

# Kardiyak sendrom X'li hastalarda artmış miyokart enerji tüketimi: Çok iş, çok ağrı

## Increased myocardial energy expenditure in cardiac syndrome X: More work, more pain

Dr. Mehmet Serkan Çetin,<sup>1</sup> Dr. Elif Hande Özcan Çetin,<sup>2</sup> Dr. Uğur Canpolat,<sup>3</sup>  
Dr. Mehmet Akif Erdöl,<sup>2</sup> Dr. Selahattin Aydın,<sup>4</sup> Dr. Özlem Özcan Çelebi,<sup>2</sup>  
Dr. Ahmet Temizhan,<sup>2</sup> Dr. Yeşim Akın,<sup>2</sup> Dr. Omaç Tüfekçioğlu,<sup>2</sup>  
Dr. Dursun Aras,<sup>2</sup> Dr. Serkan Topaloğlu,<sup>2</sup> Dr. Sinan Aydoğdu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

<sup>2</sup>Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>4</sup>Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Balıkesir

### ÖZET

**Amaç:** Kardiyak sendrom X'li (KSX) hastalarda miyokardın enerji tüketimini (myocardial energy expenditure, MEE) değerlendirmeyi ve bu parametrenin egzersiz EKG parametreleri ile ilişkisini incelenmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Koroner anjiyografileri yapılan ve normal koroner arterler saptanan ardışık 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar semptom ve egzersiz EKG parametrelerine göre ikiye ayrıldı: KSX'li 56 hasta ve negatif egzersiz testi olan 43 kontrol hastası. MEE, transtorasik ekokardiyografi ile elde edilen sirküferensiyel sistol sonu stresi, atım hacmi ve sol ventrikül ejeksiyon süresi parametreleri kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** Kardiyak sendrom X'li hastalarda istirahatatta ki MEE(dk) değeri kontrol grubuna göre %28 daha fazlaydı (89.2±36.3 ve 69.8±17.2). Korelasyon analizinde MEE(dk) ile Duke treadmill skoru (DTS) arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $\beta$ :-0.456,  $p<0.001$ ). KSX'i öngörmede alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisinde MEE(dk) değişkeni için 74.6 kal/dk kestirim değerinin %78.1 duyarlılığı ve %75.3 özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. İstirahatte dakikada harcanan fazladan 1 kalori, KSX olma ihtimalini yaklaşık %86 artırdı (OR: 1.863).

**Sonuç:** Çalışmamız KSX'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla miyokart enerji tüketiminin artmış olduğunu göstermiştir. Artmış MEE, KSX'in bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptanmıştır. MEE'deki artışla orantılı olarak kötü prognoz göstergesi olan DTS azalmaktadır. Artmış MEE, KSX patofizyolojisinde önemli bir role sahip olabilir.

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to assess the myocardial energy expenditure (MEE) in patients with cardiac syndrome X (CSX) and to examine its association with exercise electrocardiogram (ECG) parameters.

**Methods:** A total of 99 patients who underwent coronary angiography and who were diagnosed as having normal coronary arteries were included. The patients were divided into 2 groups based on symptoms and exercise ECG parameters: 56 CSX patients and 43 control patients with a negative stress test. MEE was calculated using transthoracic echocardiography-derived parameters: circumferential end-systolic stress, left ventricular ejection time, and stroke volume.

**Results:** In patients with CSX, the MEE at rest was 28% higher in than the control group (89.2±36.3 vs. 69.8±17.2 cal/minute). Correlation analysis revealed a moderately negative correlation between MEE and the Duke treadmill score (DTS) ( $\beta$ :-0.456;  $p<0.001$ ). Receiver operating characteristic analysis with a cut-off value of 74.6 cal/minute for MEE had a sensitivity of 78.1% and a specificity of 75.3% for the prediction of CSX (area under the curve: 0.872;  $p<0.001$ ). An extra 1 calorie spent per minute at rest increased the likelihood of CSX by about 86% (odds ratio: 1.863).

**Conclusion:** This study demonstrated that MEE was greater in CSX patients compared with a control group. Increased MEE was determined to be an independent predictor of CSX. DTS was inversely correlated with MEE. Increased MEE may have a crucial role in CSX pathophysiology.

Geliş tarihi: 01.09.2017 Kabul tarihi: 21.06.2018

Yazışma adresi: Dr. Elif Hande Özcan Çetin. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 06100 Ankara.

Tel: +90 312 - 306 10 00 e-posta: dr.elifhande@gmail.com

© 2018 Türk Kardiyoloji Derneği



**K**ardiyak sendrom X (KSX), miyokart iskemisi semptom ve bulguları olan ve anjiyografide koroner arter hastalığının dışlandığı hasta grubunu kapsamaktadır.<sup>[1]</sup> İskeminin patofizyolojisinde koroner arterlerde mikrovasküler anormallikler, endotel fonksiyon bozukluğu ve anormal kardiyak adrenerjik tonus suçlanmıştır. Epikardiyal koroner arterlerde darlık yokluğunda mikrovasküler anormalliklerin azalmış koroner akım rezervi ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda kanıtlanmıştır.<sup>[1-3]</sup>

Koroner akım rezervi, miyokardın metabolik ihtiyaçlarının artışı karşılacak şekilde koroner dolaşımın miyokardın kan akımını artırabilme yeteneğidir. Koroner akım rezervi genellikle farmakolojik olarak uyarılan hipereminin bazal miyokart kan akımına oranı olarak ifade edilir.<sup>[2]</sup> Bu oran pek çok kardiyak patolojide azalma gösterebilir. Azalmış hiperemik yanıt yanında, miyokardın bazal kan akımının artması da koroner akım rezervini azaltabilir.<sup>[2,4]</sup> Daha önceki kısıtlı sayıda çalışmada KSX'li hastalarda hem miyokart kan akımının, hem de miyokardın eksternal iş yükünü gösteren hız-basınç çarpımının (Rate-Pressure Product, RPP) arttığı gösterilmiştir.<sup>[5]</sup> Fakat indirekt kalorimetre ile hesaplanan miyokart enerji tüketiminin (Myocardial Energy Expenditure [MEE]) kontrol grubu ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[5,6]</sup>

Bu çalışmada amacımız istirahat halinde miyokardın enerji tüketimini daha detaylı yansıtan ve transtorasik ekokardiyografi ile hesaplanabilen MEE parametresinin daha geniş bir hasta grubunda KSX'li hastaları öngördürebilme durumunu ve egzersiz EKG parametreleri (Duke Treadmill skoru gibi) ile ilişkisini değerlendirmektir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Hasta popülasyonu ve çalışma tasarımı

Ocak 2014–Temmuz 2014 arası koroner anjiyografileri yapılmış ve epikardiyal koroner arterlerinde herhangi bir lezyonu saptanmayan ardışık 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Elli altı hastanın başvuruda anjinal yakınması mevcuttu ve efor testinde ST segment çökmesi bulunmaktaydı. Kontrol grubu olarak 43 hasta alındı. Bu hastalar düşük riskli efor testi bulgularına sahip, tipik anjina-dışı yakınmaları olan ve merkezimize koroner anjiyografi için gönderilmiş hastalardı. Çalışmayı kontrol grubu olan kesitsel bir çalışma olarak planladık. Çalışma protokolü etik ku-

ruldan onaylandı ve tüm hastalarda aydınlatılmış onam alındı.

Anjinal şikayetleri olan, efor testinde tipik ST çökmesi

bulguları olan ve epikardiyal koroner damarlarında lezyon bulunmayan hastalar KSX olarak kabul edildi.<sup>[7]</sup> Koroner arter hastalığı (herhangi bir düzeyde görülebilir plak, lüminal düzensizlik veya bulanıklık varlığı), koroner arter anomalileri (müsküler bridge, ektazi veya fistül), koroner arter tortiozitesi, LVEF <%50, orta-ciddi kalp kapak hastalığı, sinüs ritmi dışında kardiyak ritm varlığı, restriktif veya hipertrofik kardiomyopati varlığı dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hipertansiyon varlığı iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg üstü olması ya da hastanın halihazırda antihipertansif tedavi alması olarak kabul edildi. Diabetes mellitus açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dL üzeri olması ya da hastanın halihazırda antidiyabetik tedavi alması olarak kabul edildi. Dislipidemi hastanın total kolesterol değerinin 200 mg/dL üzeri olması ya da daha önceden dislipidemi tedavisi alması olarak kabul edildi. Son bir ay içinde sigara içmiş olan hastalar aktif içici olarak kabul edildi. Birinci derece akrabalarından kadın olanlar için 65 yaş, erkek olanlar için 55 yaşının altında koroner arter hastalığı saptanan hastalarda aile öyküsü varlığı pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların laboratuvar değerleri poliklinik şartlarında en az 8 saatlik açlık sonrası elde edilen kan örneklerinden bakıldı.

### Ekokardiyografi

Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeleri iki kardiyolog tarafından General Electrics Vivid 7 2.5 MHz probu ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak koroner anjiyografi işleminden dört saat sonrasında yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi diyastol sonu sol ventrikül çapı ve arka duvar kalınlığı baz alınarak hesaplandı.<sup>[8,9]</sup>

### Miyokardın enerji tüketiminin hesaplanması

Sistol sonundaki sol ventrikül miyokardı duvarına uygulanan gerilimin belirteci olan sirküferensiyel

#### Kısaltmalar:

cESS	Sirküferensiyel sistol sonu stresi
DTS	Duke Treadmill Skoru
KSX	Kardiyak sendrom X
MEE	Myocardial Energy Expenditure
RPP	Rate-Pressure Product
VKI	Vücut kitle indeksi

sistol sonu stresini (cESS) hesaplamak amacıyla Gash ve arkadaşlarının denklemi kullanıldı. Bu denklemle sistolik kan basıncı (SKB) (ekokardiyografi işleminden hemen önce ölçüldü), sol ventrikül sistol-sonu çapı (SVSSÇ), sol ventrikül sistol-sonu arka duvar kalınlığı (PDK) ölçümleri kullanıldı.<sup>[10,11]</sup>

$$cESS = \frac{SKB \times \left(\frac{SVSSÇ}{2}\right)^2 \times \left\{ 1 + \frac{\left(\frac{SVSSÇ}{2} + PDK\right)^2}{\left(\frac{SVSSÇ}{2} - PDK\right)^2} \right\}}{\frac{SVSSÇ}{2} + PDK^2 - \left(\frac{SVSSÇ}{2}\right)^2}$$

Atım hacminin hesaplanması için sol ventrikül çıkış yolu alanı ve zaman-hız integrali kullanıldı. Hesaplamalarda en az 3 ardışık ölçüm yapılarak ortalama değer alındı. hesaplandı. Benzer şekilde sol ventrikül çıkış yolu ejeksiyon süresi ölçüldü.<sup>[8,9]</sup>

Miyokardın enerji tüketimi (MEE), cESS, atım hacmi ve sol ventrikül çıkış yolu ejeksiyon süresi değerlerinden yola çıkılarak aşağıda belirtilen formüle göre hesaplandı.<sup>[12,13]</sup> Sistol başına hesaplanmış olan MEE (MEE(sis)) nabız sayısı ile çarpılarak dakika başına MEE (MEE(dk)) hesaplandı.<sup>[12,13]</sup> MEE ile metabolik ekuvalan (MET) kavramı arasında anlam karışıklığı olmaması için miyokardın enerji tüketimi için literatürde sıkça kullanılan 'Myocardial Energy Expenditure' teriminin başharfleri (MEE) kullanıldı.

MEE(sis): cESS x Ejeksiyon Süresi x Atım Hacmi x 4.2 x 10<sup>-7</sup>

MEE(dk): MEE(sis) x Nabız

### Egzersiz EKG testi

Tüm hastalara Bruce protokolüne uygun olarak tredmil egzersiz testi uygulandı. Maksimal egzersizdeki hız-basınç çarpımı (Rate-Pressure Product, RPP) hesaplandı. Hastaların toplam egzersiz süresi, maksimal ST depresyonu ve test esnasındaki anjinal yakınmalarına göre Duke Treadmil Skoru (DTS) hesaplandı.

### İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Komogorov Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılıma sahip sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası genişlik ve kategorik değişkenler ise hasta sayısı ve yüzde olarak

ifade edildi. İki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılarda normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Student t-testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler de ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare veya Fisher kesin testi uygulandı. MEE(sis) ve MEE(dk) değişkenlerinin ortalamaları ve birleştirilmiş standart sapmaları kullanılarak hesaplanan Cohen's d yöntemiyle etki büyüklüğü (effect size) hesaplandı ve etki büyüklüğü 0.2 ve altında olanlar 'zayıf', 0.2 ve 0.8 arası olanlar 'orta' ve 0.8 ve üzeri olanlar 'kuvvetli' etki büyüklüğü olarak değerlendirildi.<sup>[14]</sup> MEE(dk) değişkeni ile diğer normal dağılımlı değişkenlerin ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Normal dağılımı olmayan ve aralarında lineer ilişki gözlenen değişkenler için Spearman sıralı korelasyon testi uygulandı. Kardiyak Sendrom X'te etkisi olan değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirildi ve p değeri 0.25'in altında olan değişkenler çok değişkenli analize alındı. Değişkenler alınırken klinik olarak anlamlı olan ve aralarında çoklu eşdoğrusallık olma ihtimali zayıf parametreler seçildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde 'Backward Likelihood Ratio' yöntemi ile öngördürücülerin seçilimi yapıldı. P<0.05 olan değişkenler bağımsız öngördürücüler olarak kabul edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçlarını doğrulamak için 'Bootstrap metodu (yeniden yerine koyma ile örnekleme)' uygulandı ve böylece modelin stabilitesi artırıldı. Modelin bağımlı değişkendeki varyansı açıklama gücü olarak Nagelkerke pseudo R<sup>2</sup> değeri kullanıldı ve ayrıca modelin KSX'i ayırma gücü değerlendirildi. Benzer şekilde doğrusal diskriminant analizi ile de lojistik regresyonun sonuçları doğrulandı. 'Stepwise' yöntemi ve Wilk's Lambda kriteri ile seçilen değişkenlerin KSX'i diskrimine etme gücü değerlendirildi. Alıcı işlem karakteristikleri (ROC) yöntemi ile hem MEE(dk) hem de MEE(sis) değişkenlerinin eğri altında kalan alanları (AUC) hesaplandı ve Youden İndeksi kullanılarak en optimal kestirim noktaları saptandı. AUC değeri en yüksek MEE parametresinin pozitif ve negatif olasılık oranları (likelihood ratio) hesaplandı. MEE parametresinin pozitif ve negatif tahmini değerleri (predictive ratio) hesaplandı. Çalışma için gereken hasta sayısını belirlemek için güç analizi yapıldı. Daha önceki çalışmalardan yola çıkılarak MEE için etki gücü 0.7 olarak belirlendi. Tip I hata oranı 0.05 ve tip II hata oranı 0.2 olarak alındı ve %20 data kaybı olabileceği varsayılarak Sendrom X ve kontrol grubu için 41'ser olmak üzere minimum 82 hastanın

yeterli güçte bir çalışma için gerekebileceği belirlendi. <sup>[15]</sup> İstatistiksel analiz için SPSS for Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Etki büyüklüğünün değerlendirilmesi ve güç analizi için Gpower 3.1.9.2 programı kullanıldı.

## BULGULAR

Kardiyak sendrom X'li hastalar kontrol grubuna göre daha ileri yaşta idi (52.2±10.9 ve 49.6±10.3) ve vücut kitle indeksleri (VKİ) %12 daha fazlaydı. KSX'li hastalarda diyabet ve hipertansiyon sıklığı daha

fazlaydı (sırasıyla %17.8 ve %4.7 ile %46.4 ve %25.5). KSX'li hastaların C-reaktif protein ve trigliserit değerleri kontrol grubuna göre sırasıyla %35 ve %32 daha fazlaydı. KSX hastalarında SV ejeksiyon süresi daha uzun (ortalama 33 msn), atım hacmi daha fazla idi (ortalama 5 mL). DTS, KSX'li hastalarda kontrol grubuna göre 9 puan daha düşüktü (-3.3±4.1 ve 6.2±4.7). KSX'li hastaların maksimum hız-zaman çarpım (RPP) değerleri daha yüksekti (32548±3520 ve 27832±3222). İstirahattaki dakikalık enerji tüketimini gösteren MEE(dk) değeri KSX'li hastalarda kontrol grubuna göre %28 daha fazla idi (89.2±36.3 ve 69.8±17.2) (Tablo 1). Ay-

**Tablo 1. Hastaların klinik, laboratuvar, ekokardiyografik ve efor testi karakteristikleri**

Değişken	CSX (+) (n=56)	CSX (-) (n=43)	p
Yaş (yıl),	52.2±10.9	49.6±10.3	0.008
Cinsiyet (kadın), n (%)	30 (53.6)	24 (55.8)	0.087
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ), Mean±SD	28.2±5.3	25.1±4.9	0.023
Nabız (vuru/dk), Mean±SD	82.0±9.5	80.4±11.1	0.376
Sistolik kan basıncı (mm Hg), Mean±SD	129.4±16.3	118.5±15.5	0.009
Diyastolik kan basıncı (mm Hg), Mean±SD	84.2±8.1	82.9±8.0	0.657
Diabetes mellitus, n (%)	10 (17.8)	2 (4.7)	0.019
Hipertansiyon, n (%)	26 (46.4)	11 (25.5)	0.017
Hiperlipidemi, n (%)	44 (78.5)	30 (69.7)	0.334
Sigara, aktif, n (%)	10 (17.8)	9 (20.9)	0.841
Aile öyküsü, n (%)	36 (64.2)	23 (53.4)	0.650
Glukoz (mg/dL), Ortanca±SS	106.8±30.9	105.5±26.9	0.801
Kreatinin (mg/dL), Mean±SD	0.86±0.19	0.86±0.17	0.992
C-reaktif protein (mg/dL*)	3.4 (0.3–8.5)	2.6 (0.2–5.3)	0.029
Hemoglobin (g/L), Ortanca±SS	14.8±1.7	14.3±1.4	0.203
Total kolesterol (mg/dL), Ortanca±SS	201.4±47.6	189.4±42.6	0.145
Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL), Ortanca±SS	122.1±41.1	119.6±52.9	0.772
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL), Ortanca±SS	45.6±12.3	45.8±14.6	0.947
Trigliserit (mg/dL), Mean±SD	168.1±94.5	127.9±87.2	0.010
Ejeksiyon fraksiyonu (%), Ortanca±SS	59.0±5.0	58.3±4.2	0.384
SV kütlesi (g), Mean±SD	103.2±24.9	102.1±21.4	0.194
cESS (Kdyne/cm <sup>2</sup> ), Mean±SD	129.9±25.8	123.4±34.0	0.398
Sol ventrikül ejeksiyon süresi (ms), Ortanca±SS	310±12.6	277±10.8	<0.001
Atım hacmi (mL), Mean±SD	62.1±8.3	57.3±7.9	0.035
Miyokardiyal enerji tüketimi (cal/sistol), Ortanca±SS	1.19±0.42	0.86±0.17	<0.001
Miyokardiyal enerji tüketimi (cal/dk), Ortanca±SS	89.2±36.3	69.8±17.2	<0.001
RPP (maksimum, vuru. mm Hg), Ortanca±SS	32548±3520	27832±3222	<0.001
Duke Treadmil Skoru (puan), Ortanca±SS	-3.3±4.1	6.2±4.7	<0.001

\*Medyan ve çeyrekler arası genişlik. cESS: Sirküferansiyel Sistol-Sonu Stresi (Circumferential End-Systolic Stress); CSX: Kardiyak Sendrom X (Cardiac Syndrome X); RPP: Basınç-Zaman Çarpımı (Rate-Pressure Product); SD: Standard deviation.

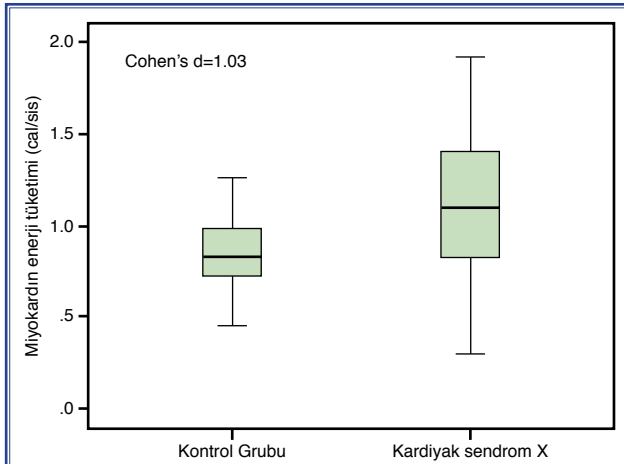
rica gruplar arasında MEE(sis) değişkeninin etki büyüklüğü 'kuvvetli' olarak (Cohen's d:1.03), MEE(dk) değişkeninin ise etki büyüklüğü 'orta-kuvvetli' olarak (Cohen's d:0.68) saptandı (Şekil 1 ve 2).

Korelasyon analizinde MEE(dk) ile DTS arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $\beta$ :-0.456,  $p<0.001$ ). Bunun dışında MEE(dk) değişkeninin diğer değişkenlerle anlamlı korelasyonu saptanmadı (Tablo 2 ve Şekil 3).

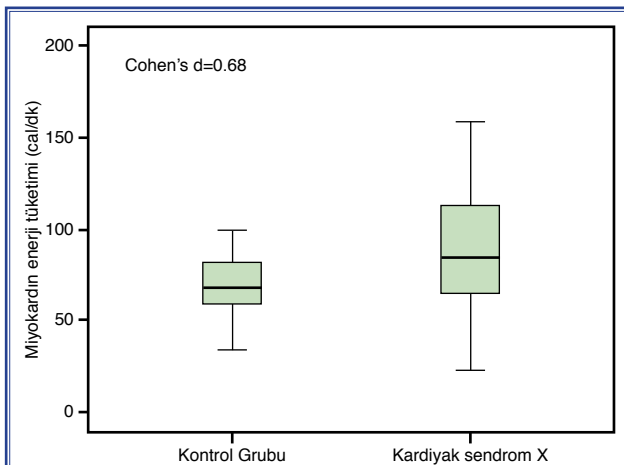
Kardiyak sendrom X'i öngörmeye alıcı işlem karakteristikleri (ROC) eğrisinde MEE(sis) değişkeni için 0.98 cal/sis kestirim değerinin %76.3 duyarlılık

ve %74.6 özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. Benzer şekilde MEE(dk) değişkeni için 74.6 cal/dk kestirim değerinin %78.1 duyarlılık ve %75.3 özgüllüğe sahip olduğu tespit edildi. MEE(dk) değişkeni için eğri altında kalan alan (AUC), MEE(sis) değişkenine göre %6.8 daha fazla idi (sırasıyla AUC 0.816 [%95 GA{Güven Aralığı}: 0.692–0.888] ve AUC 0.872 [%95 GA: 0.735–0.948]) (Şekil 4). MEE(dk) değişkeninin pozitif ve negatif olasılık oranları sırasıyla 3.16 ve 0.29 idi. Pozitif ve negatif tahmini değerleri ise sırasıyla %80.4 ve %72.5 idi.

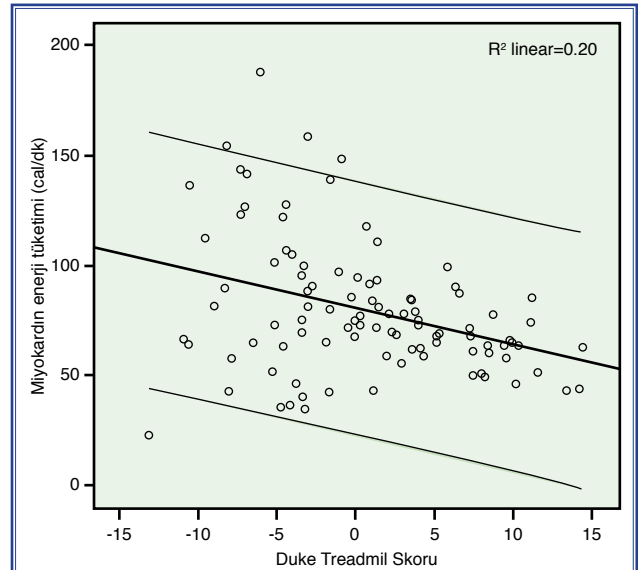
Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, VKİ, DTS ve MEE(dk) değişkenleri %85.0 başarıyla KSX'li hastaları kontrol grubundan ayırmıştır. Buna göre istirahatte dakikada harcanan fazladan 1 kalori, KSX olma şansını yaklaşık %86 artırmaktadır (Odds oranı [OO]: 1.8). MEE(dk)'nin 74.6 cal/dk üzerinde olması ise olmayan gruba göre KSX olma şansını yaklaşık 7 katına (OO: 6.9) çıkarmaktadır. Benzer şekilde basamaklı doğrusal diskriminant analizde de aynı parametreler (VKİ, DTS ve MEE(dk)) seçilmiş ve bu parametrelerden oluşan diskriminant fonksiyonunun KSX'i %85.2 başarıyla sınıflandırdığı saptanmıştır ve böylece lojistik regresyon analizinde saptadığımız sonuçlar doğrulanmıştır (Tablo 4).



**Şekil 1.** Sistol başına olan 'miyokardiyal enerji tüketimini kardiyak sendrom X olan ve olmayanlarda (Kontrol Grubu) karşılaştıran Boxplot şekli. Etki büyüklüğünü değerlendirmek için Cohen's d hesaplandı.



**Şekil 2.** Dakikada olan 'miyokardiyal enerji tüketimini kardiyak sendrom X olan ve olmayanlarda (Kontrol Grubu) karşılaştıran Boxplot şekli. Etki büyüklüğünü değerlendirmek için Cohen's d hesaplandı.



**Şekil 3.** Dakikada olan 'miyokardiyal enerji tüketimiyle Duke Treadmil Skoru arasındaki korelasyonu gösteren Scatterplot şekli. Ortadaki kalın çizgi Pearson Korelasyon Katsayısının eğimini göstermekte, yanlardaki ince çizgiler ise %95 güven aralığını (Güven aralığı, GA) göstermektedir.

**Tablo 2. Miyokardiyal enerji tüketiminin diğer değişkenlerle ilişkisi**

Değişkenler	Miyokardiyal enerji tüketimi (cal/dk)	p
Yaş (yıl)	0.068	0.533
Cinsiyet, erkek ve kadın	1.13±0.40 ve 1.04±0.41	0.338
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.041	0.709
Diabetes mellitus, var ve yok	0.94±0.17 ve 1.11±0.41	0.394
Hipertansiyon, var ve yok	1.15±0.47 ve 1.07±0.37	0.450
Hiperlipidemi, var ve yok	1.16±0.42 ve 1.06±0.40	0.301
Sigara, aktif içici ve içmiyor	1.12±0.38 ve 1.12±0.40	0.972
Aile öyküsü, var	1.11±0.39 ve 1.09±0.41	0.873
Glukoz (mg/dL)	0.031	0.738
Kreatinin (mg/dL)	0.161	0.142
C-reaktif protein (mg/dL*)	0.067	0.590
Hemoglobin (g/L)	0.079	0.474
Total kolesterol (mg/dL)	0.034	0.761
Düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	0.030	0.794
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (mg/dL)	0.067	0.554
Trigliserit (mg/dL)	-0.190	0.092
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	-0.101	0.258
Sol ventrikül kitlesi (g)	-0.048	0.703
Basınç-Zaman Çarpımı (maksimum, vuru. mm Hg)	0.142	0.123
Duke Treadmil Skoru (puan)	-0.456	<0.001

\*Spearman sıralı korelasyon testi.

**Tablo 3. Tek ve çok değişkenli lojistik regresyonla bağımsız değişkenlerin kardiyak sendrom X'i predikte etmesinin değerlendirilmesi**

Değişken	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz <sup>‡</sup>	
	OO, %95 GA	p <sup>*</sup>	OO, %95 GA	p <sup>†¶</sup>
Yaş (yıl)	1.046 (1.011–1.083)	0.010	1.070 (0.092–1.327)	0.084
Cinsiyet (kadın)	2.720 (1.307–5.662)	0.087	1.755 (0.538–5.728)	0.351
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	1.151 (1.067–1.242)	<0.001	1.167 (1.075–1.267)	<0.001
Diabetes mellitus (var)	4.692 (1.256–17.532)	0.022	2.671 (0.486–14.667)	0.258
Hipertansiyon (var)	2.439 (1.163–5.117)	0.018	1.448 (0.419–5.002)	0.558
C-reaktif protein (mg/dL)	1.103 (1.057–1.315)	0.024	1.085 (0.817–1.241)	0.272
RPP (vuru. mm Hg)	1.006 (0.992–1.020)	0.433		
Duke Treadmil Skoru (puan)	0.635 (0.546–0.739)	<0.001	0.622 (0.526–0.734)	<0.001
Miyokart enerji tüketimi (cal/dk)	2.121 (1.624–3.987)	<0.001	1.863 (1.485–2.338)	<0.001

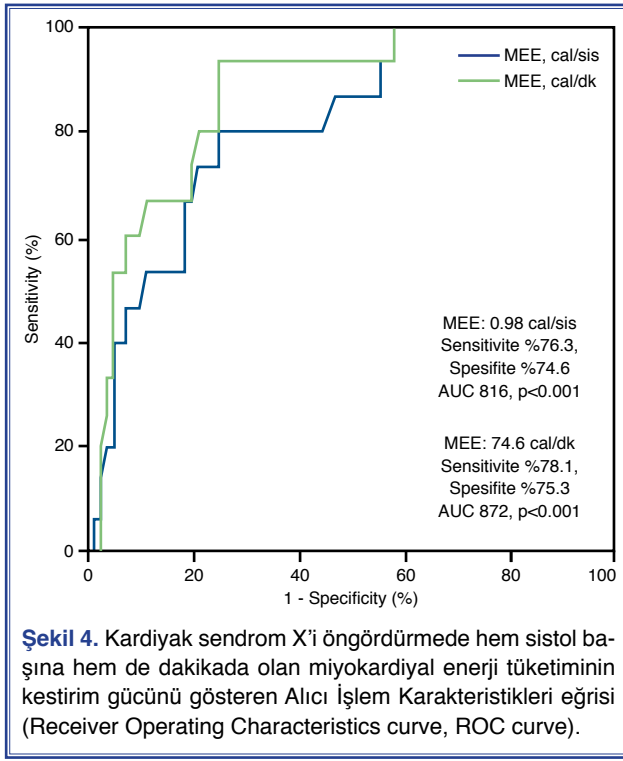
\*Tek değişkenli analizde p değeri &lt;0.1 olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edildi.

†Çok değişkenli analizde değişkenler 'Backward Likelihood Ratio' yöntemiyle seçildi. İstatistiksel olarak anlamsız değişkenlerin en son basamaktaki p değerleri belirtildi.

‡Modelin stabilitesini sağlamak için 'Bootstrap Metodu' (sampling with replacement) uygulandı.

¶Nagelkerke R Square: %67.9, Model Klasifikasyon başarısı %85.0

RPP: Maksimum efor sırasındaki Basınç-Zaman Çarpımı (Rate-Pressure Product).



## TARTIŞMA

Bu çalışmada KSX olan hastalarda kontrol grubuna göre istirahatte miyokart enerji tüketiminin arttığı bulunmuştur. Diğer potansiyel değişkenler de dikkate alındığında artmış MEE, KSX'in bağımsız bir öngördürücüsü olarak saptanmıştır. Bu çalışma KSX'li hastalarda istirahat halindeki enerji tüketiminin daha kapsamlı bir parametre ile değerlendirilmesi açısından önceki çalışmalardan farklıdır. Efor testinde artmış RPP'ye sahip hastalarda KSX prevalansının diğer hasta gruplarından -sağlıklı kişiler veya tıkayıcı koroner arter hastalığı olan hastalar- daha yüksek olması,

benzer durumun istirahat şartlarında da olabileceğini düşündürmektedir.

Miyokardın enerji tüketimi aynı zamanda efor testinin kötü prognoz göstergesi olan DTS ile ters yönde bir ilişki göstermiştir. İstirahatte daha fazla çalışan kalbe sahip hastalarda daha düşük DTS değerleri saptanmıştır. İlginç olarak istirahat MEE değeri ile maksimum egzersiz sırasındaki RPP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu da egzersiz sırasındaki enerji tüketiminin düzenlenmesinde açıklanamayan başka faktörlerin olduğunu düşündürmektedir.

Sağ atriyumun uyarılmasının metabolik ve hemodinamik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda KSX'li hastalarda kontrol grubuna göre hem uyarılma öncesi istirahat RPP değerleri hem de koroner sinüs kan akımı değerlerinde artış olduğu izlenmiştir.<sup>[5,6]</sup> Miyokardın oksijen kullanma oranının diğer tüm organlarınkinden fazla olması nedeniyle artmış miyokart iş yükü büyük oranda koroner kan akımının artırılmasına dayanmaktadır.<sup>[2,16,17]</sup> KSX'li hastalarda bu iki parametredeki artış birbirini dengeliyor olabilir. Fakat egzersizle artan iş yüküne karşılık daha da çok artırılması gereken koroner kan akımı daha fazla artırılamayabilir ve bu da iskemiye tetikleyebilir.<sup>[2,18]</sup> Camici ve ark. ve Bøtker ve ark.<sup>[5]</sup> çalışmalarında istirahatteki artmış RPP ve artmış miyokart kan akımı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.<sup>[6]</sup> Bunun nedeni az olan katılımcı sayısı olabilir (parametrelerin KSX ve kontrol grupları arasındaki farkı için post-hoc güç analizi yapıldığında gücün her bir parametre için %10'un altında kaldığı gözlenmiştir). Camici ve ark.<sup>[6]</sup> çalışmasında istirahat döneminde artan RPP değerine (etki büyüklüğü (EB): 0.62, p>0.05, çalışmanın gücü <%10) karşın miyokardın oksijen alımı ve tüketimi ve de indirekt kalori-metriyle ölçülen MEE kontrol grubundan daha düşük

**Tablo 4.** Stepwise Diskriminant Analizi ile kardiyak sendrom X prediktörlerinin belirlenmesi\*

Değişken†	Katsayı	Wilk's Lambda	p
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0.123	0.885	<0.001
Duke Treadmil Skoru	0.208	0.489	<0.001
Miyokart enerji tüketimi (cal/dk)	-0.011	0.894	<0.001
Tüm parametreler		0.449	<0.001

\*Kardiyak sendrom X olan ve olmayan hastaların (kontrol grubu) tek değişkenli karşılaştırmalarında (Tablo 1) p değeri <0.1 olan değişkenler stepwise diskriminant analizine dahil edildi.

†Stepwise diskriminant analizi ile elde edilen değişkenler

\*Eigenvalue: 1.325, R<sup>2</sup> (kanonik korelasyonun karesi): %65.1, modelin kardiyak sendrom X olanları klasifiye etme başarısı %85.2.

saptanmış olup (her bir parametre için  $p > 0.05$ , çalışmanın gücü  $< \%10$ ), bu durum iskemi anında miyokardın anaerobik metabolizmaya geçmesi ve gaz değişimi parametreleri ile ölçülen MEE'nin daha düşük çıkmasına neden olabilir.<sup>[19]</sup> Bøtker ve ark.<sup>[15]</sup> çalışmasında mikrovasküler anjinalı hasta grubunda kontrol grubuna göre miyokardın oksijen alımı azalmış (Etki büyüklüğü [EB]:2.0,  $p > 0.05$ , çalışmanın gücü  $< \%10$ ), oksijen tüketimi artmış (EB:3.4,  $p > 0.05$ , çalışmanın gücü  $< \%10$ ) ve gruplar arasında MEE benzer bulunmuştur (sayısal veri mevcut değil). Bu durumda da benzer mekanizmalar etkili olabilir.

Literatürde KSX'li hastalarda sağlıklı kişilere göre istirahat enerji tüketiminin neden arttığına yönelik bir bilgi bulunmamaktadır. Muhtemelen koroner mikrovasküler anormallikler, endotel fonksiyon bozukluğu ve anormal adrenerjik tonus gibi çok etkenli mekanizmalar miyokardın istirahat halinde bile daha fazla çalışmasına neden olarak sistemik perfüzyonun sürdürülmesini sağlıyor olabilir.<sup>[7]</sup>

Çalışmamızda kullandığımız MEE hesaplama yöntemi, sol ventrikülün sistol-sonu stresini ve bu stresin miyokarda uygulandığı zamanı yani ejeksiyon süresini de göz önüne aldığı için daha güvenilir bir yöntemdir.<sup>[12,13,20]</sup> Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı istirahat anındaki enerji tüketimini diğer parametrelerden bağımsız olarak çalışılmış olmasıdır ki bu da çalışmamızı açıklayıcı bir çalışmadan ziyade hipotez test edilen bir çalışma yapmaktadır. Benzer şekilde çalışmamızın sonuçları birçok çok değişkenli analiz yöntemleri ile doğrulanmıştır. Bunun dışında ölçüm yöntemi olarak transtorasik ekokardiyografi gibi yatak başı, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem kullanılması tedavi ve takip gibi konularda avantaj sağlayabilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı tıkaçıcı koroner arter hastalığı kolunun olmamasıdır. Koroner akım rezervi ölçülemediği için mikrovasküler anjina alt grubunun değerlendirilememiştir. Çalışmamızda diyabetik hastaları çalışma dışı bırakmadık. Diyabetik hastalar dışı bir alt grup analizi çalışmanın gücünü artırabilir. KSX genellikle iyi prognoza sahip olduğu için ölüm, kalp yetersizliği gibi sıkı sonlanım noktalarını değerlendiremedik. Bu nedenle çalışmanın dizaynı olarak ileriye dönük kohort yerine kesitsel çalışmayı tercih ettik. Çalışmamızda KSX grubunda kadın hasta prevalansı literatürden daha az olarak saptandı fakat çok değişkenli analizde cinsiyet parametresi be-

lirleyici bir değişken olmamıştır. MEE değişkenimizin ekokardiyografik olarak pek çok ölçüm gerektirmesi hata ihtimalini artırmaktadır; fakat bu durumla ilgili yaptığımız önceki bir çalışmada gözlemci-içi ve gözlemciler-arası güvenilirlik analizlerinde uyum saptadık.<sup>[15]</sup> Sonuçların rutin kullanıma girebilmesi için daha fazla hasta grubunda yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. KSX'li hastalarda artmış istirahat MEE'nin patofizyolojisini aydınlatılmak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların prognostik etkisini değerlendirebilecek sonlanım verisi bulunmamaktadır. İlerleyen dönemde, bu kolaylıkla elde edilebilen MEE parametresinin tedavi ve prognoz üzerine (hastaneye başvuru sıklığı, kardiyovasküler mortalite gibi) etkilerini değerlendirebilecek çalışmaların yapılması bu hasta grubunda oldukça faydalı olabilir.

Sonuç olarak KSX'li hastalarda istirahat anında artmış MEE, hastaları sağlıklı bireylerden ayırabilir. MEE'deki artışla orantılı olarak kötü prognoz göstergesi olan DTS azalmaktadır. Fakat gelecek çalışmalar bu parametrenin klinik olarak rutin kullanıma girmesi açısından gereklidir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazar katkıları:** Konsept: M.S.Ç., E.H.Ö.Ç., U.C., O.T.; Tasarım: M.S.Ç., E.H.Ö.Ç., Y.A., O.T.; Kontrol: U.C., Ö.Ö.Ç., A.T., D.A., S.T.; Materyal: M.S.Ç., Ö.Ö.Ç.; Veri toplama: M.S.Ç., E.H.Ö.Ç., M.A.E., S.A.; Analiz: M.S.Ç., E.H.Ö.Ç., Ö.Ö.Ç., A.T., S.T., S.A.; Kaynak toplama: M.A.E., S.A.; Yazım: M.S.Ç., E.H.Ö.Ç., U.C., M.A.E.; Kritik revizyon: M.S.Ç., E.H.Ö.Ç., A.T., Y.A., O.T., D.A., S.T., S.A.

## KAYNAKLAR

1. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: Update. Heart Fail Clin 2016;12:141–56. [CrossRef]
2. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. J Nucl Med 2009;50:1076–87.
3. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. Trends Cardiovasc Med 2012;22:161–8. [CrossRef]
4. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:290–6. [CrossRef]
5. Bøtker HE, Sonne HS, Bagger JP, Nielsen TT. Impact of impaired coronary flow reserve and insulin resistance on my-



- ocardial energy metabolism in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997;79:1615–22. [CrossRef]
6. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, Perissinotto A, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461–70. [CrossRef]
  7. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin* 2014;32:463–78. [CrossRef]
  8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14. [CrossRef]
  9. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–10. [CrossRef]
  10. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Apstein CS, Blaustein AS. Stress-shortening relations and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1989;79:872–83. [CrossRef]
  11. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1444–51.
  12. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, et al; Hypertension Genetic Epidemiology Network study. Associations of aortic and mitral regurgitation with body composition and myocardial energy expenditure in adults with hypertension: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Am Heart J* 2003;145:1071–7. [CrossRef]
  13. Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, Best LG, Lee ET, et al. Prognostic implications of relations of left ventricular systolic dysfunction with body composition and myocardial energy expenditure: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:66–71. [CrossRef]
  14. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the behavioral Sciences*. New York: Academic Press; 1977.
  15. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, Sasmaz H, Temizhan A, Aydogdu S. Prognostic significance of myocardial energy expenditure and myocardial efficiency in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:211–22. [CrossRef]
  16. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009–86. [CrossRef]
  17. Czernin J, Müller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993;88:62–9. [CrossRef]
  18. Crossman DC. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Heart* 2004;90:576–80. [CrossRef]
  19. Stanley WC. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements* 2001;3:O2–7. [CrossRef]
  20. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Aras D, Topaloglu S, Aydogdu S. Coronary slow flow phenomenon: Not only low in flow rate but also in myocardial energy expenditure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:931–6. [CrossRef]

**Anahtar sözcükler:** Duke skoru; kardiyak sendrom X; miyokardiyal enerji tüketimi.

**Keywords:** Duke score; cardiac syndrome X; myocardial energy expenditure.