Zhang, L., et al., *Beneficial effects of estrogens in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome*. Sleep Breath, 2020. **24**(1): p. 7-13.
44. Panting, J.R., et al., *Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging*. N Engl J Med, 2002. **346**(25): p. 1948-53.
45. Lin, T., et al., *The effect of CPAP treatment on venous lactate and arterial blood gas among obstructive sleep apnea syndrome patients*. Sleep Breath, 2017. **21**(2): p. 303-309.
46. Bartziokas, K., et al., *Serum uric acid and arterial lactate levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: the effect of CPAP treatment*. Postgrad Med, 2021. **133**(5): p. 518-524.
47. Lanza, G.A., et al., *Platelet aggregability in cardiac syndrome X*. Eur Heart J, 2001. **22**(20): p. 1924-30.
48. Oga, T., et al., *Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability*. J Atheroscler Thromb, 2009. **16**(6): p. 862-9.
49. Gabryelska, A., et al., *Obstructive Sleep Apnea: From Intermittent Hypoxia to Cardiovascular Complications via Blood Platelets*. Front Neurol, 2018. **9**: p. 635.
50. Chauhan, A., et al., *Abnormal cardiac pain perception in syndrome X*. J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(2): p. 329-35.
51. Lagerqvist, B., et al., *Intracoronary adenosine causes angina pectoris like pain--an inquiry into the nature of visceral pain*. Cardiovasc Res, 1990. **24**(8): p. 609-13.
52. Lagerqvist, B., et al., *Intravenous adenosine but not its first metabolite inosine provokes chest pain in healthy volunteers*. J Cardiovasc Pharmacol, 1990. **16**(1): p. 173-6.
53. Lagerqvist, B., C. Sylvén, and A. Waldenström, *Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms*. Br Heart J, 1992. **68**(3): p. 282-5.
54. Rosen, S.D., et al., *Central nervous pathways mediating angina pectoris*. Lancet, 1994. **344**(8916): p. 147-50.
55. 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.
56. Rosen, S.D., et al., *Silent ischemia as a central problem: regional brain activation compared in silent and painful myocardial ischemia*. Ann Intern Med, 1996. **124**(11): p. 939-49.
57. Rosano, G.M., et al., *Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X*. Am J Cardiol, 1994. **73**(16): p. 1174-9.
58. Batchvarov, V., et al., *Comparison between ventricular gradient and a new descriptor of the wavefront direction of ventricular activation and recovery*. Clin Cardiol, 2002. **25**(5): p. 230-6.

59. Gulli, G., et al., *Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac syndrome X*. Cardiovasc Res, 2001. **52**(2): p. 208-16.
60. Kelshiker, M.A., et al., *Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Eur Heart J, 2022. **43**(16): p. 1582-1593.
61. Rundo, J.V., *Obstructive sleep apnea basics*. Cleve Clin J Med, 2019. **86**(9 Suppl 1): p. 2-9.
62. Kaski, J.C. and L.F. Valenzuela Garcia, *Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X*. Eur Heart J, 2001. **22**(4): p. 283-93.
63. Soleymani, M., et al., *Updates on Pharmacologic Management of Microvascular Angina*. Cardiovasc Ther, 2022. **2022**: p. 6080258.
64. Harrison, D.G. and J.N. Bates, *The nitrovasodilators. New ideas about old drugs*. Circulation, 1993. **87**(5): p. 1461-7.
65. Wu, M., et al., *Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina*. Cardiology, 2015. **130**(4): p. 201-6.
66. Larsen, W. and B. Mandleco, *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.
67. Frishman, W.H.,  *$\beta$ -Adrenergic blockade in cardiovascular disease*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013. **18**(4): p. 310-9.
68. Bugiardini, R., et al., *Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X*. Am J Cardiol, 1989. **63**(5): p. 286-90.
69. 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.
70. 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.
71. Togni, M., et al., *Does the beta-blocker nebivolol increase coronary flow reserve?* Cardiovasc Drugs Ther, 2007. **21**(2): p. 99-108.
72. 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.
73. Zhang, X. and T.H. Hintze, *Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent*. Circulation, 1998. **97**(6): p. 576-80.
74. McIvor, M.E., et al., *Clinical effects and utility of intracoronary diltiazem*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1995. **35**(4): p. 287-91, discussion 92-3.
75. Özçelik, F., A. Altun, and G. Ozbay, *Antianginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X*. Clin Cardiol, 1999. **22**(5): p. 361-5.
76. 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.
77. Held, C., et al., *Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study*. Eur Heart J, 2012. **33**(4): p. 452-66.
78. Sütsch, G., et al., *Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina*. Int J Cardiol, 1995. **52**(2): p. 135-43.
79. Davignon, J., *Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins*. Circulation, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. Iii39-43.

80. Tousoulis, D., et al., *Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure*. Eur J Heart Fail, 2005. **7**(7): p. 1126-32.
81. Reriani, M.K., et al., *Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011. **18**(5): p. 704-16.
82. Kayikcioglu, M., et al., *Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1*. Eur Heart J, 2003. **24**(22): p. 1999-2005.
83. Koifman, B., et al., *Effects of losartan + L-arginine on nitric oxide production, endothelial cell function, and hemodynamic variables in patients with heart failure secondary to coronary heart disease*. Am J Cardiol, 2006. **98**(2): p. 172-7.
84. 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.
85. Taddei, S., et al., *Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients*. J Hypertens, 1998. **16**(4): p. 447-56.
86. Higashi, Y., et al., *A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(2): p. 284-91.
87. 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.
88. Nash, D.T., *Alpha-adrenergic blockers: mechanism of action, blood pressure control, and effects of lipoprotein metabolism*. Clin Cardiol, 1990. **13**(11): p. 764-72.
89. Vincent, J., et al., *Pharmacological tolerance to alpha 1-adrenergic receptor antagonism mediated by terazosin in humans*. J Clin Invest, 1992. **90**(5): p. 1763-8.
90. Hasenfuss, G. and L.S. Maier, *Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(4): p. 222-6.
91. Lamendola, P., et al., *Effect of ranolazine on arterial endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus*. Atherosclerosis, 2013. **226**(1): p. 157-60.
92. 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.
93. Bairey Merz, C.N., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve*. Eur Heart J, 2016. **37**(19): p. 1504-13.
94. Villano, A., et al., *Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris*. Am J Cardiol, 2013. **112**(1): p. 8-13.
95. Nalbantgil, S., et al., *The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina*. Int J Angiol, 1999. **8**(1): p. 40-43.
96. 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.
97. 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.



98. Anderson, G.L., et al., *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. *Jama*, 2004. **291**(14): p. 1701-12.
99. Jhund, P.S., et al., *Attenuation of endothelin-1 induced vasoconstriction by 17beta estradiol is not sustained during long-term therapy in postmenopausal women with coronary heart disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(5): p. 1367-73.
100. 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.
101. Foussas, S.G., et al., *Clinical characteristics and follow-up of patients with chest pain and normal coronary arteries*. *Angiology*, 1998. **49**(5): p. 349-54.
102. Scholz, M., et al., *[Long-term outcome in patients with angina-like chest pain and normal coronary angiograms]*. *Herz*, 2003. **28**(5): p. 413-20.
103. Pasternak, R.C., et al., *Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up*. *Am J Med*, 1980. **68**(6): p. 813-7.
104. Schächinger, V., M.B. Britten, and A.M. Zeiher, *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. *Circulation*, 2000. **101**(16): p. 1899-906.
105. 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.
106. 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.
107. Suwaidi, J.A., et al., *Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction*. *Circulation*, 2000. **101**(9): p. 948-54.
108. Cox, I.D., et al., *Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied due to unstable symptoms*. *Eur Heart J*, 1998. **19**(7): p. 1027-33.
109. Cowie, M.R., *Sleep apnea: State of the art*. *Trends Cardiovasc Med*, 2017. **27**(4): p. 280-289.
110. Marshall, N.S., et al., *Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study*. *Sleep*, 2008. **31**(8): p. 1079-85.
111. Punjabi, N.M., et al., *Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study*. *PLoS Med*, 2009. **6**(8): p. e1000132.
112. Tietjens, J.R., et al., *Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy*. *J Am Heart Assoc*, 2019. **8**(1): p. e010440.
113. Peppard, P.E., et al., *Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults*. *Am J Epidemiol*, 2013. **177**(9): p. 1006-14.
114. Posadas, T., et al., *Obstructive Sleep Apnea and Arterial Hypertension: Implications of Treatment Adherence*. *Curr Hypertens Rep*, 2020. **22**(2): p. 12.
115. Engleman, H.M., et al., *Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. *Thorax*, 1998. **53**(5): p. 341-5.
116. Milleron, O., et al., *Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(9): p. 728-34.
117. Doherty, L.S., et al., *Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome*. *Chest*, 2005. **127**(6): p. 2076-84.

118. Pepperell, J.C., et al., *Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial*. Lancet, 2002. **359**(9302): p. 204-10.
119. Becker, H.F., et al., *Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 68-73.
120. Zhang, J., et al., *Correlation between coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome and analysis of risk factors*. Exp Ther Med, 2018. **15**(6): p. 4771-4776.
121. Li, J., et al., *Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia*. J Appl Physiol (1985), 2007. **102**(2): p. 557-63.
122. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J, 2020. **41**(1): p. 111-188.
123. Meszaros, M. and A. Bikov, *Obstructive Sleep Apnoea and Lipid Metabolism: The Summary of Evidence and Future Perspectives in the Pathophysiology of OSA-Associated Dyslipidaemia*. Biomedicines, 2022. **10**(11).
124. Tenekecioglu, E., et al., *HDL-cholesterol is associated with systemic inflammation in cardiac syndrome X*. Minerva Med, 2015. **106**(3): p. 133-41.
125. Goyal, A., et al., *Predictive factors for CPAP failure in obstructive sleep apnea patients*. Lung India, 2021. **38**(6): p. 540-544.
126. Barbé, F., et al., *Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(7): p. 718-26.
127. Salman, L.A., R. Shulman, and J.B. Cohen, *Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management*. Curr Cardiol Rep, 2020. **22**(2): p. 6.