

# Koroner Arter Hastaları ve Sendrom X'li Hastaların Efor Testlerine Dilaltı Nitratların Etkisi<sup>¶</sup>

## THE EFFECTS OF SUBLINGUAL NITROGLYCERINE ON CORONARY ARTERY DISEASE AND SYNDROME X PATIENTS DURING EXERCISE STRESS TESTING

Dilek SOYSAL\*, Dayimi KAYA\*\*, Demet YİĞİT\*, Ayhan KILIÇ\*\*\*, Çiğdem Yıldız ÇİFTÇİ\*\*\*, Ömer KOZAN\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği,

\*\* Uz.Dr., Ege Sağlık Hastanesi Kardiyoloji Kliniği,

\*\*\* Ast.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Dahiliye Kliniği,

\*\*\*\* Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, İZMİR

### Özet

**Amaç:** Sendrom X, eforla gelen göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiyografi bulgularının varlığında heterojen bir grup hasta için kullanılan bir terimdir.

Bu çalışmada amacımız gerçek koroner arter hastaları ile sendrom X'li hastalarda, dilaltı nitratların efor testleri üzerine olan etkilerini inceleyerek, bu noninvaziv metodun iki grup hastayı ayırmada yardımcı olup olamayacağını araştırmaktır.

**Metod:** Çalışma yaş ortalamaları 54±6 olan 10 kadın, 6 erkek toplam 16 sendrom X'li olgu ile, yaş ortalamaları 56±8 olan 2 kadın, 10 erkek toplam 12 koroner arter hastası üzerinde gerçekleştirildi. Eforla gelen göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalardan istirahat elektrokardiyografilerinde (EKG) anlamlı iskemik bulgusu olmayan, efor testleri pozitif fakat koroner anjiyografileri normal olan grup sendrom X, anjiyografide en az bir ana koroner arterde %75 veya üstünde darlığı olan grup gerçek koroner arter hastalarını oluşturdu. Konjenital kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, kardiyomyopati, konjestif yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, sistemik hipertansiyonu ve/veya sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 3. vizitte çalışmaya alınan hastaların eğer varsa almakta oldukları ilaçlar uygun sürelerle kesilerek 2. kez ve dilaltı isosorbiddinitrat (ISDN) 5 mg verilerek efor testi uygulandı. Her iki efor testinde de hasta gruplarından istirahatte, 1 mm'lik ST segment depresyonunda ve maksimum egzersizlerde elde edilen sonuçlar birbirleri ile kıyaslandı.

**Geliş Tarihi:** 31.01.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Dilek SOYSAL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
1. Dahiliye Kliniği, Basın Sitesi, İZMİR

<sup>¶</sup>Bu çalışma 15-18 Ekim 1997 tarihleri arasında Hollanda, Maastricht'te yapılan Avrupa İç Hastalıkları Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

### Summary

**Purpose:** Vascular syndrome X is the term applied to a heterogeneous group of patients with stable angina pectoris, exercise-induced ischemic ST segment changes and angiographically normal coronary arteries.

Our aim was to determine if there was a difference between the parameters of exercise stress testing done with and without sublingual (isosorbiddinitrate (ISDN) in coronary artery disease (CAD) and syndrome X patients and to see if this noninvasive method could be useful in identifying patients with normal coronary arteries.

**Method:** 16 patients (10 female and 6 male) with average age 54±6 years of syndrome X and 12 patients (2 females and 10 males) with average age 56±8 of CAD were included in the study. Patients with a history of stable angina pectoris but normal resting 12-lead electrocardiography (ECG), a positive exercise stress test and normal coronary angiographic findings constituted syndrome X group. If angiographically documented stenosis ≥75% of at least one major coronary artery was found, these patients constituted CAD group. Patients with congenital and valvular heart disease, cardiomyopathy, heart failure, previous myocardial infarction, systemic hypertension and/or left ventricular hypertrophy were excluded.

**Results:** On the first visit patients underwent a symptom limited exercise stress test according to a modified Bruce protocol after a suitable period of withdrawal of drugs. Vascular investigations were performed during a second visit. On the third visit exercise stress testing was performed by using 5 mg sublingual ISDN. Test results at rest, at 1 mm ST-segment depression and at peak exercise were compared with each other in both of the patients' groups. After ISDN, heart rate increased and systemic blood pressure decreased significantly (p<0.001) and rate pressure product (RPP) showed no change of statistical significance in CAD patients at rest. At peak exercise, systemic blood pressure showed no statistical difference, heart rate, RPP and equivalent exercise time to peak exercise increased and maximal ST segment depression decreased

**Bulgular:** Koroner arter hastalarında dilalti ISDN verilerek yapılan efor testinde klasik teste göre istirahat kalp atım sayısı arttı, sistolik kan basıncı (SKB) azaldı, sırasıyla ( $p<0.001$ ), hız basınç çarpımı (rate pressure product (RPP)) ise anlamlı değişme göstermedi. 1 mm'lik ST segment depresyonu sırasında kalp hızında, RPP ve 1 mm'lik ST depresyonu oluşuncaya kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlendi, sırasıyla ( $p<0.001$ ). Maksimum egzersizde kalp atım sayısı artarken, SKB'ı değişmedi, RPP ve toplam egzersiz süresinde anlamlı artış ( $p<0.001$ ) ve maksimum ST segment depresyon miktarında anlamlı azalma saptandı ( $p<0.001$ ). Aynı şekilde sendrom X'li hastalarda dilalti ISDN sonrasında istirahat kalp atım hızı ve RPP artarken ( $p<0.001$ ), SKB'ı azaldı ( $p<0.01$ ). 1 mm'lik ST segment depresyonu oluş zamanı azaldı ( $p<0.001$ ), RPP'deki azalma orta derecede idi ( $p=0.014$ ). Maksimum egzersizde kalp atım sayısı, RPP, SKB açısından her iki efor testi arasında anlamlı fark yoktu. Maksimum egzersiz süresi belirgin olarak azaldı ( $p<0.001$ ), maksimum ST segment depresyon miktarında artış izlendi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bizim sonuçlarımıza göre ISDN verildikten sonra sonuçların daha da kötüleşmesi anjiyografik olarak normal koroner arterlerin bulunduğunu gösteren güçlü bir kanıttır.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner arter hastalığı, Sendrom X, Efor testi

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:160-167

significantly ( $p<0.001$  and  $p<0.001$  respectively). In syndrome X, heart rate and RPP increased while systemic blood pressure decreased significantly ( $p<0.001$ ) after sublingual ISDN at rest. At peak exercise, heart rate, systemic blood pressure and RPP showed no statistically significant difference. Only equivalent exercise time to peak exercise decreased significantly ( $p<0.001$ ) and maximal ST segment depression increased moderately ( $p<0.05$ ). At ischemic threshold equivalent exercise time to ischemic threshold and RPP increased in CAD but decreased in syndrome X patients by sublingual ISDN ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In conclusion, the majority of patients with syndrome X showed no improvement in exercise stress testing after sublingual ISDN. Patients with CAD improved their exercise performance and delayed their ischemic threshold. Therefore patients with chest pain and positive exercise stress testing will give us a brief idea to distinguish them if they are CAD or syndrome X patients by using sublingual ISDN in their exercise stress testing.

**Key Words:** Coronary artery disease, Syndrome X, Exercise stress testing

T Klin J Cardiol 2001, 14:160-167

Sendrom X tanısı efor anjinası, efor testinde ST-segment depresyonu ve koroner anjiyografide normal epikardiyal koroner arterlerin bulunması ile konulur (1-3). Bu sendromdaki miyokard iskemisinin nedeninin koroner mikrosirkülasyondaki fonksiyon anormalliği olduğu hipotezi yaygındır ve bazı sendrom X hastalarında koronerlerin rezistans damarlarında endotel-bağımlı vazodilatasyon yanıtının bozulduğu ileri sürülmüştür (1,4). Ayrıca sendrom X'e aterosklerotik risk faktörlerinin eşlik etmesi nedeniyle aterosklerotik koroner arter hastalığının prematür formu olarak da kabul edilmektedir (5). Göğüs ağrısı ile gelen hastaların ayırıcı tanısında efor testi ile ST-segment depresyonunun saptanması faydalıdır. Yalnız efor testindeki iskemik bulgular koroner arter hastalarında da sendrom X'li hastalarda da benzerdir (2, 3, 6). Dilalti nitratların koroner kökenli göğüs ağrısının önlenmesinde ve/veya şiddetinin azalmasında etkili olduğu bilinmektedir. Bu grup hastada efor testinde de dilalti nitrat ile iskemi eşliğindeki düzelme gösterilmiştir (2,3,5). Buna karşılık di-

lalti nitratlar sendrom X'li hastaların ancak %40 ile 50'sinde göğüs ağrısını azaltabilmektedir (2,3).

Çalışmamızda amacımız önceden koroner arter hastalığı ve sendrom X grubuna ayrılan hastalara dilalti nitrat vererek ikinci kez yapılan efor testlerindeki değişiklikleri saptamak ve bu noninvaziv metodun gerçek koroner arter hastaları ile normal koroner arteri olanları ayırtedebilmekte yararlı olup olamayacağını araştırmaktır.

### Materyel ve Metod

**Olgular:** Çalışmaya Ocak 1997-Mart 1997 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran 156 hastadan yaşı 42-68 arasında 28 vaka seçildi. İlk başvuru sırasında hastalar ileri tetkiklere yönlendirilmeden önce, konjenital ve romatizmal kalp kapak hastalığı, kardiyomyopati, ritm ve iletim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokard infarktüsü, sistemik hipertansiyonu ve/veya belgelenen sol ventrikül hipertrofisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

**Tablo 1.** Olguların genel özellikleri

	Sendrom X	Koroner Arter Hastalığı
Hasta Sayısı	16	12
Cinsiyet (E/K)	6/10	10/2
Yaş Ortalaması	53.7	55.6
<i>Koroner Anjiyografi</i>		
1 Damar Hastalığı	-	6(%50)
2 Damar Hastalığı	-	4(%33.4)
3 Damar Hastalığı	-	2(%16.6)
Sol Ana Koroner Hastalığı	-	-

**Koroner arter hastaları:** Yaş ortalaması 56.8±8 yıl olan 10 erkek, 2 kadın toplam 12 hastanın gerçek koroner arter hastası olduğu saptandı. Eforla gelen göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran bu grubun istirahat EKG'leri normal, efor testleri pozitif ve anjiyografik olarak en az bir ana koroner damarda %75 veya üstünde darlık mevcuttu. Koroner anjiyografi sonrası 6 vakada (%50) tek damar, 4 vakada (%33.4) 2 damar ve 2 vakada (%16.6) 3 damar hastalığı saptandı. Hiçbir vakada sol ana koroner lezyonuna rastlanmadı.

**Vasküler sendrom X hastaları:** 28 hastadan, yaş ortalaması 53.7±6 yıl olan 6 erkek, 10 kadın toplam 16 hastanın sendrom X olduğu saptandı. Eforla gelen göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran bu hastaların istirahat EKG'leri normal, efor testleri pozitif ve koroner anjiyografileri de normal bulundu. Olgularımızın genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalardan ilk başvuruda alınan anamnez, fizik muayene bulguları, EKG ve ekokardiyografi ile ilgili verileri kaydedildi. Tüm EKG'ler birbirlerinden bağımsız bir dahiliye ve kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Hipertansif olguları belirlemede Amerikan Birleşik Ulusal Komitesinin 5. raporunda (JNCV) belirtilen kriterler kullanıldı (7). Ekokardiyografik ölçümler Acuson XP 128 model ekokardiyografi ile 2.50 mHz'lik probe kullanılarak, koroner anjiyografileri Judkins tekniği ile aynı kardiyoloji uzmanı tarafından 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapıldı. Efor testleri çalışmayı planlayan dahiliye grubunun kardiyoloji uzmanına eşlik etmesi ile yine aynı üniversitede yapıldı.

**Efor testi:** Yapılan efor testi, semptom sınırlı ve Bruce protokolüne göre uygulanan treadmill testiydi (8). Daha önce ilaç kullananlarda ilaçlar uygun zamanda kesildikten sonra test yapıldı. β-bloker kullananlarda testten en az beş gün önce, kalsiyum kanal blokeri kullananlarda en az üç gün önce ve nitrat kullananlarda en az bir gün önce ilaç kesildi.

Test boyunca üç EKG derivasyonu (V1, AVF, V5) sürekli monitörize edildi.

Testin başlangıcında, bütün aşamalarında ve dinlenme periyodunda sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

Testin başlangıcında, 1 mm'lik ST depresyonu sırasında, maksimum egzersiz sırasında ve testin sonunda 12 derivasyonlu EKG alındı.

Egzersiz testi aşağıdakilerden biri veya bir kaç görüldüğünde sonlandırılmak üzere planlandı. 1. Fiziksel yorgunluk 2. Progresif anjina pektoris 3. 3 mm'den fazla ST segment depresyonu 4. Hipotansiyon, ciddi aritmi (ventriküler taşikardi), dispne.

ST segment depresyonunu miyokardiyal iske-mi olarak değerlendirebilmek için J noktasından 0.08 sn sonra ve en az 1 mm horizontal (yatay) veya downslopping (aşağıya) eğilimli çökme olması gerekliydi.

Yukarıda belirtilen testi sonlandırma kriterleri olmadığı takdirde teste o yaş için hedeflenen maksimum kalp hızına ulaşıncaya kadar devam edildi. Hedef kalp hızı (220-yaş) formülü ile hesaplandı.

Bundan sonraki aşamada bu 28 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. 16 hastanın anjiyografisi normal olarak bulunurken, 6 hastada tek damar, 4 hastada 2 damar ve 2 hastada da çok damar hastalığına rastlandı. Sonuçta koroner anjiyografileri normal olan 16 hastaya sendrom X tanısı konulurken 12 hasta da koroner arter hastalığı tanısı aldı.

Bütün hastalar 2. kez efor testi için 3. bir vizite çağırıldı. 2. kez yapılan efor testi hastalara 5 mg dilalti isosorbitdinitrat (ISDN) verilip, ilacın tümüyle emiliminden 5 dakika sonra başlatıldı. 1. testte uygulanan protokol ve pozitif kabul edilebilme kriterleri kullanıldı.

Her iki test sırasında, istirahatte (bazal değerler), 1 mm'lik ST segment depresyonu oluş za-

**Tablo 2.** Sendrom X'li hastalarda ISDN verilmeden önce ve verildikten sonra efor testine verdikleri yanıtın karşılaştırılması

	1. Test	2. Test (ISDN Sonrası)	p
<i>Bazal Değerler</i>			
Kalp Hızı (atım/dk)	85±8	114±9	.000
Sistolik KB (mmHg)	127±10	119±11	.00
Diyastolik KB (mmHg)	82±6	80±5	NS
RPP (atım. dk. mmHg)	10795±2659	13566±2510	.000
<i>1 mm'lik ST Segment Depresyon Sırasında</i>			
Kalp Hızı (atım/dk)	127±10	126±8	NS
Sistolik KB (mmHg)	160±18	140±15	0.000
Diyastolik KB (mmHg)	90±6	81±15	0.000
Zaman (ortalama-saniye)	482±12	290±78	0.000
RPP (atım.dk.mmHg)	20320±4502	16660±4159	0.014
<i>Maksimum Egzersiz Sırasında</i>			
Kalp Hızı (atım/dk)	141±19	146±25	0.132
Sistolik KB (mmHg)	163±16	162±14	0.216
Diyastolik KB (mmHg)	96±7	80±5	0.000
RPP (atım.dk.mmHg)	22983±4602	24300±4503	NS
Egzersiz süresi (saniye)	630±70	402±58	0.000
Maksimum ST Segment Depresyon Miktarı (mm)	1.7±0.5	2.1±0.4	0.05

manında ve maksimum egzersizde kalp atım hızı, kan basıncı değişiklikleri, hız-basınç çarpımı (rate-pressure product/double product (RPP)), maksimum ST segment depresyon zamanı ve ST segment depresyonunun milimetre olarak miktarı birbirleri ile kıyaslandı. Hız basınç çarpımı (RPP); (kalp hızı X sistolik kan basıncı (atım sayısı/dakika mmHg)) olarak belirtildi ve miyokard oksijen tüketiminin faydalı bir göstergesi olarak kabul edildi.

**İstatistik:** Değişkenler birbirleriyle SPSS Windows 6.0, student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değerler, ortalama ±SD (standart deviasyon) olarak belirtildi. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma öncesinde tüm olgular konuya ilişkin olarak bilgilendirildi ve sözlü olarak muvaffakatları alındı.

### Bulgular

Sendrom X olgularının 1. ve 2. efor testleri karşılaştırıldığında ISDN verildikten sonra istirahat kalp atım sayısı (85±8 atım/dk'ya karşılık 114±9 atım/dk, p<0.001) ve RPP (10795±2659 atım/dk, mmHg'ya karşılık 13566±2510 atım/dk mmHg, p<0.001) belirgin olarak artmıştı. SKB ise azalmıştı

(127±10 mmHg'ya karşılık 119±11 mmHg, p<0.01).

1 mm'lik ST segment depresyonu olduğunda gözlenen kalp atım sayısı her iki grupta da birbirine yakındı (127±10 atım/dk'ya karşılık 126±8 atım/dk). Buna karşılık SKB (160±8 mmHg'ya karşılık 140±15 mmHg, p<0.001) ve RPP (20320±4502'ye karşılık 16660±1459 atım/dk. mmHg, p=0.014) ile ISDN verildikten sonra anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca ISDN verildikten sonra 1 mm'lik ST segment depresyonu oluş zamanı da kısaldı (482±112sn'ye karşılık 290±78 sn, p<0.001). Maksimum egzersizde kalp atım sayısı, sistolik kan basınçları ve RPP açısından her iki test arasında anlamlı bir fark yoktu. Fakat ISDN verildikten sonra egzersiz süresi kısaldı (630±70 sn'ye karşılık 402±58 sn, p<0.001) ve maksimum ST segment depresyon miktarında orta derecede anlamlı bir artış izlendi (1.7±0.5 mm'ye karşılık 2.1±0.4 mm, p<0.05) (Tablo 2).

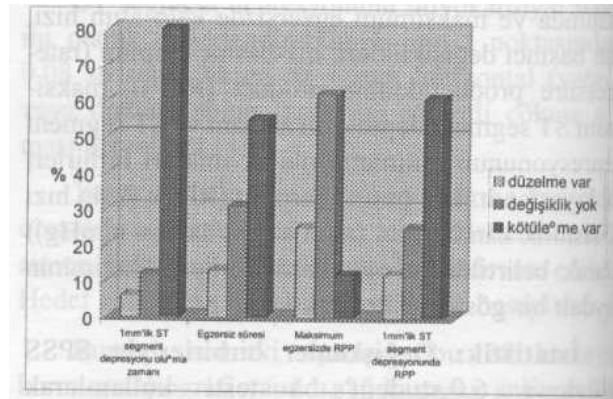
Sendrom X hastalarının ISDN sonrası efor testine verdikleri yanıtın genel değerlendirilmesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Koroner arter hastalarının birinci ve ikinci efor testleri karşılaştırıldığında dilaliti ISDN verildikten

**Tablo 3.** Koroner arter hastalarında ISDN verilmeden önce ve verildikten sonra efor testine verdikleri yanıtın karşılaştırılması

	1. Test	2. Test (İSDN Sonrası)	p
<i>Bazal Değerler</i>			
Kalp Hızı (atım/dk)	80±4	90±4	0.000
Sistolik KB (mmHg)	135±12	116±10	0.000
Diyastolik KB (mmHg)	80±6	74±3	0.000
RPP (atım. dk. mmHg)	10800±2513	10440±2716	NS
<i>1 mm'lik ST Segment Depresyon Sırasında</i>			
Kalp Hızı (atım/dk)	115±8	136±10	0.000
Sistolik KB (mmHg)	159±8	156±10	NS
Diyastolik KB (mmHg)	87±6	86±5	NS
Zaman (ortalama-saniye)	307±117	565±59	0.000
RPP (atım.dk.mmHg)	18285±4517	21216±5215	0.000
<i>Maksimum Egzersiz Sırasında</i>			
Kalp Hızı (atım/dk)	116±10	128±7	0.000
Sistolik KB (mmHg)	161±10	160±10	NS
Diyastolik KB (mmHg)	90±5	86±4	0.000
RPP (atım.dk.mmHg)	18676±4730	20480±5227	0.000
Egzersiz süresi (saniye)	428±75	694±85	0.000
Maksimum ST Segment Depresyon Miktarı (mm)	2.2±0.39	1.3±0.4	0.000

sonra, istirahat kalp atım sayısı anlamlı artış gösterirken (80±4 atım/dk'ya karşılık 90±4 atım/dk, p<0.001), SKB'ında ise düşme izlendi (135±10 mmHg'ya karşılık 116±10 mmHg, p<0.001). RPP değişmedi (10800±2513 atım/dk mmHg'ya karşılık 10440±2716 atım/dk. mmHg). Dilatı ISDN verildikten sonra 1 mm ST segment depresyonu sırasındaki kalp atım sayısı artarken (115±8 atım/dk'ya karşılık 136±10 atım/dk, p<0.001), SKB'da anlamlı değişiklik izlenmedi (159±8 mmHg'ya karşılık 156±10 mmHg). RPP'de belirgin artış (18285±4517 atım/dk mmHg'ya karşılık 21216±5215, p<0.001), 1 mm'lik ST segment depresyonu oluşana kadar geçen sürede anlamlı uzama (307±117 sn'ye karşılık 565±59 sn, p<0.001) izlendi. Maksimum egzersizde ISDN verildikten sonra dakikadaki kalp atım sayısı daha yüksekti (116±10 atım/dk'ya karşılık 128±7 atım/dk, p<0.001), oysa SKB yönünden iki test arasında önemli bir fark gözlenmedi (161±10 Hg'ya karşılık 160±10 mmHg). RPP (18676±4730 atım/dk mmHg'ya karşılık 20480±5227 atım/dk mmHg, p<0.001) ve toplam egzersiz süresi (428±75 sn'ye karşılık 694±85 sn, p<0.001) önemli oranda arttı. Ayrıca yine maksimum egzersizde ST segment depresyon miktarı ISDN verildikten sonra anlamlı oranda

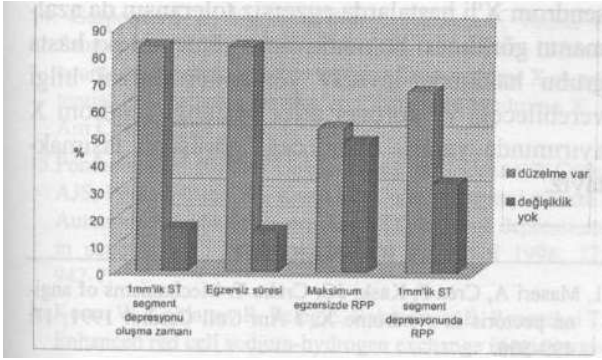
**Şekil 1.** Sendrom X'li hastaların ISDN sonrası efor testine verdikleri yanıtın genel değerlendirilmesi.

azaldı (2.2±0.3 mm'ye karşılık 1.3±0.4 mm, p<0.001) (Tablo 3).

Koroner arter hastalarının ISDN sonrası efor testine verdikleri yanıtın genel değerlendirilmesi Şekil 2'de gösterilmiştir.

### Tartışma

Çoğu kez koroner arter hastaları ile sendrom X'li hastalar arasında klinik ayırım yapılamamak-



Şekil 2. Koroner arter hastalarının ISDN sonrası efor testine verdikleri yanıtın genel değerlendirilmesi.

tadır. Göğüs ağrısı olan hastalarda efor testi koroner arter hastalığının varlığını ortaya koymada her zaman yeterli olamayabilir (6, 9,10). Ayrıca sendrom X'li hastaların bazılarında miyokard perfüzyon sintigrafisi ile tespit edilen perfüzyon defekti veya bölgesel kontraktıl değişimler, koroner arter hastalarının bulgularıyla benzerlik göstermektedir (11).

Lanza ve arkadaşlarının, Radice ve arkadaşlarının ve bizim çalışmalarımızda sendrom X'li hastalarda dilalti nitratların yararı görülmezken, koroner arter hastalarında egzersiz toleransında önemli derecede artış izlenmiştir. Egzersizden önce verilen dilalti ISDN'a alınan bu yanıt obstrüktif koroner lezyonları ile sendrom X'in oluş mekanizmaları açısından çeşitli tartışmaları da beraberinde getirmiştir (2,3).

Nitratların sendrom X'li hastalardaki negatif etkilerini açıklayan birkaç olası sebep vardır. Birçok çalışmada asıl patolojiden kondüktans arterler ve arteriyoller arasındaki prearteriyoller damarlarda artan vazokonstrüktör tonusunun sorumlu olabileceği öne sürülmüştür(1-5,12,13). Potent koroner arteriyoller dilatör olan dipiridamolün infüzyonu ile de sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısı ve iskemik ST değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu durum mikrovasküler anormalliğin koroner arteriyollerin proksimalinde olduğu hipotezini desteklemektedir (1,4,13).

Botker ve arkadaşları, sendrom X'li hastalarda sistemik arterlerin endotele bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon yanıtını karşıladıkları bir çalışmanın sonunda sendrom X'in endotelden

bağımsız genel bir mikrovasküler patolojinin sonucu olduğunu belirtmişlerdir (5). Yine bu çalışmada küçük koroner arteriyollerdeki lumen daralması ve mediyal düz kas hücrelerindeki proliferasyonun çeşitli ilaçlarla tedavi edilebilmesi nedeniyle olayın morfolojik olmaktan çok fonksiyonel bir problem olabileceği bildirilmiştir (5).

Sendrom X patofizyolojisinde sempatik tonus hakimiyeti ve hiperinsülinemi de yer almaktadır (2, 3, 5,14,15). Hiperinsülinemi sendrom X'li hastalarda sıklıkla görülse de, mikrovasküler disfonksiyonla arasındaki ilişkinin anlaşılması zordur. Hiperinsülinemi eritrositlerdeki sodyum lityum ters yönlü akımını ( $Na^+Li^+$  CT) artırmaktadır. Bu akım ise sodyum hidrojen değişim aktivitesinin göstergesidir.  $Na^+H^+$  değişimi hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır, böylece damar tonusu ve vazokonstrüktör yanıt artar. Çalışmalar sendrom X'li hastalarda da  $Na^+Li^+$  ters yönlü akımının ve  $Na^+H^+$  değişiminin varlığını göstermiştir (14,16). Sempatik tonus hakimiyeti disfonksiyonel prearteriyollerin  $\alpha$ -stimülasyonu sonucu kontraksiyonu ile ortaya çıkmaktadır (1,13,17,18). Efor testi sırasında sendrom X'li hastaların ISDN sonrası istirahat kalp atım hızındaki artış da bu görüşü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da efor testinin erken aşamalarında kalp atım hızı ve kan basıncında artış izlendi .Bu bulgu otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunu irdeleyen değişik çalışmalarda da gösterilen ve koroner arter hastalarına göre sendrom X hastalarındaki yüksek diüurnal kalp atım hızı ve efor testine kronotropik yanıtta yeterliliği desteklemektedir (15,18).

Nitratların sendrom X'li hastalarda egzersiz toleransını azaltması hastalığın etiolojisindeki esas faktörün "küçük koroner damarlarından yetersiz nitrik oksit (NO) salınmasıdır" şeklindeki görüşü desteklemektedir (17).

Eksojen nitratlar moleküllerinden NO'in ortaya çıkmasını sağlayarak epikardiyal ve prearteriyoller damarlar üzerinde vazodilatör etkilerini gösterirler (19). Yetersiz NO yapıldığı durumlarda ise damar düz kasının vazodilatasyonla sonlanan yanıtını daha da artırır (19).

Çalışmamızdaki sonuçlar sendrom X'li hastalarda azalmış NO yapımını ekarte ettirmektedir, çünkü bu olguların küçük koroner arteriyollerinin eksojen nitratları NO'e veya onun nitrozotiyolik

türevlerin çevirebilme yeteneği az olduğundan nitratları bu damarlar üzerindeki etkileride ihmal edilebilir düzeydedir (19).

Sendrom X olgularında intrakoronar asetilkoline vazodilatasyon yanıtının yetersiz olması, NO eksikliği, endotel kökenli hiperpolarize edici faktörün eksikliği, asetilkolinin direkt vazokonstriktör etkisi, endotelin varlığı ve/veya damar düz kas hücrelerinin NO'e karşı vazodilatör yanıtındaki azalmanın sonuçlarından biri ile gelişebilir (2,17).

Sendrom X olgularında görülen iskemik nedenli olmayan göğüs ağrısı ve ST segment depresyonunun, miyokardın değişik bölgelerindeki hücrelerde potasyum akışındaki değişiklik ve A1 adenosin reseptörlerinde stimülasyon artışı ile uyumlu olduğu, dilaltı ISDN kullanımını takiben adrenerjik aktivasyonun potasyum konsantrasyonunu ve intertisyel adenosini artırdığı ve EKG değişiklikleri ile semptomların tetiklendiği gösterilmiştir (2).

Çalışmamızda koroner arter hastalarının egzersiz testinde dilaltı ISDN'a verdikleri yanıtlar değişik olmakla birlikte, egzersiz toleransında artma ve iskemik eşik değerine ulaşmada gecikme izlendi. ISDN'a yanıtı iyi olmayanların multi damar hastası veya ciddi düzeyde darlığı olan vakalar olduğu gözlemlendi.

Anjiyografide kritik seviyede koroner arter darlığı olanlarda ISDN'ın egzersizle indüklenen miyokard iskemisini azaltabilmesi hem periferik etkisine (ön yük ve ard yükte azalma) hem de iskemik bölgelerdeki normal veya daralmış koroner damarların relaksasyonu ve kollaterallerin dilatasyonunu sağlayarak olduğu belirtilmiştir(20). ISDN sonrasında subepikardiyal arteriyoller genişlerken subendokardiyal arteriyollerin yanıtı yetersizdir, kan akımı miyokard kas tabakasının derinliğine doğru değil epikardiyuma doğru yönelmektedir. Buna dikey çalma (vertical steal) denilmektedir. Ayrıca arteriyollerdeki direncin nonhomojen biçimde artışı durumunda kan akımı normal alanlara yönelirken, dilatasyona direnç gösteren bölgelerde kan akımında rölatif azalma izlenir. Buna da yatay çalma (horizontal steal) denilmektedir (3,13,21).

Sendrom X ve koroner arter hastalarında efor testinde gözlemlenen sonuçlar benzerdir. Dilaltı ISDN verilmesinden sonra yapılan efor testinde

sendrom X'li hastalarda egzersiz toleransın da azalmanın görülmesi bu noninvaziv yöntemin iki hasta grubu hakkında invaziv yöntemler öncesi bilgi verebileceği ve koroner arter hastalığı sendrom X ayırımında yararlı olabileceği görüşünü taşımaktayız.

#### KAYNAKLAR

1. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
2. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. Clinical and pathophysiological implications. *Circulation* 1994; 90:2695-2700.
3. Radice M, Giudici V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerin in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J* 1994; 127: 531-5.
4. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
5. Botker HE, Sonne HS, Sorensen KE. Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina. *Am J Cardiol* 1996; 78: 182-6.
6. Galassi RG, Koski JC, Crea I, Pupita G, Gavrieldides S, Tousoulis D, Maseri A. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991; 122: 458-63.
7. From Joint National Committee: The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993; 4(3): 153-4.
8. Bruce RA, Kusumi F, Hoster D: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85:546-62.
9. Radice M, Giudici V, Marinelli G. Long term follow-up in patients with positive exercise test and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1995; 75: 620-1.
10. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, Gavrieldides S, Grea F, Maseri A. Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990; 120: 848-54.
11. Legrand V, Hodgson J, Bates E. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1245-53.
12. Camici PG, Gistri R, Lorenzoni R, Sorace O, Michelassi G, Bongiorni MG, et al. Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992; 86: 179-86.
13. Epstein SE, Canon RO III. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 459-61.

14. Gaspordone A, Ferri C, Crea I, Versaci F, Tomas F, Santucci A et al. Enhanced activity of sodium-Lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X. A potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 2031-4.
15. Ponikowski P, Rosano GMC, Amadi AA, Colins P, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Kaski JC. Coronary artery disease / Autonomic dysfunction precedes ST-segment depressions in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1996; 77: 942-7.
16. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium-hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J* 1997; 18:1296-9.
17. Vrints CJM, Bulth H, Hilter E, Herman AG, Snoeck JP, Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 21-31.
18. Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJGM, Anthonio RL, Pruijm J, Brouwer J. et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16:1571-7.
19. Harrison DG, Bates JN. The nitrovasodilators: new ideas about old drugs. *Circulation* 1993; 87:1461-7.
20. De Coster PM, Chierchia S, Davies GJ, Hackett D, Fragasso G, Maseri A. Combined effects of nitrates on the coronary and peripheral circulation in exercise-induced ischemic. *Circulation* 1990; 81:1881-6.
21. Rowe CG. Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease. "Coronary steal". *Circulation* 1970; 42: 193-4.