

MIKROVASKÜLER ANJİNASI OLAN BİREYLERDE EOZİNOFİL/LENFOSİT ORANININ ÖNEMİ

Understanding the Significance of the Eosinophil to Lymphocyte Ratio in Individuals With Microvascular Angina

Zehra GÜVEN ÇETİN¹, Bekir DEMİRTAŞ²

ÖZET

Amaç: Mikrovasküler anjina, epikardiyal koroner arterlerde tıkaçıcı lezyon olmaksızın, eforla göğüs ağrısı, elektrokardiyografik değişiklikler, miyokardiyal iskeminin objektif olarak gösterilmesi ve koroner epikardiyal spazmın ekarte edilmesi ile tanı konan klinik bir durumdur. Etiyoloji tam olarak aydınlatılmamış olsa da kronik inflamasyon ile ilişkisi ortaya konmuştur. Eozinofil/lenfosit oranı nispeten yeni bir inflamatuvar belirteçtir ve sistemik hastalıklarda prognoz ve advers etkiler ile ilişkisi gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda mikrovasküler anjina tanısı alışı hastalarda eozinofil/lenfosit oranını araştırıp koroner arter hastalığı olmayan bireyler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza göğüs ağrısı şikâyeti ile kardiyoloji polikliniğine başvurup, miyokard perfüzyon sintigrafisinde miyokardiyal iskemi tespit edilen ve yapılan koroner anjiyografide tıkaçıcı koroner arter lezyonu saptanmayan 96 hasta alındı. Kontrol grubuna ise genel kontrol için başvurmuş, anjinal yakınması ve elektrokardiyografik değişikliği olmayan 80 hasta dahil edildi.

Bulgular: Her iki gruptaki hastalar bazal karakteristik özellikler açısından benzerdi. Mikrovasküler anjina grubunda eozinofil/lenfosit oranı $0,108 \pm 0,102$; kontrol grubunda ise $0,068 \pm 0,048$ idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,02$). Her iki grup arasında diğer kan parametreleri açısından fark tespit edilmedi.

Sonuç: Bu çalışmamızda mikrovasküler anjina tanısı almış hastalarda eozinofil/lenfosit oranının sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bulgularımız kronik inflamasyonun özellikleri de eozinofillerin mikrovasküler anjina patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermiş olup daha önce yapılan çalışmalarını desteklemektedir. Bununla birlikte çalışmamız bu hasta popülasyonunda eozinofil/lenfosit oranını değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eozinofil/Lenfosit Oranı, Mikrovasküler Angina, Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon, İnflamasyon

ABSTRACT

Objective: Microvascular angina is diagnosed by chest pain on exertion, electrocardiographic changes, objective demonstration of myocardial ischemia, and exclusion of coronary epicardial spasm without occlusive lesions in the epicardial coronary arteries. Chronic inflammation has been associated with the disease, although the exact cause remains uncertain. The eosinophil to lymphocyte ratio, a recently discovered inflammatory marker, has demonstrated a correlation with prognosis and negative outcomes in systemic diseases. In this study, we aimed to investigate the eosinophil-to-lymphocyte ratio in patients diagnosed with microvascular angina and compare it with individuals without coronary artery disease.

Material and Methods: We conducted a study that involved 96 patients with chest pain and myocardial ischemia detected on myocardial perfusion scintigraphy but with no occlusive coronary artery lesion on coronary angiography. The control group comprised 80 patients who were admitted for general control without anginal complaints or electrocardiographic changes.

Results: Baseline characteristics were similar in both groups. The microvascular angina group had a significantly higher eosinophil-to-lymphocyte ratio (0.108 ± 0.102) compared to the control group (0.068 ± 0.048) ($p=0.02$). No differences in other blood parameters were observed.

Conclusion: Our study has revealed that patients diagnosed with microvascular angina exhibit a significantly higher eosinophil to lymphocyte ratio compared to healthy individuals. These findings substantiate prior research and strongly indicate that chronic inflammation, particularly eosinophils, is a vital factor in the development of microvascular angina. Additionally, this is the first study to examine the eosinophil-to-lymphocyte ratio in this patient population, providing valuable insight into the pathogenesis of the disease.

Keywords: Eosinophil To Lymphocyte Ratio; Microvascular Angina, Coronary Microvascular Disease, İnflammation

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Ankara,
Türkiye

²Ankara Etilik Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği,
Ankara,
Türkiye

Zehra GÜVEN ÇETİN, Dr.
(0000-0001-7140-1010)
Bekir DEMİRTAŞ, Dr.
(0000-0002-6266-2291)

İletişim:

Dr. Zehra GÜVEN ÇETİN
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, Üniversiteler
Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Bilkent/
Çankaya/Ankara

Geliş tarihi/Received: 14.08.2023
Kabul tarihi/Accepted: 11.09.2023
DOI: 10.16919/bozoktip.1341814

Bozok Tıp Derg 2023;13(3):73-80
Bozok Med J 2023;13(3):73-80

Giriş

Miyokardiyal iskeminin geleneksel olarak epikardiyal koroner arterlerdeki ateroskleroz ve buna bağlı koroner arter darlığı/tıkaklığına bağlı olduğu düşünülse de yapılan koroner anjiyografilerin yaklaşık yarısında tıkaçıcı koroner arter lezyonu saptanmamaktadır (1, 2). Koroner anjiyografide tıkaçıcı koroner lezyon ya da koroner anomali olmaksızın göğüs ağrısı ve istirahatte elektrokardiyografi (EKG) değişikliği olması ilk olarak 1967 yılında Likoff ve ark. tarafından 15 kadın hastada raporlanmıştır (3). Daha sonra 1973 de Kemp ve ark bu klinik durumu sebebi anlaşılamayan göğüs ağrısı anlamında 'Sendrom X' olarak adlandırmıştır (4). Eforla gelişen göğüs ağrısı, göğüs ağrısı sırasında elektrokardiyografik değişikliklerin gösterilmesi, epikardiyal koroner arterlerin normal ya da normale yakın olması ve koroner vazospazmın ekarte edilmesi kardiyak sendrom X'in tanı kriterleridir (5-7). Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda bu hastalarda koroner mikrovasküler disfonksiyonunun miyokardiyal iskemiye sebep olduğu ortaya konmuş ve 'Sendrom X' yerine 'Mikrovasküler Anjina (MVA)' terimi kullanılır hale gelmiştir (8, 9).

Epikardiyal damarlardan miyokarda kadar koroner dolaşım üç komponentten oluşur. İlk kısım çapı 500µ-5 mm arasında olan epikardiyal koroner damarlardır ki anjiyografi ile olarak kolaylıkla görüntülenebilir ve tedavi edilebilir. Normal fizyolojik koşullarda epikardiyal koroner arterler düşük dirençlidir ve endotel aracılı vazodilatasyon ile metabolik ihtiyacın artması durumunda kan akımını artırabilir. Koroner dolaşımın ancak %5-10'unu oluşturur. Koroner dolaşımın ikinci komponentini ekstra miyokardiyal prearteriolar damarlar oluşturur, çapları 100-500 µ'dur. Akım ve basınç ilişkili vazodilatasyon ile arteriolar basıncı sabit tutarlar. Son olarak çapları <100 µ olan intramural arterioller gelir ve miyokardiyal kapiller yatakta sonlanırlar. Bu damarların istirahatte tonusu yüksektir ve adenosin, nitrik oksit ve prostaglandinler gibi lokal metabolite yanıt olarak dilate olurlar (10). Normal mikrosirkülasyon, hem mikrovasküler ağının yapısal bütünlüğünü hem de miyokardiyal oksijen taleplerine yanıt olarak yeterli ve hızlı arteriolar direnç değişimlerini sağlayan sinyal yollarının korunmasını gerektirir. Mikrovasküler disfonksiyonun etyopatogeneizde en çok üzerinde durulan mekanizmalar arasında arteriolar

yeniden şekillenme ve vazomotor disregülasyon yer alır (11). Mikrovasküler anjina sıklığı kadınlarda daha fazla görülmekle birlikte, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, dislipidemi gibi klasik aterosklerotik risk faktörlerinin mikrovasküler anjina hastaları için de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12, 13). İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde ve klinik yansımalarında en önemli mekanizmadır, koroner mikrovasküler disfonksiyonun altında yatan ana mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (14).

İnflamatuvar belirteçlerin geliştirilmesi koroner hastalıklarda hem tanısallık hem de prognostik açıdan önemlidir. Yakın zamanlarda lökosit sayımlarından türetilen belirteçler inflamasyon göstergesi olarak klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Akut koroner sendromlarda, perkütan koroner işlemlerde ve kalp yetmezliğinde nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayımlarının advers kardiyak olaylarla ilişkileri yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (15). Eozinofiller inflamasyonda önemli rol oynayan hücrelerdir. Özellikle endotel disfonksiyonu ve vazokonstriksiyon yapıcı özellikleri belirgindir. Trombositlerin aktivasyonunu ve agregasyonunu stimüle ederler, trombomodülini inhibe ederek trombüs oluşumunu sağlarlar (16). Lenfosit sayısının düşüklüğü ise ateroskleroz gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir (17). Eozinofil/lenfosit oranı (ELR) nispeten yeni bir inflamatuvar belirteçtir ve sistemik hastalıklarda prognoz ve advers etkiler ile ilişkisi gösterilmiştir (18). Akut kalp yetmezliği, koroner ektazi ve koroner yavaş akımın ELR ile ilişkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15, 19, 20).

Biz de bu çalışmamızda miyokardiyal iskemisi dokümanate edilmiş, koroner anjiyografide tıkaçıcı lezyonu olmayan mikrovasküler anjina hastalarında yeni bir inflamatuvar belirteç olan eozinofil/lenfosit oranını araştırıp koroner arter hastalığı olmayan bireyler ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Ocak 2021– Ekim 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine göğüs ağrısı şikâyeti ile gelip mikrovasküler anjina tanısı alan 96 hasta randomize edilmiştir. Anjinal yakınması ve iskemik EKG değişikliği olmayan genel kontrol için gelmiş 80 hasta kontrol grubuna dahil edilmiştir. Helsinki Bildirgesi'ne göre, Ankara Bilkent Şehir

Hastanesi 2 No'lu Etik Kurulu çalışma protokolünü incelemiş ve onaylamıştır (18/01/2023 Protokol No: E2-23-3206).

Çalışmamızda kardiyoloji polikliniğe göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran, miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile miyokardiyal iskemisi dokümanite edilip, elektif koroner anjiyografi (KAG) yapılan 18-85 yaş arasındaki hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların anjiyografi filmleri izlenip koroner arterleri normal ve hiperventilasyon testi ile vazospazmın ekarte edildiği hastalar çalışmaya randomize edilmiştir. Rutin kontrol için polikliniğime başvuran, anjinal yakınması ve EKG değişikliği olmayan hastalar kontrol grubu için seçilmiştir. Çalışmamıza tıkaçıcı koroner arter hastalığı olan, daha önce perkütan ya da cerrahi yöntemler ile revaskülarizasyon yapılmış olan, koroner anjiyografide hiperventilasyon testi ile koroner arter spazmı tespit edilen hastalar ile koroner yavaş akım saptanan hastalar alınmamıştır. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50, kalp kapak hastalığı (herhangi bir kalp kapağında herhangi bir seviyede darlık ya da orta-ciddi yetmezlik), konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati tanısı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Periferik arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, otoimmün hastalık, kronik karaciğer ya da böbrek yetmezliği, aktif ya da kronik enfeksiyon varlığı, non-steroidal anti-inflamatuar ilaç kullanımı, herhangi bir sebeple steroid ya da immüsupresan/immünmodülatör tedavi kullanımı ve aktif malignite varlığı çalışmamız için dışlama kriteridir. Hastalardan onam formu alınmıştır. Hastalara Türk Nükleer Derneği Çalışma Grubu tarafından belirlenen standartlara göre MPS için günlük egzersiz yaklaşımı veya stres testi (dipiridamol Tc-99 m MIBI protokolü) uygulandı. Stres testi için en az 4 saat 'yiyecek ve içecek almama' koşulu belirlendi. Herhangi bir kalsiyum kanal bloker veya beta bloker ilaç varsa kalp hızı veya kan basıncında farklılığa neden olmaması ve herhangi bir kontrendikasyon yaratmaması için 48 saat önce kesildi. Modifiye Bruce protokolüne göre stres/dinlenme testinde önce 8-10 mCi, ardından 22-25 mCi Tc99m sestamibi uygulandı. Hedef kalp hızı $(220 - \text{yaş}) \times 0,85$ formülü ile hesaplandı. Efor sırasında hastada testin devamı için kontrendikasyon oluşturacak bir durum geliştiğinde işlem sonlandırıldı. İntravenöz dipiridamol (0,14 mg/kg/dk \times 4 dk)

uygulanmasını takiben Tc99m sestamibi (stres dozu olarak 8-10 mCi) uygulaması, hasta kalp hızına (0,85 \times pik) ve üzerine ulaştığında ve koşu bandı için klinik güçsüzlük geliştiğinde gerçekleştirildi. Protokolün 30. dakikasından itibaren 22 ila 25 mCi Tc99m sestamibi (yaklaşık 3 \times 8-10 mCi) uygulandı; Tc 99 m sestamibi uygulaması dinlenme fazının sonunda, yaklaşık üç saat sonra tekrarlandı. Son olarak, MPS 45-60 dakika sonra gerçekleştirildi.

Çalışma grubundaki tüm hastalara deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından radyal arter yolu; radyal arter girişime uygun değil ise femoral arter yolu ile standart Judkins yöntemi ile koroner anjiyografi yapılmıştır. Anjiyografi görüntülerinde herhangi bir lüminal daralma veya düzensizlik olmaması durumunda koroner arterler normal olarak kabul edilmiştir. Vazospazmı ekarte etmek için hastalara hiperventilasyon testi yapılmıştır. Hastalardan koroner anjiyografi öncesinde bir gecelik açlık sonrası periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Hastaların açlık kan şekerleri, HbA1c değerleri, lipid profilleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile tam kan sayımları yapılmıştır. Total ve diferansiyel lökosit ölçümleri hematolojik analizör ile otomatik yapılmıştır. ELR mutlak eozinofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile elde edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler için IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal olasılık dağılımına uyum gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov testi ile sınıanmıştır. Tüm sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde olarak gösterilmiştir.

Sayısal verilerin homojenitesinin saptanmasında Levene testi kullanılmıştır. Parametrik test koşullarını sağlayan (normal dağılım ve homojenite) değişkenler bağımız örneklem t testi, parametrik test koşullarını sağlamayan değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. ELR' nin optimum sınır değerini belirlemek için Receiver operating characteristic curve (ROC) analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza dışlama kriterleri uygulandıktan sonra

mikrovasküler anjina grubunda 96; kontrol grubunda 80 hasta olmak üzere toplam 176 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 61,1 idi ve yaklaşık yarısı kadındı (%51,1). Her iki gruptaki hastalar bazal karakteristik özellikler açısından benzerdi (Tablo 1). Mikrovasküler anjina grubunda ELR $0,108 \pm 0,102$; kontrol grubunda ise $0,068 \pm 0,048$ idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Her iki grup arasında diğer kan parametreleri açısından fark tespit edilmedi (Tablo1).

ROC analizi ile ELR'nin mikrovasküler anjinayı tespit etmedeki gücü test edildi. ELR $> 0,0690$ ile %64,6 sensitivite ve %61,3 spesifisite (Eğri altındaki alan 0,645; 0,570-0,732; $p=0,01$) ile mikrovasküler anjinayı tespit ettiğini saptadık.

TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda mikrovasküler anjina hastalarında

başka bir deyiş ile kardiyak sendrom X hastalarında ELR'nin koroner arter hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde mikrovasküler anjina hastalarında ELR'nin çalışıldığı ilk çalışmadır.

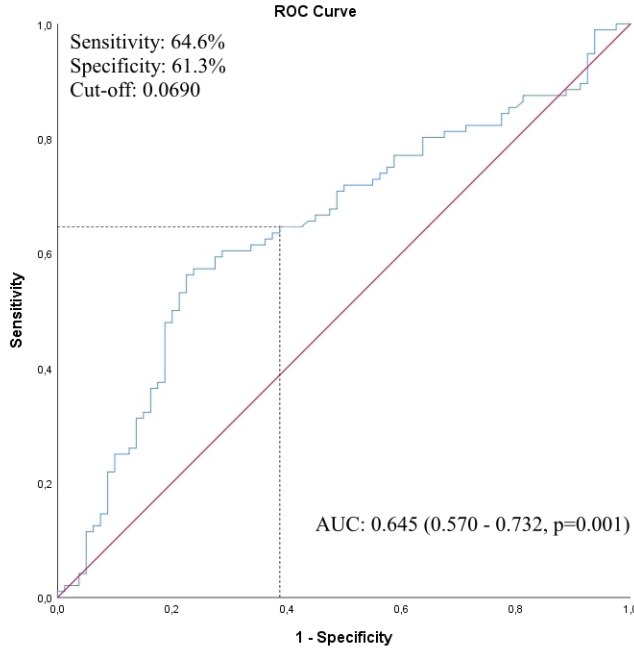
Epikardiyal damarları takip eden prearterioller, arterioller ve kapiller damarlar koroner mikro dolaşımı oluşturur. Koroner dolaşım, miyojenik tonus, metabolik sinyaller ve dolaşımdaki hormonlar arasındaki etkileşim ile miyokardiyal oksijen arz ve talebini dengede tutar (21). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda koroner mikrovasküler disfonksiyonun patofizyolojisini açıklayan endotipler tanımlanmıştır (22, 23). Yapısal ve fonksiyonel olarak adlandırılan bu endotiplerin tıkaçıcı koroner arter lezyonu olmayan hastalarda miyokardiyal iskemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapısal mikrovasküler disfonksiyonda istirahatte koroner kan akımı normaldir fakat fizyolojik

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Toplam (121)	Kontrol (75)	MVA (46)	p
Yaş	61.1 ± 8.9	62.2 ± 8.8	60.2 ± 9.0	0.136
Kadın cinsiyet, n (%)	90 (51.1)	46 (57.5)	44 (45.8)	0.123
Hipertansiyon, n (%)	109 (61.9)	55 (68.8)	54 (56.3)	0.089
Diabetes mellitus, n (%)	67 (38.1)	30 (37.5)	37 (38.5)	0.887
Sigara, n (%)	56 (32.5)	26 (32.5)	30 (31.3)	0.859
ACEi, n (%)	103 (58.5)	53 (66.3)	50 (52.1)	0.058
Beta bloker, n (%)	116 (65.9)	56 (70.0)	60 (62.5)	0.296
Statin, n (%)	51 (29)	29 (36.3)	22 (22.9)	0.052
Lökosit x1000/uL	7.38 ± 1.85	7.40 ± 2.01	7.36 ± 1.71	0.895
Lenfosit, x1000/uL	2.15 ± 0.68	2.25 ± 0.76	2.07 ± 0.61	0.079
Nötrofil x1000/uL	4.63 ± 1.56	4.57 ± 1.72	4.68 ± 1.43	0.653
Monosit x1000/uL	0.42 ± 0.14	0.43 ± 0.14	0.41 ± 0.14	0.451
Eozinofil x1000/uL	0.17 ± 0.12	0.14 ± 0.09	0.20 ± 0.14	0.004
Trombosit, x1000/uL	271.7 ± 78.0	283.4 ± 85.1	261.9 ± 70.6	0.068
Kreatinine, mg/dL	0.85 ± 0.19	0.85 ± 0.19	0.84 ± 0.19	0.964
Total Kolesterol mg/dl	182.9 ± 39.5	181.3 ± 43.4	184.2 ± 36.1	0.639
Trigliserid mg/dl	175.3 ± 102.8	171.6 ± 95.5	178.4 ± 108	0.667
LDL mg/dl	105.7 ± 33.6	104.9 ± 35.0	106.4 ± 32.5	0.769
HDL mg/dl	44.1 ± 11.6	44.2 ± 13.2	44.1 ± 10.1	0.970
Ürik asit mg/dl	5.4 ± 1.4	5.4 ± 1.5	5.4 ± 1.4	0.969
ELR	0.090 ± 0.080	0.068 ± 0.048	0.108 ± 0.102	0.002

ELR: Eozinofil/lenfosit oranı, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, uL: Unit load, mg/dL: miligram desilitre, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein

Şekil 1. Mikrovasküler anjina ile eozinofil/lenfosit oranı (ELR) arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi



strese yanıt olarak koroner kan akımı yeterli oranda artmaz ve iskemiye sebep olur. Bunun mikrovasküler hipertrofi, fibrozis ve kapiller yatakta seyrekleşme gibi yapısal değişiklikler nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda adenozin gibi endotel aracılı olmayan vazodilatörler ile koroner akım rezervi (CFR) azalma ve mikrovasküler rezistansta artış izlenir. Ayrıca vazokonstriktör ajanlara karşı hipersensitivite tespit edilmiştir. Bu hastalar daha çok kontrolsüz hipertansiyon, tip 2 Diyabetes Mellitus, efor ilişkili hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörlerine sahiptir. Fonksiyonel mikrovasküler disfonksiyon ise daha çok akım aracılı vazodilatasyonun baskın olduğu orta-geniş çaplı arteriollerde görülür. Fizyolojik şartlarda metabolik ihtiyaç arttığında öncelikli olarak distal arteriollerde vazodilatasyon başlar ve epikardiyal koroner arterlere doğru yukarı yönlü devam eder. Fonksiyonel tip mikrovasküler disfonksiyonda akım aracılı vazodilatasyon endotel disfonksiyonu nedeniyle bozulur ve yetersiz vazodilatasyon ya da paradoks vazokonstriksiyona neden olur. Bu hastalara intrakoroner asetilkolin verildiğinde vazodilatör cevapta azalma (istirahat akımdan <1,5 kat artış), epikardiyal

vazospazm olmaksızın no-reflow'a benzer kan akımında belirgin azalma, yine spazm olmaksızın distal epikardiyal damarlarda diffüz daralma tespit edilmiştir (9, 22, 23). Patofizyolojik olarak birçok nokta aydınlatılmış gibi görülsede koroner mikro-sirkülasyonda bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olan faktörler halen tam olarak tespit edilememiştir. Ancak hiperglisemi, insulin direnci, oksidatif stres ve kronik inflamasyon; sigara, yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden sonra en önemli risk faktörleri olarak görünmektedir (9, 24). Recio-mayoral ve ark. yaptığı çalışmada aterosklerotik risk faktörü olmayan ve kronik inflamatuvar hastalık (sistemik lupus eritematosus ve romatoid artrit) tanısı ile takip edilen, KAG normal ya da normale yakın olan hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) ile miyokard kan akımı (MBF) ölçülmüş ve koroner akım rezervinde (CFR) anlamlı azalma tespit edilmiş. Bu hastalarda CFR'daki azalmanın hastalık aktivitesi ve hastalık süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Çeşitli inflamatuvar belirteçler mikrovasküler anjina tanısı alan hastalarda çalışılmıştır ve normal popülasyon ile karşılaştırıldığında bu hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Lanza ve ark. yaptığı çalışmada kardiyak sendrom X tanısı almış hastalarda C- reaktif protein (CRP) ve interlökin-1 seviyelerinin normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (26). Bu çalışma sistemik inflamasyonun bu hastalarda patogeneze bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda interlökin-6, tümör nekrozis faktör alfa, pentraksin-3 gibi inflamatuvar belirteçlerin mikrovasküler anjina hastalarında normal popülasyondan daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve kronik inflamasyonun koroner mikrovasküler disfonksiyon etyopatogenezindeki önemi daha da iyi anlaşılmıştır (27-29).

Son yıllarda rutin biyokimya ve tam kan analizlerinden türetilen inflamatuvar belirteçler popülerlik kazanmıştır. Ek maliyet yükü olmaksızın, kolay hesaplanabilir parametreler olduğundan ve kullanım kolaylığı sağladığından birçok alanda klinik olarak hem tanısallık hem de prognostik önemi kanıtlandığından yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu parametrelerden nötrofil/lenfosit oranı, monosit/yüksek dansiteli lipoprotein oranı ve sistemik immün inflamatuvar indeks koroner mikrovasküler disfonksiyonu olan hastalarında çalışılmış ve normal sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (30-32). Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalara benzer olarak mikrovasküler anjina hastalarında inflamatuvar bir belirteç olan ELR normal sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ($p = 0,002$).

Eozinofiller, alerjik hastalıklar, tümör bağımsızlığı doku hasarı, bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlar dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuvar sürecin patogenezinde rol oynayan çok işlevli lökositlerdir (15). Özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonu, vazospazm ve artmış trombojenite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16, 33). Eozinofillerin salgıladıkları sitotoksik granül proteinler vasküler hasardan sorumludur. Major basic protein-1 eozinofil granüllerinin temel proteindir, eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofilik peroksidad (EPO) ve eozinofil derive nörotoksin (EDN) diğer önemli granül proteinleridir. Eozinofiller ayrıca lökotrienler (LTB4 ve LTC4) ve platelet aktive faktör (PAF) gibi lipid mediatörler salgırlar. Ayrıca çok çeşitli sitokin ve kemokinleri de

üretebilirler. Eozinofiller doku faktörü salgılayarak, trombosit ve diğer lökositleri uyarak tromboza meyil yaratır ayrıca majör basic protein1 (MBP-1) ve ECP trombositleri aktive eder, trombomodulini inhibe eder ve trombüs oluşumunu destekler(16). ECP seviyesinin hem çıplak hem de ilaç kaplı stentlerde tromboz ve advers kardiyak olaylarla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34, 35). Umemoto ve ark. yaptığı çalışmada vazospastik anjina pektorisli olan hastalarda eozinofil seviyesinin hem stabil anjina pektorisli olan hem de normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (33). Yine Erdoğan ve ark. yaptığı çalışmada anjina pektorisli hastalarda eozinofil seviyelerinin normal kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (36).

Tüm bu veriler ışında koroner mikrovasküler disfonksiyon patogenezinde eozinofillerin de rolü olduğu tahmin edilebilir. Demir ve ark yaptıkları çalışmada sendrom X hastalarında eozinofil seviyesinin normal popülasyona göre yüksek olduğunu göstermiştir ki bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir (37). Sistemik dolaşımda polimorfonükleer lökosit artışı ile birlikte mononükleer lökosit (monosit ve lenfosit) sayısında azalma artmış kardiyovasküler riski ile ilişkili bulunmuştur (17, 38). Artmış eozinofil seviyesi ile birlikte azalmış lenfosit seviyesi sistemik inflamasyonun bir göstergesidir ve yine endotel disfonksiyonu ile birlikte seyreden koroner yavaş akım, koroner ektazi ile ilişkisi gösterilmiştir (20, 39).

SONUÇ

Bu çalışmamızda mikrovasküler anjina tanısı almış hastalarda ELR'nın sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Daha önce yapılan çalışmalarda mikrovasküler anjinanın kronik inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Eozinofiller karmaşık hücrelerdir klasik inflamatuvar yanıtın yansıra hipersensitivite ve şiddetli protrombotik etkileri vardır. Mikrovasküler disfonksiyonda her iki endotipin patofizyolojisini incelediğimizde eozinofillerin bu mekanizma içinde önemli rolü olabileceği hipotezimizin çıkış noktası olmuştur. Sonuçlarımız hipotezimizi desteklemekle birlikte çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Koroner akım rezervinin kantitatif olarak ölçülmemesi çalışmamızın en önemli kısıtlılığdır.

Retrospektif tasarım ve hasta sayısının az olması diğer önemli kısıtlılıklardır. Mikrovasküler disfonksiyon hastalarının tedavi sonrası takibinin yapılması, tedaviden fayda gören ve görmeyen hastaların kontrol kan parametrelerinin incelenmesi, daha büyük çaplı randomize çalışmalar ile hipotezimizin desteklenmesi gerekmektedir.

TASDİK VE TEŞEKKÜR

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Çalışmamız için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CNB, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of Ethnicity and Gender Differences on Angiographic Coronary Artery Disease Prevalence and In-Hospital Mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2008;117:1787-801.
2. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low Diagnostic Yield of Elective Coronary Angiography. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:886-95.
3. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of Normal Selective Coronary Arteriograms in Patients Considered to Have Unmistakable Coronary Heart Disease. *New England Journal of Medicine*. 1967;276:1063-6.
4. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*. 1967;80:59-70.
5. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International Journal of Cardiology*. 2018;250:16-20.
6. Parsyan A, Pilote L. Cardiac Syndrome X: Mystery Continues. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28:S3-S6.
7. Melikian N, De Bruyne B, Fearon WF, MacCarthy PA. The Pathophysiology and Clinical Course of the Normal Coronary Angina Syndrome (Cardiac Syndrome X). *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2008;50:294-310.
8. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:830-40.
9. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders

- International Study Group. *European Heart Journal*. 2020;41:3504-20.
10. Pruthi S, Siddiqui E, Smilowitz NR. Beyond Coronary Artery Disease: Assessing the Microcirculation. *Interventional Cardiology Clinics*. 2023;12:119-29.
11. Mejía-Rentería H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33:1041-59.
12. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8:1445-53.
13. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;26:657-9.
14. Zanatta E, Colombo C, D'Amico G, d'Humières T, Dal Lin C, Tona F. Inflammation and Coronary Microvascular Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:5563.
15. Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White Blood Cell Counts, Leukocyte Ratios, and Eosinophils as Inflammatory Markers in Patients With Coronary Artery Disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21:139-43.
16. Wang J-G, Mahmud SA, Thompson JA, Geng J-G, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood*. 2006;107:558-65.
17. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:1638-43.
18. Holub K, Biète A. New pre-treatment eosinophil-related ratios as prognostic biomarkers for survival outcomes in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:1280.
19. Vural A, Aydın E. The Predictive Value of Eosinophil Indices for Major Cardiovascular Events in Patients with Acute Decompensated HFrEF. *Medicina*. 2022;58:1455.
20. Tosu AR, Kalyoncuoğlu M, Biter Hİ, Çakal S, Çakal B, Selçuk M, et al. Association of eosinophil-to-lymphocyte ratio with coronary slow-flow phenomenon in patients undergoing coronary angiography. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2022;7:29-35.
21. Duncker DJ, Koller A, Merkus D, Canty JM. Regulation of Coronary Blood Flow in Health and Ischemic Heart Disease. *Progress in*

Cardiovascular Diseases. 2015;57:409-22.

22. Rahman H, Ryan M, Lumley M, Modi B, McConkey H, Ellis H, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With Myocardial Ischemia and Abnormal Coronary Perfusion During Exercise. *Circulation*. 2019;140:1805-16.

23. Rahman H, Demir OM, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills MT, et al. Physiological Stratification of Patients With Angina Due to Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:2538-49.

24. Sinha A, Rahman H, Perera D. Coronary microvascular disease: current concepts of pathophysiology, diagnosis and management. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2021;10:22-30.

25. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2009;30:1837-43.

26. Lanza GA, Sestito A, Cammarota G, Grillo RL, Vecile E, Cianci R, et al. Assessment of systemic inflammation and infective pathogen burden in patients with cardiac syndrome X. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94:40-4.

27. Wöhrle J, Nusser T, Merkle N, Kestler HA, Grebe OC, Marx N, et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:781-7.

28. Tona F, Serra R, Di Ascenzo L, Osto E, Scarda A, Fabris R, et al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24:447-53.

29. AlBadri A, Lai K, Wei J, Landes S, Mehta PK, Li Q, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *PLOS ONE*. 2017;12:e0177684.

30. Demirkol S, Balta S, Unlu M, Arslan Z, Cakar M, Kucuk U, et al. Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients With Cardiac Syndrome X and Its Association With Carotid Intima-Media Thickness. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20:250-5.

31. Dogan A, Oylumlu M. Increased monocyte-to-HDL cholesterol ratio is related to cardiac syndrome X. *Acta Cardiologica*. 2017;72:516-21.

32. Akin Y, Karasu M, Deniz A, Mirzaoğlu Ç, Bolayır HA. Predictive value of the systemic immune inflammatory index in cardiac syndrome x. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23:146.

33. Umemoto S, Suzuki N, Fujii K, Fujii A, Fujii T, Iwami T, et al. Eosinophil counts and plasma fibrinogen in patients with vasospastic angina pectoris. *American Journal of Cardiology*. 2000;85:715-9.

34. Niccoli G, Schiavino D, Belloni F, Ferrante G, La Torre G, Conte M, et al. Pre-intervention eosinophil cationic protein serum levels predict clinical outcomes following implantation of drug-eluting stents. *European Heart Journal*. 2009;30:1340-7.

35. Niccoli G, Sgueglia GA, Conte M, Cosentino N, Minelli S, Belloni F, et al. Eosinophil cationic protein and clinical outcome after bare metal stent implantation. *Atherosclerosis*. 2011;215:166-9.

36. Erdogan O, Gul C, Altun A, Ozbay G. Increased Immunoglobulin E Response in Acute Coronary Syndromes. *Angiology*. 2003;54:73-9.

37. Demir M, Şentürk M, Kuzeytemiz M. The Relationship Between Eosinophil and Cardiac Syndrome X. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21:325-8.

38. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the Lymphocyte Concentration as a Prognostic Marker in Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. 1997;79:812-4.

39. Gözel N, Korkmaz H, Eroğlu O, Uku Ö, Ertuğrul K, Bilen MN, et al. A new inflammatory marker : elevated eosinophil-to-lymphocyte ratio associated with presence and severity of isolated coronary artery ectasia. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2020;31:227-35.