

Kardiyak Sendrom X'li Hastalarda İstirahat ve Egzersiz Sonrasında Plazma Endotelin-1 Düzeyleri

Dr. Enes KOÇAK*, Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Dr. Mustafa YAZICI, Dr. Sabri DEMİRCAN***, Dr. Asuman BİRİNCİ**, Prof. Dr. Olcay SAĞKAN, Dr. Bahattin BALCI, Doç. Dr. Mahmut ŞAHİN, Doç. Dr. Özcan YIMAZ

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve **Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Samsun, *Kütahya SSK Hastanesi

ÖZET

Kardiyak Sendrom X'li Hastalarda İstirahat ve Egzersiz Sonrasında Plazma Endotelin-1 Düzeyleri

Amaç: Çalışmamızda kardiyak sendrom X'li hastalardaki istirahat ve egzersiz sonrası plazma endotelin-1 düzeylerini belirleyerek sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmada, 30 kardiyak sendrom X'li (grup A) hastada istirahat ve maksimal egzersiz sonrasında plazma endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonları ölçüldü ve aynı yaş grubundaki 14 sağlıklı kontrol grubu ile (grup B) karşılaştırıldı. ET-1 düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi kullanıldı. Tüm hasta ve kontrol grubunun yapılan koroner anjiyografileri normal olarak saptandı. Kardiyak sendrom X'li hastaların hepsinde Bruce protokolu ile yapılan maksimal treadmill egzersiz testi iskemi açısından pozitif. Kontrol grubunun efor testleri normaldi.

Bulgular: Kardiyak sendrom X'li hastalarda hem istirahatte hem de egzersiz sonrasındaki plazma ET-1 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu. (sırasıyla; 2.52 ± 1.6 pg/ml karşı 1.38 ± 1.8 pg/ml, $p < 0.001$, 3.68 ± 1.1 pg/ml - 1.37 ± 0.2 pg/ml, $p < 0.001$) Kardiyak sendrom X'li hastalardaki istirahat ve pik egzersiz sonrası ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında pik egzersiz sonrası değerler anlamlı olarak yüksek bulundu. (3.68 ± 1.1 pg/ml karşı 2.52 ± 1.6 pg/ml, $p < 0.001$) Kontrol grubundaki istirahat ve pik egzersiz sonrası ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0.17$).

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre, kardiyak sendrom X'in patogenezinde plazma ET-1 artışının önemli bir rolü olduğu düşünülebilir. Bu hastalarda efor testi sırasında oluşan EKG değişiklikleri ve efor anginası, mevcut yüksek plazma ET-1 düzeyinin efor sırasında daha da yükselmesinden kaynaklanıyor olabilir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 671-674*

Anahtar kelimeler: Endotelin-1, kardiyak sendrom X, mikrovasküler disfonksiyon, istirahat, egzersiz.

Anginası olan ve anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterleri normal olan hastalar ilk kez 1967'de Kemp ve ark.⁽¹⁾ tarafından rapor edilmiştir. Kemp 1973 yılında yazdığı bir editöryal değerlendirmede bu hastalıktaki göğüs ağrısının belirsizliğini vurgulamak amacıyla 'Sendrom X' terimini kullanmıştır⁽²⁾. Kardiyak sendrom X, o zamandan beri ilgi çekmiş olup patogenezinin ortaya koymak amacıyla birçok klinik çalışma yapılmıştır⁽³⁻¹⁰⁾.

Sendrom X'li hastalarda mikrovasküler düzeyde vazodilatasyondaki bozulmanın, miyokard iskemisi ve angina patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir^(6,8). Mikrovasküler düzeydeki bu bozukluk, primer endotel hücre disfonksiyonu sonucu meydana gelebileceği gibi koroner anjiyogramda görülmeyen mikroskopik anatomik lezyonlar sonucu da olabilir⁽⁹⁾. Mikrovasküler anginalı hastalarda bozulmuş endotelden salınan endotelin-1'in (ET-1) hastalık patofizyolojisinde aktif rol oynayacağı düşünülmektedir⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

Çalışmamızda, kardiyak sendrom X'li hastalarda oluşan efor anginasının ve elektrokardiyografik (EKG) iskemik değişikliklerin patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı düşüncesiyle istirahat ve efor esnasında plazma ET-1 düzeylerini ölçtük ve sağlıklı bireylerle karşılaştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Hasta seçimi: Çalışmaya kardiyoloji kliniğine göğüs ağrısı ile başvuran, efor testi iskemi açısından pozitif olan ve koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterleri normal olarak saptanarak kardiyak sendrom X tanısı konan 30 hasta (14 erkek, 16 kadın, yaş ortalaması 48 ± 3) alındı (Grup A). Kontrol grubu olarak koroner anjiyografisi normal olan 14 sağlıklı kişi (6 erkek, 8 kadın; yaş ortalaması 47 ± 4) alındı (Grup B). Her iki grupta bazal istirahat EKG'leri, sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın normal si-

Alındığı tarih: 4 Temmuz 2002, revizyon 24 Eylül 2002
Yazışma adresi: Dr. Mustafa Yazıcı, Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 51139 Samsun
Tlf: (0362) 511 2901 - (0536) 349 8465
E-posta: drmeyaz@hotmail.com
Bu çalışma 11-14 Ekim 2000'de Belek - Antalya'da yapılan XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

nırlarda idi. Hastaların hiçbirinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetersizliği ve daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü hikayesi yoktu. Hastaların 4'ü (3 erkek, 1 kadın) sigara içiyordu ve 5 tanesinin (3 kadın, 2 erkek) total kolesterolü 200 mg/dl'nin üzerindeydi. Ayrıca hastalarda, ekokardiyografi ile gösterilen kardiyomiopati, sol ventrikül hipertrofisi, valvüler veya konjenital kalp hastalığı yoktu. Kontrol grubunun 3'ü (hepsi erkek) sigara içiyordu ve 4 tanesinin (2 kadın, 2 erkek) total kolesterolü 200 mg/dl'nin üzerindeydi. Hasta ve kontrol grubu arasında bazal klinik özellikleri, risk faktörleri, cinsiyet ve kan basınçları açısından farklılık yoktu (Tablo 1).

Efor testi: Hastaların hepsine Bruce protokolüne göre semptom sınırlı efor testi yapıldı. Tüm hastalarda egzersiz süresince başlayan göğüs ağrısı ve J noktasından 80 msn sonra 0.2 mV'dan fazla horizontal veya down-sloping ST segment depresyonu ile tanımlanan pozitif iskemi bulguları saptandı. Yine kontrol grubunda yapılan efor testi iske mi açısından negatifti.

Koroner anjiyografi: Hastalara sağ femoral yaklaşımla Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılımlar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü.

Örneklerin toplanması: Kan örnekleri istirahat ve maksimal efor testi sonrası yüzeysel bir venden alındı. Alınan 5 ml kan ethylenediaminetetraaceticacid (EDTA) içeren tüplere konarak en kısa zamanda 20°C'de 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Kan örneklerinin serumları ayrılarak polypropylene tüplere kondu ve çalışma gününe kadar -70 °C'de saklandı.

ET-1 ölçümü: ET-1 ölçümü için human ET-1 Immunoassay (Parameter®) kiti kullanıldı. Ekstraksiyon prosedürü uygulanan kan örnekleri azot gazı yardımıyla uçurularak elde edilen tortular örnekleme dilüenti ile dilüe edilip karıştırıldı. Sonuçlar, üzerinde firmanın kitindeki standartlar ve kontrolün örneklerle okunmasıyla pg/ml olarak elde edildi.

İstatistiksel Analiz: İstatistik analizi Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Mann-Whitney testi ile yapıldı. $p < 0.05$ bulunan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup A ve B arasında hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, glukoz, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Tablo I'de her iki grubun genel özellikleri görülmektedir.

İstirahatteki plazma ET-1 düzeyleri kardiyak sendrom X'li hastalarda, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu (2.52 ± 1.6 pg/ml karşın 1.38 ± 1.8 pg/ml, $p < 0.01$) (Şekil 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri

	Grup A	Grup B	p
Hasta sayısı	30	14	AD
Yaş	48±3	47±4	AD
Kadın	16	8	AD
Erkek	14	6	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130±10	125±8	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83±4	80±8	AD
Total kolesterol (mg/dl)	178±14	180±5	AD
Trigliserid (mg/dl)	160±7	158±42	AD
Glukoz (mg/dl)	75±8	84±4	AD

Kontrol grubu ve kardiyak sendrom X'li hastalarda pik egzersiz sonrası saptanan ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, kardiyak sendrom X'li hastalarda ET-1 düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptandı. (3.68 ± 1.1 pg/ml karşın 1.37 ± 0.2 pg/ml, $p < 0.001$) (Şekil-1).

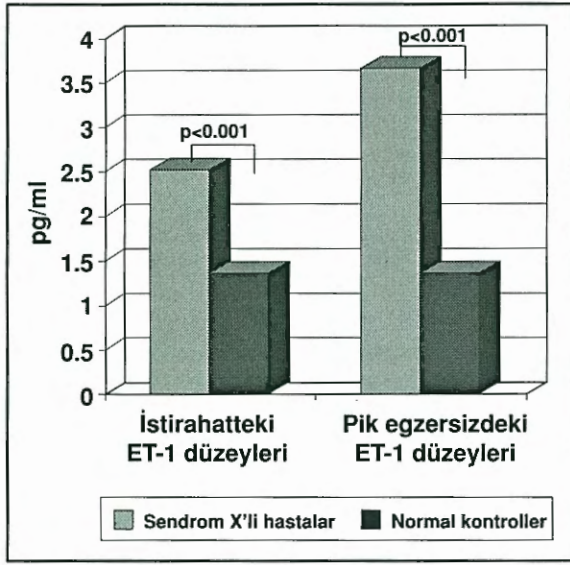
Kardiyak sendrom X'li hastalardaki istirahat ve pik egzersiz sonrası plazma ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında pik egzersiz sonrasında plazma ET-1 değerlerinde anlamlı olarak yükselme tespit edilirken, (2.52 ± 1.6 pg/ml karşın 3.68 ± 1.1 pg/ml, $p < 0.001$) kontrol grubunda istirahat ve pik egzersizdeki plazma ET-1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (1.38 ± 1.8 pg/ml karşın 1.37 ± 0.2 pg/ml, $p = 0.17$) (Şekil-1).

TARTIŞMA

Sendrom X'li hastalardaki göğüs ağrısının nedeni olarak, vazomotor bozukluklar, oksijen-hemoglobin uygunsuzluğu, mikrovasküler hastalık ve endotel disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (5-7). Bu etyolojik mekanizmalar içinde en çok kabul gören vazodilatör rezerv anormalliğidir (7,18,19).

Endotele bağımlı vazodilatasyonda bozulma primer endotel hücre disfonksiyonu sonucu oluşabileceği gibi koroner anjiyogramda görülemeyen mikroskopik aterosklerotik lezyonlar da sorumlu olabilir. Vazodilatör anormalliğin tam nedeni bilinmemekle birlikte, bu olaydan vasküler tonus artışının sorumlu olduğu hipotezi öne sürülmektedir (6).

Endotel, dolaşan kan ile vasküler düz kas arasında stratejik anatomik bir pozisyonda uzanmaktadır. Bu



Şekil 1. İki grup arasında istirahat ve pik egzersiz sonrası plazma ET-1 düzeylerinin grafik olarak karşılaştırılması.

endotel disfonksiyonun vasküler regülasyonda değişmeye önemli derecede katkıda bulunduğu düşüncesini destekler (20). Endotel disfonksiyonun nedenleri arasında östrojen eksikliği, (21) metabolik anormallikler (20) ve anjiyografik olarak tespit edilemeyen koroner ateromlar (9) gibi çok faktörlü nedenler sayılabilir. Endotelinin aracı olduğu koroner vazokonstriksiyon insan koroner arterlerinde endotel reseptörlerinin farklı dağılımı nedeniyle özellikle mikrovasküler seviyede görülmektedir (22,23). Bu biyolojik aktiviteler endotelin'in mikrovasküler anginada önemli bir patofizyolojik medyator olabildiği hipoteziyle ilişkilidir. Endotelinin vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve sentezini arttırabildiği ve bu etkilerinin spesifik endotelin reseptör antagonistleriyle değiştirilebildiği in-vivo ve in-vitro çalışmalarda gösterilmiştir (24). Bu olay, endotelinin vazomotor disfonksiyonda olduğu gibi aterogeneizde de önemli rol oynayabileceğini göstermektedir.

ET-1 değişik organların endotel hücrelerinden üretilir ve egzozitoz yoluyla dolaşıma katılır. ET-1 sistemik olmaktan çok lokal parakrin otokrin olarak etkisini gösterir. Mikrovasküler anginalı hastalarda bozulmuş endotelden salınan ET-1'in hastalık patofizyolojisinde aktif rol oynayacağı düşünülmektedir. ET-1'in mikrovasküler anjinaya yol açma mekanizması halen tartışmalıdır. Ancak koroner sirkülasyona bilinen etkileri değişik olasılıkları akla getirmektedir (25).

Kardiyak sendrom X'li hastalarda yapılan birçok çalışmada (16,17) istirahat ve egzersiz sonrasındaki endotelin-1 düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuş olmakla birlikte anlamlı sonuçların çıkmadığı çalışmalar da (14,15) vardır. Çalışmamızda, kardiyak sendrom X'li hastalarda istirahat ve egzersiz sonrasındaki ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında, egzersiz sonrası plazma ET-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın, sağlıklı kişilerde istirahat ve egzersiz sonrası plazma ET-1 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu kardiyak sendrom X'li hastalardaki göğüs ağrısının bozulmuş endotelden salınan ET-1'in yol açtığı mikrovasküler vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıktığının bir göstergesidir.

Sonuç olarak, kardiyak sendrom X'li hastalarda efor testi esnasında oluşan iskemik açıdan pozitif EKG değişiklikleri ve efor anginasının, yüksek istirahat plazma ET-1 düzeyinin efor esnasında daha da yükselmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Mikrovasküler angina patogenezinde ET-1'in epikardiyal koroner arterleri etkilemeksizin mikrovasküler seviyede spazma neden olarak iskemi oluşturduğu düşünülebilir. Çalışmamız ve benzeri birçok çalışmayla gösterilen ET-1 ve mikrovasküler angina ilişkisinin miyokard perfüzyon incelemeleriyle daha da desteklenmesi ve spesifik endotelin reseptör antagonistlerinin kardiyak sendrom X'li hastaların tedavisindeki yerinin ortaya konması için başka klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Elliot WC, Gorlin R: The angina syndrome with normal coronary arteriography. Trans Assos Am Phys 1967;80:59-70
2. Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriogram: Reports of six year experience. Am J Med 1973;54:735-42
3. Likoff W, Segal BL, Kasparion H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. N Eng J Med 1967;276:1063-6
4. Dart AN, Alban DH, Dalat J, et al: Angina and normal coronary arteriograms: a follow-up study. Eur Heart J 1980;1:97
5. Kawakami K, Shimada T, Nakayama K, et al: Angina pectoris, due to possible vasospasm of small coronary arteries. Clin Cardiol 1991;14:775

6. **Montorsi P, Fabbiochi F, Loaldi A, et al:** Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 1991;17:1968
7. **Opherk DZ, Weihe E:** Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes in the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. (syndrome X) *Circulation* 1981;63:279
8. **Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T:** Mechanism of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499
9. **Masseri M, Yaram R, Gotsman MS, Hasin Y:** Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72
10. **Yeşildağ O, Yazıcı M, Yılmaz Ö, Uçar R, Sağkan O:** The effect of aminophylline infusion on the exercise capacity in patients with syndrome X. *Acta Cardiol* 1999;54:335-7
11. **Larkin SW, Clarke JC, Keogh BE, et al:** Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 1989;64:956
12. **Motz W, Wogi M, Rabenau O, Scheler S, Luckoff A, Strauer BE:** Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;6:996-1003
13. **Michelakakis NA, Petropoulou EN, Lazoros CA, et al:** Comparison of endothelin-1 levels at rest and during exercise between patients with cardiac syndrome X and healthy people. *Acta Cardiol* 1998;1:3-6
14. **Kaski JC, Elliot PM, Salamone O, et al:** Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995;74:620-4
15. **Hoffman E, Assennato AP, Donateli M, et al:** Plasma endothelin-1 levels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am Heart J* 1998;135:684-8
16. **Cox ID, Botker HE, Bagger JP, et al:** Elevated endothelin-1 concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455-460
17. **Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, Gioffre A, Ferri C:** Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000;102:2359-64
18. **Collins P:** Coronary flow reserve. *Br Heart J* 1993;69:279
19. **Zeiber AM, Henes G, Sennett M, Sobel BE, Bergmann SR:** Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:586-95
20. **Bertolett BD, Pepin C:** The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome X. *Current Opinion Cardiol* 1991;6:496-502
21. **Morise AP, Dalal JN, Duval RD:** Frequency of oral oestrogen replacement therapy in women with normal and abnormal exercise electrocardiograms and normal coronary arteries by angiogram. *Am J Cardiol* 1993;72:1197-9
22. **Smith TP, Zhang L, Gugino SF, Russell JA, Canty JM:** Differential effect of endothelin on coronary conduit and resistance arteries. *Circulation* 1995;92:1-320
23. **Dashwood MR, Timm M, Kaski JC:** Regional variations in ET-A/ET-B binding sites in human coronary vasculature. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:351-4
24. **Douglas SA, Vickery CI, Loudon C, Ohlstein EH:** Selective Eta receptor antagonism with BQ-123 is insufficient to inhibit angioplasty induced neointima formation in the rat. *Cardiovasc Res* 1995;29:641-6
25. **Yang Z, Richard LU, Bauer E, Stulz M, et al:** Endothelin-1 potentiates constriction to norepinephrine and serotonin in human mammary and coronary arteries. *Circulation* 1990;82:188-95