

Sendrom X'li Olgularda Aterosklerotik Risk Faktörleri ve Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı İle İlişkisi

ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS AND THEIR RELATIONSHIP WITH LEFT VENTRICULAR END-DIASTOLIC PRESSURE IN PATIENTS WITH SYNDROME X

Ender ÖRNEK*, Morteza SHARİFİ**, Olcay SAĞKAN***, Kâzım KORKMAZ**, Osman YEŞİLDAĞ****

* Uz.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
** Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
*** Prof.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
**** Doç.Dr.Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, SAMSUN

ÖZET

Çalışmamızda sendrom X'in uzun dönemdeki prognozunun tayini açısından aterosklerotik risk faktörlerinin önemini ve bu risk faktörlerinin başlangıçtaki hemodinamik parametrelerle ilişkisi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya alınan 20'si kadın 17'si erkek toplam 37 sendrom X'li hasta sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) değerlerine ve kontrast madde enjeksiyonu sonucu oluşan LVEDP farkına göre iki şekilde gruplandırıldılar. LVEDP > 10 mmHg olan grup I'de, LVEDP < 110 mmHg olan grup II'ye göre aterosklerotik risk faktörü sıklığı daha fazla iken (grup I ve grup II'de sırasıyla üç ve daha fazla risk faktörü taşıyanlar %56 ve %22, hiperkolesterolemi %43 ve %33, sigara %56 ve %28, hipertansiyon %43 ve %39), kontrast enjeksiyonuyla oluşan LVEDP farkına göre oluşturulan gruplar arasında (grup A, grup B) risk faktörü sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak LVEDP'i yüksek olan sendrom X'li hastaların ateroskleroz yönünden daha riskli olduğu, bu yüzden daha yakın izlenerek gerekli görüldüğünde koroner anjiyografilerinin tekrarlanması yararlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Sendrom X, Aterosklerotik risk faktörleri, Diyastolik anormallikler

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:53-56

SUMMARY

The aim of this study was to examine the importance of the atherosclerotic risk factors for determining the long-term prognosis of syndrome X and the relationship of initial hemodynamic parameters with these risk factors.

Thirty-seven patients (20 female, 17 male) with syndrome X were studied. They were classified in two ways according to their left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) measurements (group I: LVEDP > 10 mmHg, group II: LVEDP < 10 mmHg) and according to the LVEDP differences which were caused by the injection of contrast material (group A and group B).

The prevalence of atherosclerotic risk factors was greater in group I than in group II (group I v.s. group II hypercholesterolemi 43% v.s. 33%, smoking 56% v.s. 28%, hypertension 43% v.s. 39%, having three or more risk factors 56% v.s. 22%).

There was no difference in the prevalence of risk factors between group A and group B.

In conclusion, because the patients with syndrome X who have increased LVEDP tend to have more atherosclerotic risk factors, they should be followed cautiously in regard to coronary heart disease and coronary angiography should be repeated when it is believed to be necessary.

Key Words: Syndrome X, Atherosclerotic risk factors, Diastolic abnormalities

T Klin J Cardiol 1995, 8:53-56

Göğüs ağrısı olan ve epikardiyal koroner arterleri normal bulunan hastalar sendrom X olarak tanımlanır

Geliş Tarihi: 26.9.1994

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Olcay SAĞKAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD, 55139, SAMSUN

// **Ulusal Invazif Kardiyoloji Kongresi izmir, 1994'de sunulmuştur.**

T Klin J Cardiol 1995, 8

(1). Sendrom X'te uzun dönemde mortalite yönünden iyi bir prognoz söz konusudur (2). Ancak hastaların önemli bir kısmında göğüs ağrısı devam eder ve bu hastalar fonksiyonel olarak kısıtlı kalırlar (3-7). Birçok çalışma sendrom X'li hastalarda koroner arter hastalığı gelişmesinin seyrek olduğunu bildirmişse de (8,9) bunun aksini ortaya koyan yayınlar da bulunmaktadır (10). Son çalışmalarda bu hastaların bir kısmında zaman içerisinde sol ventrikül fonksiyonunun bozulduğu belirtilmektedir (11-14).

Çalışmamızda, sendrom X'in uzun dönemdeki prognozunun tayini açısından aterosklerotik risk faktörlerinin önemini ve bu risk faktörlerin başlangıçtaki hemodinamik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

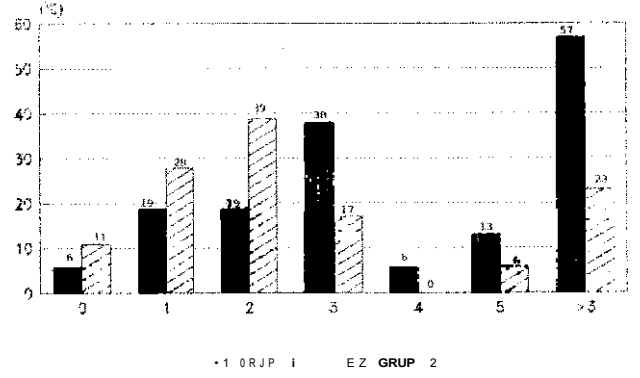
MATERYEL VE METOD

Kliniğimizde tipik angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografileri yapılan 20'si kadın, 17'si erkek toplam 37 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 30-89 arasında olup ortalama 50.3 ± 1.7 idi. Çalışmaya alınma kriterleri olarak tipik angina pectoris, normal istirahat EKG'si, normal koroner anjiyografi, egzersiz EKG'sinde (37 hasta) ve talyum-201 myokard perfüzyon sintigrafisinde (21 hasta) iskemi bulguları olmasına, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak lezyonlarının olmamasına dikkat edildi. Risk faktörü olarak aşağıda belirtilen kriterler alındı: Hipertansiyon: kan basıncı $>140/90$ mmHg, hiperkolesterolemi: total kolesterol >200 mg/dl, sigara: 10 adet/gün'den çok içim, obezite: beden kitle indeksi >30 kg/m², diyabet: iki ayrı ölçümde (15,16) açlık kan şekeri >140 mg/dl, genetik: ebeveynlerinde 55 yaş öncesi MI nedeniyle ölüm. Hastalar ilk olarak anjiyografi öncesi sol ventrikül diyastol sonu basınç (LVEDP) değerlerine göre grup I ve grup II olarak ikiye ayrıldılar. Grup I'de LVEDP > 10 mmHg (n:19), grup II'de LVEDP < 10 mmHg (n:18) idi. İkinci olarak anjiyografi öncesi ve sonrası LVEDP farkına göre grup A ve grup B olarak ikiye ayrıldılar (17,18). Grup A: LVEDP farkı > 5 mmHg (n:14), grup B: LVEDP farkı < 5 mmHg (n:23) idi. Tüm hastalarda aterosklerotik risk faktörleri araştırıldı. Aterosklerotik risk faktörleri sıklığı açısından gruplar arası farklılıklar Fischer'in χ^2 testi ile hesaplandı.

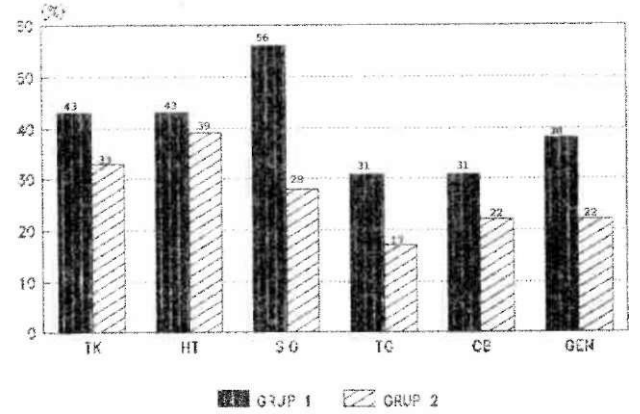
BULGULAR

Hastalar yaş dağılımı açısından incelendiğinde en fazla 40-50 yaş grubunda kümelenme olduğu saptandı (%45). Sendromu X'li olgulardaki risk faktörleri sıklığı ve olguların taşıdıkları risk faktörü sayısı açısından incelendiğinde en sık rastlanan risk faktörü hiperkolesterolemi (%55) idi. Diğer risk faktörleri sıklık sırasına göre hipertiglisidemi %41, sigara %35, obezite %24, diyabet %6 olarak belirlendi ve hiç risk faktörü olmayan hastalar vakaların %11'ini 2 ve üzerinde risk faktörü taşıyanlar %70'ini 3 ve üzeri risk faktörü olanlar %32'sini oluşturmaktaydı.

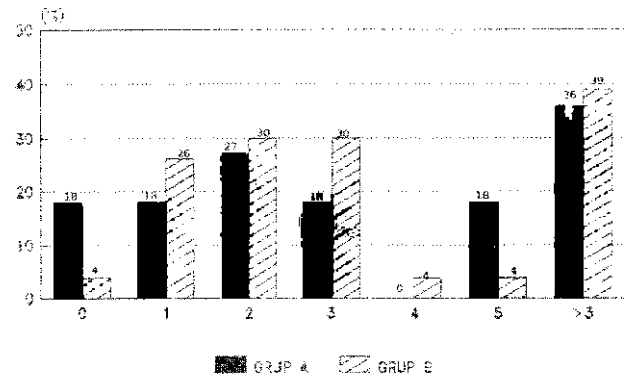
LVEDP ortalamaları grup I'de 12 ± 0.9 mmHg, grup II'de 4.4 ± 0.5 mmHg idi ($p < 0.05$). Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (50.5 ± 2 ve 49.3 ± 2.7). Grup I ve II'deki risk faktörleri sıklığı ve sahip olunan risk faktörü sayısı dağılımları Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir. Gruplar arası farklılığı istatistiksel olarak değerlendirebilmek için örneklem büyüklüğü yetersiz kalmasına rağmen grup I'deki tüm risk faktörlerine daha sık rastlandığı, 3 ve daha fazla risk faktörü taşıyanların oranının grup I'de %56 iken, grup II'de %22 olduğu dikkat çekmektedir.



Şekil 1. Grup I ve grup II'de toplam risk faktörü sayısına göre dağılımı.



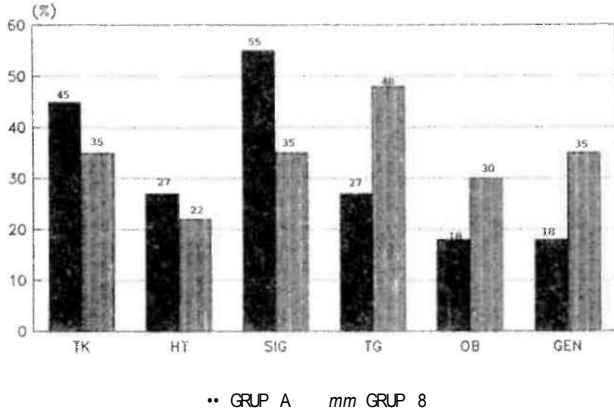
Şekil 2. Grup I ve grup II'de risk faktörleri sıklığı



Şekil 3. Grup A ve grup B'de risk faktörü sayısına göre dağılımı.

Anjiyografi öncesi ve sonrası LVEDP farkı grup A'da 7.1 ± 0.6 iken grup B'de $0.9 - 0.3$ idi ($p < 0.05$). Grup A ve B'deki risk faktörleri sıklığına ve taşıyan risk faktörü sayısı dağılımına bakıldığında (Şekil 3,4) belirgin bir fark olmadığı gözlenmektedir.

Başlangıçta LVEDP'yi yüksek bulunan hastalarda anjiyografi sonrası oluşan LVEDP farkının daha fazla olduğu Tablo 1'de görülmektedir.



Şekil 4. Grup A ve grup B'de risk faktörleri sıklığı

Tablo 1. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının kateterizasyon ile oluşan diyastol sonu basınç farkı ile ilişkisi.

Grup I: LVEDP > 10mmHg	%69	%30
Grup II: LVEDP < 10 mmHg	%33	%66
n:37	Grup A:	Grup A:
	LVEDP d>5mmHg	LVEDP d>5mmHg

TARTIŞMA

İlk kez 20 yıl önce Kemp göğüs ağrısı olan ve epikardiyal koroner arterleri normal bulunan hastalara dikkat çekti ve bu hasta grubunu sendrom X olarak tanımladı (19). Göğüs ağrısı nedeniyle anjiyografi yapılanların %10-30 kadarında koroner arterlerin normal bulunması sendrom X'e olan ilgiyi giderek artırdı (20). Araştırmacıların sendrom X tanısı koymadaki gerekliliği konusunda birbirlerinden ayrıldıkları tanı kriterleri arasında göğüs ağrısının karakteri, egzersiz EKG ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi bulgularının varlığı, çalışmada kullanılan hemodinamik stres ve bu stresin değerlendirilmesinde kullanılan metodoloji (pacing, dipridamol, ergonovin, laktat düzeyi, PET, TI-201 sintigrafisi, termodilüsyon vb), diyabetik, hipertansif, sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların dışlanması yer almaktadır (21). Sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısının nedeninin küçük koroner damarlarda muhtemel bir vazospazm olduğu öne sürülmüştür (22,23). Sendrom X tanısı için koroner spazmın dışlanması gerektiği konusu tartışmalıdır. Çünkü spazm anjiyografide saptanmayan küçük damarlarda olabilir (24). Ayrıca spazm kardiyak iskeminin çok ender rastlanan bir nedenidir (25). Biz hastalarımıza bu nedenle spazmı ortaya koymak amacıyla ergonovin testi uygulamadık. Tveddei ve ark. (28). da çalışmalarında koroner spazmı ekarte etmek için ergonovin testi uygulamamışlardır. Bu nedenle bir grup hastamızın bu sınıfa girebileceğini kabul et-

mek gerekiyor. Ayrıca yaptığımız efor testlerinin hiçbirinde spazmı düşündüren ST elevasyonuna rastlamadık. Bizim belirlediğimiz tanı kriterleri, üzerinde en çok birleşilen ve çalışmalarda en çok kullanılanlar arasından seçilmiştir (27). Anjiyografi ve kontrast enjeksiyonu işleminin kendisi hemodinamik bir stres modeli olarak kullanılmıştır.

Sendromu X'teki göğüs ağrısının spesifik bir nedeni ortaya konamamıştır. Çünkü bu hastalarda miyokardiyal kan akım rezervi normal ya da anormal, iskemi bulguları var ya da yok, sol ventrikül fonksiyonları normal ya da bozuk bulunabilmektedir. Öne sürülen çeşitli patofizyolojik hastalık antiteleri arasında koroner mikrovasküler disfonksiyon (bir grup hastada iskemi nedeni henüz iyi tanımlanmamış bir kardiyomyopati süreci, viseral ağrı algılama bozukluğu, vasküler ve nonvasküler düz kas tonusunda difüz bozukluk (endotelial, nöral, hormonal kaynaklı), artmış sempatik uyarı, insülin direncinde artma, oksihemoglobin disosiyasyon defekti yer almaktadır (21,27,28).

Birçok çalışma sendrom X'te sol ventrikül fonksiyonunun egzersiz sırasında azaldığını ve zaman içerisinde değişen oranlarda bozulduğunu ortaya koymuştur. Bu hastalarda küçük damar hastalığının kardiyomyopatinin bir sonucu mu olduğu yoksa vasküler anormalliğe sekonder kardiyomyopatinin mi geliştiği bilinmemektedir (11-14). Anormal vazodilatör rezervi olan hastalar istirahatte bozuk sol ventrikül diyastolik doluşu sergilerler. Bu durum koroner arter hastalığı ve normal sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda sıklıkla gözlenir ve düşük dereceli bir iskemiye ya da azalmış koroner akımı temsil edebilir. Anjiyografi ve miyokard biyopsisi ile gösterilmesi mümkün olmayan orta büyüklükteki (40-150 mikron çaplı) damarlarda ateroskleroza sendrom X'teki iskemi ve anjinalardan sorumlu olabilir (29,30). Bizim çalışmamızda da hastaların bir kısmında istirahatte sol ventrikül diyastolik doluşunun bozulduğu (grup I) ve bu gruptaki diyastolik disfonksiyonun anjiyografi ile daha da arttığı ortaya konmuştur. Bu grupta, diyastolik fonksiyonu normal bulunan gruba (grup II) göre aterosklerotik risk faktörlerine daha sık rastlanmış olması bu hastaların ateroskleroza daha eğilimli olabileceğini ve belki de orta çaplı koroner arterlerde aterosklerozun yerleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak aterosklerotik risk faktörleri olan tüm sendrom X'li hastaların yıllar içerisinde izlenmesi gerekmele birlikte bilhassa sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek bulunan grubun daha yakından ve dikkatli takibi önem taşımaktadır. Çünkü bu hastalar hem iskemiye hem de kardiyomyopati gelişimine daha yatkın olabilir. Bu hastaların klinik takiplerinin daha yakından sürdürülmesinin ve gerektiğinde koroner anjiyografilerinin tekrarının uygun olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Anon. Syndrome X. *Lancet* 1987; 11:1247-48.
2. Proudfit WL, Bruschi AV, Sones PM. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10 year follow-up of 512 patients. *Circulation* 1980; 62:712-7.
3. Isner JM, Salem DN, Banas JS, Levine HJ. Long-term clinical course of patients with normal coronary arteriography: Follow-up study of 121 patients with normal or nearly-normal coronary arteriograms. *Am Heart J* 1981; 102:645-53.
4. Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, De Sanctis RW, flutter AM. Chest pain with angiographically in significant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980; 68:813-7.
5. Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, Weiner BH, Dalen JF. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteries a follow-up study of functional status. *N Engl J Med* 1980;303:1249-52.
6. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. *Am J Med* 1973; 54:735-42.
7. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK. Long term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1973; 47:36-43.
8. Papaniglaou MN, Califf RM, Hlatky MA et al. Prognostic implication of angiographically normal and in significant narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; 58:1181-87.
9. Bay U, Sowton E. Clinical features and follow-up of patients with angina and normal coronary arteries. *Lancet* 1976; 2:334-7.
10. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Syndrome X and coronary artery disease. *Coronary Artery Disease* 1993; 4:555-63.
11. Romeo F, Rosano GMC, Mortuscelli E, Lombardo L, Valente A. Long-term follow-up of patients initially diagnosed with syndrome-X. *Am J Cardiol* 1993; 71:669-73.
12. Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey I, Schwarz F, Kubler W. Four year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989; 80:1610-16.
13. Geltman EM, Henes G, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:586-95.
14. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 71:218-26.
15. National diabetes data group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1977; 63:843. A description of the unified classification system and methods and criteria diagnosis of diabetes mellitus.
16. Harrison's principles of internal medicine, 12th ed. McGraw Hill, Inc 1991; 1739.
17. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61:1338-43.
18. Cannon RO et al. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1359-66.
19. Kemp HG, Elliot WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary angiography. *Trans Assoc Am Phys* 1967; 80:59.
20. Dart AN, Alban Davies H, Dalai J et al. "Angina" and normal coronary arteriograms: a follow-up study. *Eur Heart J* 1980; 1:97.
21. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85:883-92.
22. Kawakami K, Shimoda T, Nakayama K et al. Angina pectoris due to possible vasospasm of small coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991; 14:775.
23. Cannon RO, Lean MB, Watson RM et al. Chest pain and "normal" coronary arteries: role of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61:43.
24. Montorsi P, Fobbiochi F, Waldi A et al. Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 1991; 17:1968.
25. Boden WE, Bough EW, Korr KS et al. Exercise induced coronary spasm with ST segment depression and normal coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1981; 48:193-7.
26. Tweddel CA, Martin W, Hutton M. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992; 68:48.
27. Yeşildağ O, Bernay İ, Örnek E, Şahin M, Sağkan O. Sendrom X'li hastalarda talyum sintigrafisi bulguları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1994; 22:150-5.
28. Maşeri A, Crea P, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:499-506.
29. Opherk D, Zebe H, Waihe E et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63:817-25.
30. Richardson PJ, Livesiey B, Oram S, Olsen EG, Armstrong P. Anginal pectoris with normal coronary arteries. Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* 1974; 677-80.