

Tipik anginal karakterde ağrısı olup, koronerleri normal bulunan olgular Sendrom X olarak tanımlanır.

İlk kez 1910 yılında Sir William Osier tarafından tarif edilmiştir. Osier birkaç yıldan beri anginal ağrıları olan bir hastanın ölümünden sonra yapılan postmortem incelemesinde koronerlerin normal olduğunu tespit etmişti. Blumgart'ın 1940 ve 1950'li yılların başlarında yaptığı çalışmalarla konu yeniden gündeme gelmiştir (1). Bu çalışmalarda, Blumgart ve arkadaşları klasik angina pektoris olan hastaların bir kısmının postmortem incelemesinde koroner ateroskleroz, aort kapağı hastalığı veya hipertansif vasküler hastalık tespit edememişlerdir. Angiografi tekniğinin daha sık kullanılmaya başlaması ile tipik angina pektoris olup, koroner angioları normal olanlar dikkat çekici bir grup oluşturmaya başlamışlardır. Çeşitli serilerde tipik angina pektoris olanlarda, koronerlerin normal bulunma oranları %10-30 arasında değişmektedir (2,3,4). Sadece tipik egzersiz atınginası olanlar değerlendirmeye alınırsa oran %10'a kadar düşebilmektedir.

Daha sonraki yıllarda Sendrom X'in tanı kriterleri şöyle belirlenmiştir:

1. Tipik anginal ağrılar
2. Pozitif efor testi cevabı (en az 1 mm'lik ST çökmesi).
3. Koroner spazm lehine delil olmaması
4. Koroner arteriografinin normal olması.

ETYOLOJİ VE FİZYOLOGİ

Sendrom X'in etyolojisi ve fizyopatolojisi tamamen aydınlatılmış değildir. Konuyla ilgili araştırmaların ışığı altında etyoloji ve patofizyolojik yaklaşımlar 6 başlık altında toplanabilir.

1. Psikosomatik Etiyoloji: Bazı araştırmacıların ilk çalışmalarına göre Sendrom X'li olgularda koronerlerin normal bulunması, sol ventrikül ventrikülog-

ramlarının normal olması ve sol ventrikül basınçlarının normal olması organik bir kalb hastalığını ekarte ettirmektedir. Bu araştırmacılara göre göğüs ağrısı psikosomatik orjinlidir (2). Ancak istirahat ve egzersiz EKG'lerinde ST çökmeleri, dipiridamol testinde göğüs ağrılarının presipite olması, iskeminin metabolik sonuçlarının gösterilmesi, daha sonra yapılan çalışmalarda ventrikülogramların ve sol ventrikül basınçlarının iskeniyi gösterecek şekilde değiştiğinin tespit edilmesi bu açıklamanın bir kenara bırakılmasına neden olmuştur.

2. Arteryogramların Yanlış Yorumlanması: James 1970 yılında yayınlanan makalesinde, olguların büyük çoğunluğunda varolan aterosklerozun atlandığını öne sürmüştür (5). Bu ihtimal akla yakın gibi görülebilmektedir. Çünkü, var olan, ancak tespit edilemeyen koroner lezyon EKG değişikliğini ve metabolik değişiklikleri açıklayabilir. Ancak, daha sonraki yıllarda iyi röntgenografik kalitesi olan grafilerde de lezyonun görülmemesi, ayrıca postmortem incelemelerde koronerlerin normal bulunması bu düşünceden uzaklaşılmasına yol açmıştır. Diğer taraftan koroner ateroskleroz progressif bir olaydır. Bu gün arteriografide tespit edilemeyen bir lezyon, hastalığın karakteri nedeniyle ileriki yıllarda tespit edilebilir. Bütün bu bilgilerin ışığı altında Sendrom X tanısı konulurken, özellikle iyi röntgenografik kalitesi olmayan filmlerde dikkatli davranılması gerekmektedir.

3. Oksihemoglobinin Dissosiasyonunda Defekt: Eliot ve Bratt 1968 yılında yayınlanan bir çalışmasında göğüs ağrısı olan, normal koroner angiolu 15 kadından 14'ünde oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sağa kaydığı tespit etmişlerdir (6). Böyle bir defekt hemoglobinin oksijen affinitesini azaltmaktadır. Ancak bu teoride miyokard iskemisini tam açıklayamaz. Diğer taraftan, daha sonra yapılan çalışmalarda bu teoriyi destekleyecek sonuçlar alınamamıştır. Sonuç-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı

ta, öne sürülen bu hipotezde tabloyu açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

4. Koroner Arter Spazmı: Koroner arter spazmı önceleri bu grup hastalarda tabloyu açıklayabilecek bir mekanizma olarak öne sürülmüştür. Ancak temelde göğüs ağrısı ve koroner arter spazmı olanlar ayrı bir başlık altında toplanmaktadır. Cannon ve arkadaşları 1985 yılında yayınladığı çalışmalarında Sendrom X'li olgularda angiografik olarak normal görünen koronerlere ergonovin verilmesinden sonra spazm oluşmadığını göstermişlerdir (7). Ancak, ergonovin + pacing yapılan grupta anormal düşük koroner kan akımı cevabı alınmıştır. Bu çalışmaya daha sonra değinilecektir. Bugün Sendrom X tanımı içine koroner spazmın olmaması bir tanı kriteri olarak alınmıştır.

5. Miyokard Küçük Damarlarının Hastalığı: Yukarıda anlatılmaya çalışılan etyoloji ve mekanizmaların Sendrom X'li olgularda tabloyu açıklayamaması nedeniyle başka organik etyolojilere yönelinmiştir. Son zamanlarda 0,1-1 mm çapındaki koronerlerin hastalığı üzerinde durulmaktadır. Bu damarlar koroner sineangiografi tekniği ile gösterilemez. Bu düzeyde diffüz obstruktif lezyonlar regional iske mi oluşturabilirler ve major koroner dal tıkanıklığını taklit edebilirler. Küçük miyokard kitlesinin etkilenmesi ise hastalığın benign seyri ni açıklayabilir (2,5). Romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıklarında küçük damarlarda tutulum olabilir, ancak Sendrom X ile konnektif doku hastalıkları arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. Küçük damarların hastalığı Sendrom X tablosunu açıklayabilmesine karşın Shirey, Richardson ve Opherk'in miyokard biyopsisi çalışmalarında küçük damar hastalığı gösterilememiştir (8,9,10).

Opherk ve arkadaşlarının 18 Sendrom X'li hastada yaptığı miyokard biyopsisinin sonuçları şöyledir:

1. Miyokard hücrelerinde morfolojik anormallik yok.
 2. İnterstisyel fibrosis ve nonmuskuler hücre değişikliği yok.
 3. Mikrovasküler lezyon yok (10).
- (Bu çalışmada her hastada yaklaşık 10 arteriol, metaarteriol ve sayısız kapiller ve venül incelenmiştir.)

Elektronmikroskopide ise bazı değişiklikler tespit edilmiştir. Olguların 4'ü hariç hepsinde mitokondrial şişme vardır. Bu arada elektronmikroskopik incelemede de mikrovasküler değişiklik tespit edilememiştir. Ancak çalışmada teknik nedenlerle 40-200 mikron çapındaki damarlar hem EM, hemde ışık mikroskopu ile iyi incelenememiştir. Bu çalışmada varılan sonuçlardan biride şöyledir: Vasküler hasarın olmaması mikrovasküler sistemde koroner dilatasyon kapasitesinde azalma gibi bir anormalliğin olmayacağını göstermez (10).

6. Koroner Dilatasyon Kapasitesinde Bozukluklar: Bugün için Sendrom X'in açıklanmasında üzerinde en

çok durulan konu budur. Opherk ve arkadaşları 1981 yılında yayınladıkları çalışmalarında normal, Sendrom X ve koroner arter hastalıklı kişilerde istirahat kan akımlarını incelemişlerdir (10). Sonuçta gruplar arasında istirahat kan akımlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha sonra koroner vasodilatasyon yapan dipridamol verilmiş ve maksimum koroner kan akımları bulunmuştur. Dipridamolden sonra maksimum koroner kan akımı, Sendrom X'li hastalarda kontrollerin ancak %50'si kadar artmıştır. Bu çalışmada Sendrom X'li olgularda vasodilatasyon mekanizmasını bozan bir bozukluk tespit edilmiştir. Daha öncede belirtildiği gibi koroner rezervi %150 oranında azaltan bozukluk küçük damarlarda olabilir, ancak küçük damarlarda lezyon tespit edilmemiştir. Bütün bunlara rağmen vasküler hasarın gösterilmemiş olması, mikrovasküler sistemde anormalliğin olmadığını göstermez.

Greenberg ve arkadaşlarının çalışmasında da koroner kan akımında dipridamole artma cevabının Sendrom X'li grupta zayıfladığı gösterilmiştir (11).

Cannon ve arkadaşlarının, 1985 yılında yayınlanan çalışmasında ergonovinden sonra yapılan hızlı atrial pacing sonucu tipik göğüs ağrısı ortaya çıkmıştır. Bu arada büyük kardiyak vende akımın azaldığı, koroner rezistansın arttığı tespit edilmiştir. Sonuçta, Sendrom X'li olgularda ergonovin spazma daha öncede belirtildiği gibi yol açmamakta, ancak hızlı atrial pacing sonucu oluşması gereken koroner mikrosirkülasyondaki vasodilasyon cevabını bozmaktadır (7).

Bugün Sendrom X'in etyoloji ve patogenezinde özellikle üzerinde durulan mekanizma budur. Daha öncede belirtildiği gibi bu mekanizmanın esas dayanağı koroner mikrosirkülasyonun vasodilatasyon kapasitesinde azalmadır. Sonuçta, koroner rezervi azalmış bu kişilerde artmış oksijen ihtiyacı anginayı presipite etmektedir. Ancak, Kaski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalb hızında artma olmadanda angina ortaya çıkabilmektedir. Diğer taraftan sinüzal takikardi olsada ST değişikliği ve angina olmayabilmektedir (12). Kaski'ye göre bunun nedeni henüz tam ortaya konmamış dinamik mekanizmalar olabilir. Sonuçta, koroner vasodilatasyon kapasitesinde bozukluk mekanizması Sendrom X'i açıklayan ve deneysel bulgularla destelenen mekanizma olmakla birlikte, henüz açıklayamadığı noktalarda vardır.

SENDROM X'DE HEMODİNAMİ VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI

Sendrom X'de hemodinamik çalışmalar olayın etyolojisi açısından fikir sağlamak ve koroner arter hastalığı ile karşılaştırmasını yapabilmek için bir çok araştırmacı tarafından yapılmıştır. Burada amaç, iskemik epizodlar sırasında hemodinamik bozukluk, sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk olup olmadığını araştırmaktır.

Bu konuda Berger ve Gibbons 1981 yılında yayınladıkları çalışmalarında göğüs ağrısı olup, normal koroner angiolu hastalarda egzersiz sırasında sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğunu göstermişlerdir (13,14).

Cannon ve arkadaşları 1985 yılında yayınladıkları çalışmalarında angina pectorisi olup normal koroner arteriogramı olan olgularda,

— Sinüs ritmi ve hızlı pacing sırasında sol ventrikül diastol sonu basınçlarını (LVEDP)

— Ergonovinden sonra, sinüs ritmi ve hızlı pacing sırasında LVEDP'lerini

— Egzersizde ejeksiyon fraksiyonunu (EF) (radio-nüklit angiografi ile) incelemişlerdir (7).

Çalışma sonucunda, özellikle ergonovin ile vasodilasyon rezervi bozulan grupta (yani Sendrom X'li grupta) pacing sırasında LVEDP anlamlı olarak yükselmektedir. Bu durum Sendrom X'de diastolik fonksiyonları bozan bir iskemiyi göstermektedir. Çalışmada ayrıca, egzersiz sırasında Sendrom X'li grupta EF'nin normallere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Buna, Sendrom X'li olgularda sistolik fonksiyonlarında bozulduğunu göstermektedir (7).

Sendrom X'li olgularda yüksek doz dipiridamol infüzyonundan sonra ekokardiografik değerlendirme yapmışlardır (17). Bu çalışma ile dipiridamol ile göğüs ağrısı ortaya çıkarılmasına karşın sol ventrikül fonksiyonlarında bozukluk gösterilememiştir.

Sonuç olarak, Sendrom X'li olgularda aleyhte sonuçlar olmakla birlikte bir çok çalışma ile iske mi olduğu düşünülen dönemlerde sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu ortaya konmuştur. Bu durum, Sendrom X'de iskemiyi göğüs ağrısını ortaya çıkardığını göstermektedir.

TEDAVİ

Sendrom X'de belirgin, standart tedavi yaklaşımı ortaya konmamıştır. Ancak, hastalık miyokard iskemisi olarak alınırsa antianginal tedavi (nitrit, beta blokerler, kalsiyum antagonistleri) verilebilir. Ayrıca analjeziklerde denenebilir. Ancak, tedavinin sonuçlarını gösteren kontrollü çalışmalar yoktur ve tedaviler semptomları kontrol almada fazla etkili değildir.

SENDROM X'Lİ OLGULARIN

UZUN SÜRELİ TAKİBİ-PROGNOZ

Sendrom X'li miyokard iskemisi sonucunda oluştuğu düşünülme kile birlikte, yapılan çalışmalarda benign seyirli olduğu gösterilmiştir. Bemiller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Sendrom X'li olgularda 4 yıllık ortalama takip süresince ağrıda progresyon, infarkt veya ölüm görülmemiştir. Ortalama 4,5 yıl sonra olguların bir kısmı koroner angio ile yeniden değerlendirilmiş ve koronerler normal bulunmuştur. Ayrıca bu grupta hemodinamik progresyonda tespit edilememiştir (16). Ockene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Sendrom X'li olguların benign bir seyir gösterdiği tespit edilmiştir (3).

KAYNAKLAR

1. Blumgart HL, Schlesinger MJ, Davis D: Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris, coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathologic findings. *Amer Heart J* 19:1, 1940.
2. Kemp Hg, Vokonas PS, Cohn PF: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: Report of six year experience. *Am J Med* 54:735, 1973.
3. Ockene IS, Manilyn JS, Joseph SA: Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 303:1249, 1980.
4. Marchandise B, Broussas MG, Chaitman BR: Angiographic evaluation of the natural history of normal coronary arteries and mild coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 41:216, 1978.
5. James TN: Pathology of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 20:679, 1967.
6. Eliot RS, Bratt GT: Paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 21:984, 1968.
7. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71:218, 1985.
8. Shirey EK: Correlative pathologic study of the coronary microcirculation with coronary arteriography. *Circulation* 37 (SupplVI): 179, 1968.
9. Richardson P, Livesly B, Oram S: Angina pectoris with normal coronary arteries. Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* ii: 677, 1974.
10. Opherk D, Zebe H, Weihe E: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63:817, 1981.
11. Greenberg MA, Grose RM, Strain JE: Decreased coronary dilatory response in Syndrome X (Abstract) *Circulation* 70 (Suppl 2): 21, 1984.
12. Kaski JC, Créa F, Nihoyannapoulos P: Transient myocardial ischemia during daily life in patients with Syndrome X. *Am J Cardiol* 58: 1242, 1986.
13. Berger HJ, Sands MJ, Davies RA: Exercise left ventricular performance in patients with chest pain, ischemic appearing exercise electrocardiograms, and angiographically normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 94:186, 1981.

14. Gibbons RJ, Lee KX, Cobb FR: Ejection fraction response to exercise in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *Circulation* 64:952, 1981.
15. Levy RD, Shapiro LM, Wright C: Syndrome X: The haemodynamic significance of ST segment depression. *Br Heart J* 56:353, 1986.
16. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK: Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation* 47:36, 1973.
17. Picano E, Lattanzi F, Masint M: Usefulness of a high dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of Syndrome X. *Am J Cardiol* 60:5-8, 1987.