

Sendrom X

Prof. Dr. Nurettin ÖZCAN, Dr. Ahmet ÖZET

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Sendrom X terimi 1981'de çoğunluğu bayan olan bir grup hasta için kullanılmıştır. Bu hastalarda tipik angina pectoris, pozitif egzersiz testi cevabı olup angiografide koroner arterler normaldir ve koroner spazm bulguları yoktur. Bu hastalar muhtemelen heterojen gruptandır ve angina nedenleri tamamen bilinmemektedir; anginaların iskemiye bağlı olduğuna dair bulgular vardır. İskemi küçük dirençli damarların yetersiz dilatasyonu nedeni ile perfüzyon yedeğinin anormal oluşuna bağlıdır.

Tedavide sublingual glyceryl trinitrate, kalsiyum antagonistleri ve uzun etkili nitritlerden hastalar semptomatik olarak faydalanırlar. Bu hastalığın genelde selim olduğuna ve akut infarktüs riski taşımadığına güvenmek uygun olur, fakat semptomlar hastaları huzursuz etmeye devam eder.

Anahtar kelimeler: Sendrom X, angina

TANIM: Tipik egzersiz anginası, pozitif egzersiz testi cevabı, koroner anjiyografisi normal olan ve koroner spazmı bulgusu olmayan hastalar sendrom X grubu içine girerler (1-6).

Sendrom X grubu içine giren hastaların, genellikle kabul edilen özellikleri şöyle sıralanabilir.

1. Tipik egzersiz anginası,
2. Pozitif egzersiz testi cevabı bulunur.
3. Bu hastalarda günlük yaşamlarında, 24 saatlik Holter monitör izlemeleri ile geçici ST segment çökmesi ve angina oluştuğu saptanmıştır (8,11).
4. Koroner anjiyografi normaldir,
5. Koroner arterlerde mevcut tanı yöntemleri ile ateroskleroz ve vazospazm bulgusu saptanamamıştır. Sendrom X'li hastalarda koroner anjiyografi arasında, büyük epikardiyal arterlerde yavaş akım gözlenmiştir (1,3,14).

6. Sendrom X'li hastalarda yapılan kardiyak biyopsilerle 100 µm çapındaki koroner arterlerin anormal yapıda olduğu saptanmıştır. Küçük dirençli damarlarda yetersiz dilatasyon nedeni ile koroner akım rezervi ve dilatasyon kapasitesi azalır. Ayrıca bu hastalarda mitokondrialarında şişme ve iletim bozuklukları saptanmıştır (5).

7. Kalp fonksiyonları istirahatte normaldir. Egzersiz sırasında kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonları genellikle bozulmaktadır. Sol ventrikül dolum hızı ve enddiastolik basıncı anormal bulunmaktadır (5-7,9-11,14).

8. Atrial pacing ve koroner sinüsteki laktat çalışmaları ile miyokardial iskemi saptanmıştır. Bu hastalarda iskemiye egzersizin oluşturduğu gösterilmiştir (2,3,5,13).

9. Bu gruba giren hastalarda başka bir kalp hastalığı (mitral kapak prolapsusu, kardiyomiyopati...) saptanamamıştır (1-3,5).

10. Hastaların çoğu bayan ve yaş ortalamaları 49 bulunmuştur (1,4,5).

11. Hastaların uzun süreli izlemelerinde, genellikle büyük koroner arter hastalığı ve kardiyomiyopati oluşmamıştır. Bir araştırmada ise bu hastalardan sol dal bloku olanlarda dilate kardiyomiyopati oluştuğu gösterilmiştir (5).

12. Prognoz genellikle iyidir.

13. Hastalar genellikle nitritler ve kalsiyum kanal blokerlerinden faydalanırlar (1,2,4,5,14-16).

Yukarıdaki özellikleri taşıyan ve sendrom X olarak tanımlanan koroner arter hastalığından—ilk defa 1973'de Kemp bahsetmiştir 1981'den sonra Sendrom X terimi yerleşmiştir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da bu hastalar üzerinde araştırmalar devam etmektedir (1,2,4).

FİZYOPATOLOJİ

Angina pectoris tanısı her zaman kolaylıkla konamaz. Koroner anjiyografi uygulanmaya başladığında, koroner arter hastalığı tanısını sağlayan ölçü birimi gibi görüldü. Fakat bu konudaki klinik şüpheler zamanla arttı. Çünkü bazı hastaların koroner anjiyografileri normal olduğu halde angina pectoris nöbetleri ve miyokard infarktüsü geçirmektedirler. Son yıllarda yapılan istatistiklere göre angina pectoris nedeni ile koroner anjiyografi uygulanan hastaların % 10-30'unda koroner arterler normal bulunmuş ve diğer bir kardiyak sebep de tesbit edilememiştir. Koroner anjiyografide sadece büyük epikardiyal ve gözle net olarak görülebilen arterlerin durumunu belirlemek mümkündür. Küçük ve mikro seviyedeki koroner arterler hakkında fikir ileri sürülemez (4,8).

Sendrom X tanısı konan hastalar, homojen bir gruba dahil değildir ve bu hastaların angina nedenleri ve fizyopatolojik bozukluklar günümüzde de henüz tamamen açıklanamamıştır. Bu küçük damar hastalığı mıdır, etyolojik lezyon koroner anjiyoda gözden mi kaçıyor, koroner arter düz kaslarında fonksiyon bozukluğu mu var, ağrı özofagus motilite bozukluğuna mı bağlı, elektrolit denge bozukluğunun özellikle potasyumun ekstraselüler alanda birikmesinin etkisi mi var, koroner spazmın rolü var mı, alfa adrenerjik reseptör aracılık mekanizmasında bir bozukluk mu var, göğüs ağrısı kalple ilgili değil mi...? Sendrom X'in fizyopatolojisini açıklamak için araştırmacılar bu sorulara cevaplar aramaktadırlar (2,4,6).

Bu hastalarda istirahatte kalp fonksiyonları normaldir (10). Hipertansiyon, kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve konjenital anomali saptanamaz (2). Koroner perfüzyon yedeğinin azalması miyokardiyal iskemiye neden olur. Bu durum laktat yapımının artışı ile gösterilmiştir (2,3,4,13). Hastaların bir kısmında iletim bozukluğu, bozulmuş ventriküler sistolik yedeği ve bozulmuş diastolik fonksiyon gibi miyokard hasarı bulguları gösterilmiştir. Yapılan kardiyak biyopsilerde histolojik anormallikler saptanmıştır (2).

Sendrom X'li hastalarda atrial pacing yapıldığında angina ve miyokard iskemisi oluşmaktadır ve ergonovine verildiğinde angina ve iskemi belirginleşmektedir. Bu bulgulara göre küçük dirençli damarlarda yetersiz vazodilatör rezerv miyokardda

iskemiye ve anginaya sebep olmaktadır (3,5,7). Bu hastalarda koroner vazodilatör etkisi de olan dipyridamole miyokardiyal iskemiye başlatabilmektedir (3). Bu bulgulara göre, vasokonstriktör uyarıya karşı, koroner mikrosirkülasyonda anormal tonus ve hassasiyetin varlığı, kan akımının transmural redistribüsyonu (intramikardiyal steal) fenomeni oluşabilmekte ve subendokardiyal iskemiye sebep olabilmektedir (3,13).

Artmış koroner tonus ve anormal hassasiyetin koroner arterlerin hangi seviyesinde olduğu konusunda tam fikir birliği oluşmamıştır. 0.1 mm çaptan büyük arterler olduğu bazı araştırmacılarca gösterilmiştir (3). Bu damarlardaki anormal hassasiyet veya reaksiyon vasküler düz kasları etkiler, vazoaaktif uyarılar lümen daralmasına sebep olabilir ve koroner kan akımı bozulur.

Hayvan deneylerinde gösterildiğine göre küçük dirençli koroner arterlerdeki vazokonstriksiyonda α_1 ve α_2 adrenoreseptörler aracılık eder. Canon ve arkadaşları Sendrom X'li hastalarda "Cold pressor" testinin ve bilinen uyarılar sonucu α - adrenerjik reseptörler aracılığı ile vazokonstriksiyon oluştuğunu göstermişlerdir (3). Bu araştırmacılar göre Sendrom X'li hastalarda geçici miyokardiyal iskemi oluşum mekanizmasında α reseptörler aracılık etmektedir (3). Galassi ve arkadaşlarının araştırmalarına (3) göre, Sendrom X'li hastalarda α - adrenerjik reseptör aracılık mekanizması geçici iskemik epizotların oluşmasında belirlenebilmiş bir rol oynamamaktadır. Çalışmada prazosin ve clonidine kullanılmıştır. Ayrıca phenylephrine'in bu hastalarda miyokardiyal iskemiye provoke etmediği gösterilmiştir (3).

Canon ve Epstein'e göre, Sendrom X'li hastalarda yaygın mikrovasküler iskemi vardır. Bu nedenle eforlu EKG yararsızdır. Bu konu ile ilgilenen araştırmacıların çoğunluğuna göre ise Sendrom X'in ayırımında eforlu EKG mutlaka gereklidir (6). Aynı araştırmacılar göre Sendrom X'li hastalardaki düz kas fonksiyon bozukluğu sadece mikrovasküler yatağı tutmamaktadır, organizmada yaygın olarak bulunmaktadır. Örneğin aynı hastalarda özofagus motilite bozukluğu da görülmektedir (6). Özofagus motilite bozukluğu göğüs ağrısı ve özofagus iskemisi ile birlikte bulunmaktadır. Bu nedenle Sendrom X'de esas sebep düz kaslardaki çalışma bozukluğudur (6).

Crake ve arkadaşlarına (7) göre, Sendrom X grubu içine giren hastaların çoğunluğunda, semptomlara ve elektrokardiyogram değişikliklerine rağmen koroner sinüs oksijen saturasyonu düşmemektedir. Bu bulgu Sendrom X'de yetersiz koroner kan akımının esas mekanizmayı oluşturmadığını göstermektedir. Koroner kan akımının epikardiyal-endokardiyal dağılımındaki değişiklikler ve miyokardiyal hücre anormallikleri Sendrom X'in oluşum mekanizmasında rol oynayabilir.

Sendrom X'in oluşumunda şu alternatif mekanizma da ileri sürülebilir. Ekstraselüler alanda potasyum birikiminin artması Sendrom X'e sebep olabilir. Ekstraselüler potasyum birikimi aksiyon potansiyel konfigürasyonunu değiştirir ve ağrı duygusunu uyarak göğüs ağrısının başlamasına sebep olabilir (7). Dokulardaki potasyum birikmesi, miyokardın hipertrofiye olmasına veya kardiyomiyopatik kalp gibi küçük anatomik değişikliklere sebep olabilir. Bu anatomik değişiklikler koroner arterler normal olduğu halde, egzersiz sırasında ST segment çökmesine sebep olabilir (7).

Bir araştırmacı grubu (11), pulmoner arter diastolik basıncını, koroner arter hastalarında sendrom X'li hastalara göre daha fazla bulmuştur.

Sendrom X'li hastalarda, platelet hiperagregabilitesi gibi hemorheolojik mekanizmalar düşünülmüştür. Kanın akışkanlığının azalması, istirahat sırasında arteriyel vazodilatasyona sebep olur, bundan dolayı koroner vazodilatasyon kapasitesi azalır. Bu hipoteze göre koroner vazodilatasyon kanın akışkanlığı arasındaki ilişki Sendrom X'li hastalarda araştırılmış fakat anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (4,13).

Sendrom X'li hastalarda sublingual nifedipine anlamlı bir vazomotor etki yapmazken, klasik efor anginası olan hastaların normal kalan koroner arterlerinde ve Prinzmetal anginalı hastalarda belirgin vazomotor etki yapmaktadır.

Bu araştırmanın (14) sonuçlarına göre Sendrom X ve Prinzmetal anginanın iki farklı hastalık olduğu anlaşılmıştır. Diğer araştırmalarda, verapamil, propranolol ve acebutolol uygulamalarında Sendrom X ve diğer koroner arter hastalıklarında farklı sonuçlar bulunmuştur (15,16).

KLİNİK BULGULAR

Büyük koroner arterleri normal olan olgularda angina veya angina benzeri göğüs ağrısı sendromu kadınlarda daha sık bulunurken, koroner arterlerde aterosklerotik darlık erkeklerde daha sıktır. Bazı klinisyenler Sendrom X'i fonksiyonel bir hastalık olarak kabul etmektedirler (2).

Sendrom X'li hastaların fizik muayenesinde, iskeminin göstergesi olan mitral regürjitasyon üfürümü, gallo ritmi ve prekordial çarpıntı gibi bulgulara sık rastlanmaz (4).

Heidelberg'de yapılan bir çalışmaya göre Sendrom X'li hastaların yarısında istirahat sırasında veya egzersiz yapınca sol dal bloku oluşur. Bu hastaların sol ventrikül fonksiyonu, 4 yıl sonra, sol dal bloku olsun veya olmasın bozulur ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna ait bulgular ortaya çıkar (2). Sendrom X'li hastalarda sıklıkla istirahat halinde semptomlar oluşur (8). Holter monitörle izlemelerde, bu hastalardaki iskemik epizodların sıklığı, kronik stable ve varyant anginalı hastalara göre daha fazla saptanmıştır (12). Aterosklerotik koroner arter hastalığı olan hastalarda angina daha çok sabahları geldiği halde, Sendrom X'li hastalarda günün herhangi bir saatinde gelebilmektedir (11).

Bazı araştırmacılar koroner arteriografileri normal fakat angina tarif eden hastaların 2/3'ünde psikolojik bozukluklar bulmuşlar, hatta bazı nörolog ve kardiyologlar bu hastaların klinik durumlarını histeri nöbeti olarak izah etmek istemişlerdir (4). Daha sonra yapılan araştırmalarda bu hastalarda fizyolojik ve patolojik bozukluklar saptanmıştır. Sendrom X'in tanısında hastanın anamnezi önemlidir ve çok iyi değerlendirilmelidir.

LABORATUAR BULGULARI

Noninvaziv Yöntemler

Elektrokardiyografi Bulguları: Efor testi cevabının pozitif olması Sendrom X'in önemli özelliklerindedir. Eforlu EKG'larda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan da ST değişiklikleri olmaktadır (9). Bu hastalarda istirahat EKG'ı genellikle normaldir, fakat nonspesifik ST-T değişiklikleri

görülebilir (4). 48 saatlik Hotter monitör uygulamalarında, Sendrom X'li hastaların % 48'inde angina ile birlikte ST segment depresyonu, % 52'sinde angina olmaksızın (sessiz miyokardiyal iskemi) ST segment depresyonu saptanmıştır (8).

Radyonükleer Bulgular: Eforlu radyonükleer incelemelerde, bayan hastalarda daha belirgin olmak üzere, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve bölgesel duvar hareket bozuklukları saptanmıştır (10).

Enzim Değişiklikleri: Bu hastalarda angina nöbeti sırasında veya angina yokken anlamlı derecede enzim değişikliği saptanmamıştır. Fakat miyokard iskemisi nedeni ile miyokarda laktat yapımının arttığı saptanmıştır (2,4,5,7).

Ekokardiyografi Bulguları: Sendrom X'li hastalarda miyokardiyal iskemi olduğu anlarda ventriküler duvar hareket anormallikleri gösterilebilir. Ayrıca sol ventrikül fonksiyon değişiklikleri incelenebilir. Sendrom X'li hastaların telekardiyografilerinde, serum kolesterol ve diğer lipidlerinde genellikle bir özellik saptanamamıştır (1,2,4).

İnvaziv Yöntemler: Sendrom X tanısı koyabilmek için koroner arteriografi gereklidir. Bu hastalarda anjio ile vasküler spazm, koroner arterlerde aterosklerotik darlık veya başka bir koroner arter anomali si olmadığı gösterilmelidir. Hemodinamik çalışmalarla, Sendrom X'li hastalarda özellikle iskemik ataklar sırasında kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının bozulduğu saptanabilir (5-7,9,11,14).

KARIŞTIĞI HASTALIKLAR

Koroner anjiyografideki teknik yetersizlikler ve yanlış değerlendirmeler öncelikle gözönünde tutulmalıdır. Mitral kapak prolapsusu olan hastalarda da göğüs ağrıları olabilmektedir. Bu nedenle hastalarda mitral kapak prolapsusu olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastalarda koroner arter spazmı lehine delil olmalı, variant angina pektoris (Prinzmetal's angina) ile özellikle ayırım yapılmalıdır. Hastalarda kardiyomiopati olmadığı saptanmalıdır. Özofagus motilite bozuklukları veya diğer özofagus hastalıkları ile ilgili göğüs ağrıları gözönünde tutulmalıdır.

Nörosirkülatuar astenisi olan hastalardaki psikolojik göğüs ağrıları ve diğer toraks duvarı ağrıları ile de ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2-8).

TEDAVİ

Sendrom X'li hastaların tedavisinde de henüz fikir birliği oluşmamıştır. Değişik araştırma gruplarınca koroner arter hastalıkları tedavisinde kullanılan bütün ilaç grupları denenmiştir. Antianginal ilaçların tek tek veya kombinasyonları halinde kullanılmasına rağmen semptomları tamamen kontrol altına almak mümkün olmamaktadır. Nitritler ve kalsiyum kanal blokörleri özellikle etkili olmaktadır, fakat etkili devreleri devamlı olmayabilir; bazı araştırmacılara göre bir yıldan fazla sürmemektedir (1,2,4,5,14-16).

Nitritler: Sendrom X'li hastalar, kısa etkili sublingual ve uzun etkili oral nitritlerden faydalanırlar. Nitritler gerektiği durumlarda intravenöz ve subdermal de kullanılabilir. Nitritlerin dozu, klinik ve laboratuvar olarak alınan sonuçlara göre, diğer koroner arter hastalıklarındaki gibi düzenlenir (1,2,4,5).

Kalsiyum kanal blokörleri: Düz kas tonusunu azaltarak etkili olurlar. Verapamil, nifedipine, diltiazem mutad dozları ile kullanılabilir. Bu ilaçların hastaların efor kapasitesini artırdığı, angina nöbetlerini seyreklettiği ve şiddetini azalttığı saptanmıştır (1,2,4,5,14-16). Kullanılan dozları diğer koroner arter hastalıklarında olduğu gibidir.

Beta-blokörler: Sendrom X'li hastalarda beta-blokörlerin kullanımı konusunda birbirine zıt fikirler ileri sürülmüştür. Bazı görüşlere göre beta-blokörler kullanılmamalıdır (1,2). Yeni araştırma çalışmalarına göre ise beta-blokörler bu hastaların efor kapasitesini artırıyor ve angina nöbetlerini seyreklettiriyor. Beta-blokörler kalbin metabolik gereksinimini azaltarak etkilerler (15,16). Beta-blokörlerin kullanılış dozları diğer koroner arter hastalıklarında olduğu gibidir. Antiplatelet ilaçlardan dipirydamole bu hastalarda ağrıyı provoke edebileceğinden kullanılmamalıdır (3). 100-300 mg. günlük dozlarda aspirin kullanılabilir. Sendrom X'li hastalarda ağrının kesilmesi için analjezikler ve sedatifler de kullanılabilir. Ayrıca hastalara yakınmalarının kötü bir hastalığa bağlı olmadığı açıklanmalı ve psikolojik danışmanlık yapılmalıdır (4).

PROGNOZ

Araştırmacıların çoğunluğu, Sendrom X'li hastaların prognozlarının genellikle iyi olduğu fikrindedirler (1,2,4,5). Bazı araştırmacılar ise prognozun her zaman iyi olmadığını, bu hastalarda konjestif (dilate) kardiyomiyopati oluşabileceğini söylemektedirler (5).

Bir araştırmada (5) Sendrom X'li hastaların 6 yıl gibi uzun süre izlemelerinde, sınırlanmamış günlük yaşamlarında ve egzersiz sürelerinde uzun süren anginal ağrılara, belirgin ST segment çökmelerine rağmen, dilate kardiyomiyopati, sol ventrikül yetersizliği ve büyük koroner arter hastalığı oluşmamıştır. Sendrom X'li hastalarda, büyük koroner arter darlığına bağlı miyokardiyal iskemi oluşursa, bunlar diğer hastalara göre fazla riskli olurlar (5).

Bu hastaların semptomları hiçbir şey olmayacakmış gibi göz ardı edilmemelidir. Gelecekte yapılacak araştırmalar daha gerçekçi olarak bu hastaların angina nedenlerini ortaya koyacaktır. Sendrom X hakkında son söz henüz söylenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Swanton RH: Cardiology, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1989. p.135
2. Syndrome X. Lancet 2:1247, 1987
3. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A: Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor mediated mechanisms in the genesis of ischemia in Syndrome X. Am J Cardiol 64:264, 1989
4. Braunwald E: Heart Disease, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1988, p 1319
5. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, Vejar M, Crea F, Maseri A: Long-term variability of

- angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in Syndrome X. Am J Cardiol 64:139, 1989
6. Gavaliatsis LP: On the identity of "X" in so-called Syndrome X. Am J Cardiol 64:425, 1989
 7. Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro L, Poole-Wilson PA: Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X. Br Heart J 59:31, 1988
 8. Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Maseri A: Transient myocardial ischemia during daily life in patients with Syndrome X. Am J Cardiol 58:1242, 1988
 9. Levy RD, Shapiro LM, Wright C, Mockus L, Fox KM: Syndrome X: the haemodynamic significance of ST segment depression. Br Heart J 56:353, 1986
 10. Favaro L, Caplin JL, Fetiche JJ, Dymond DS: Sex differences in exercise-induced left ventricular dysfunction in patients with syndrome X. Br Heart J 57:232, 1987
 11. Levy RD, Cunningham D, Shapiro LM, Wright C, Mockus L, Fox KM: Diurnal variation in left ventricular function: a study of patients with myocardial ischemia, syndrome X, and of normal controls. Br Heart J. 57:148,1987
 12. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A: Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. Am J Cardiol 60:503, 1987
 13. Neumann FJ, Waos W, Zimmermann R, Haupt H, Tillmanns H, Kübler W: Haemorheologic studies in patients with reduced coronary vasodilator capacity but normal coronary angiogram (Syndrome X). Eur Heart J 10:509, 1989
 14. Montorsi P, Manfredi M, Loaldi A, et al: Comparison of coronary vasomotor responses to nifedipine in Syndrome X and Prinzmetal's angina pectoris. Am J Cardiol 63:1198, 1989
 15. Romeo F, Gaspordone A, Ciavolella W, Gioffre P: Verapamil versus acebutolol for syndrome X. Am J Cardiol 62:312, 1988
 16. Bugiardini R, Barghi A, Biagetti L, Puddu P: Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X. Am J Cardiol 63:286, 1988