

Kardiyak Sendrom X ve Koroner Yavaş Akım

Cardiac Syndrome X and Slow Coronary Flow

Yahya İslamoğlu, Enbiya Aksakal

Erzurum Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Günümüzde, kardiyologlara göğüs ağrısı ile gelip koroner anjiyografisi normal tespit edilen hastaların kliniği ve prognostik önemi hakkında net bir görüş yoktur. Efor testinde ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tespit edilmesi nedeniyle bu durumu araştırmacılar bir hastalık olarak değerlendirmişlerdir. Anjiyografide kontrast maddenin yavaş akım paterni gösterip göstermemesine göre hastalığı, kardiyak sendrom X ya da koroner yavaş akım olarak adlandırmışlardır. Sendrom X tanısı konmuş hastalarla yapılan çalışmalarda hasta gruplarında koroner yavaş akım tespit edilmiş ve bu da; koroner yavaş akımın sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığını tartışmaya açmıştır. Sendrom X tanısı konulan hastaların yaklaşık %70'i kadın olup ortalama yaş 50 civarındadır. Koroner yavaş akım sigara kullanan erkeklerde daha sık gözlenmektedir. Koroner yavaş akım olan hastalarda Sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız karakterdedir ve bu hastalar sıklıkla istirahat sırasında olan göğüs ağrısı şikâyeti ile kliniğe başvururlar. Her iki hastalığın etiopatogenezinden mikrovasküler rezerv anormalliği, endotelial fonksiyonlarda bozukluk ve vazokonstriktör yanıtın artması sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalar için kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur. Sendrom X'li hastalarda amaç, anginal semptomları kontrol altına almak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Genellikle beta blokerler, adrenerjik tonusun artmış olduğu bu hastalarda ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır. Koroner yavaş akımlı hastalarda ise oral dipiridamol tedavisi yavaş akımı belirgin derecede düzeltmekte ve hastaların üçte ikisinde semptomları tamamen geçirmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: *Göğüs ağrısı, kardiyak sendrom X, koroner yavaş akım*

SUMMARY

Today there is no consensus about the clinical and prognostic importance of patients who are referred to cardiologists with chest pain but with normal angiographic findings. This situation is taken as a disease since signs of ischemia has been found on both exercise test and myocardial perfusion scintigraphy. This disease is named as cardiac syndrome X or slow coronary flow depending on the flow rate of contrast agent on angiography. In some studies including patient groups diagnosed as syndrome X have been found to have slow coronary flow thus, there is a controversy whether slow coronary flow is a subgroup of syndrome X or not. Of the patients diagnosed as syndrome X, 70% were female and the mean age was 50 years. Slow coronary flow is found to be prevalent among smoking men. In contrast to syndrome X, chest pain in patients suffering from slow coronary flow is unstable and such patients frequently present with resting chest pain. Microvascular reserve anomaly, increase in vasoconstrictive response and endothelial dysfunction are among the etiopathogenesis of both syndrome X and slow coronary flow. There is no consensual treatment protocol for these patients. In patients with syndrome X, the purpose is to alliviate angina symptoms and increase the quality of life. Generally adrenergic tonus is increased in these patients; so beta blockers are used in as first line treatment. In patients with slow coronary flow, oral dipiridamol treatment significantly normalizes slow flow and eliminates symptoms totally in two-thirds of patients.

KEYWORDS: *Chest pain, cardiac syndrome X, slow coronary flow*

Yazışma Adresi:

Dr. Yahya İslamoğlu
Erzurum Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum
Tel: (0532) 790 06 83
Faks: (0412) 248 85 23
E-posta: rize_yahya@hotmail.com

İlk kez 1973 yılında Kemp tarafından tanımlanan sendrom X, tipik egzersiz anginası ve iskemik açıdan pozitif egzersiz testi olup, koroner anjiyografisi normal olan ve koroner spazm bulgusu olmayan hastalar oluşmaktadır.¹⁻⁴ Sendrom X tanısı konulan hastaların yaklaşık %70'i kadın olup ortalama yaş 50 civarındadır. Göğüs ağrısı şikâyetleri koroner hastalığı olan hastalara benzemekle beraber, genelde atipik karakterdedir ve şikâyet oluşturacak egzersiz düzeyi de değişkendir.⁵

Sendrom X'in patogenezinin ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon sorumlu tutulmakta olup aynı zamanda bu hastalarda anormal kardiyak ağrı sensitivitesi de bulunabilmektedir.⁶ Çeşitli çalışmalarda normal koroner arterlere sahip anjinal hastalarda göğüs ağrısı algılamasında artış olduğu gösterilmiştir. Bu ağrının genel bir ağrı mı veya kalpten kaynaklanan bir ağrı mı olduğu kesinlik kazanmamıştır. Sendrom X'deki mikrovasküler disfonksiyon, tüm hastalarda aynı olması gerekmeyen birden çok mekanizmaya bağlı olabilir. Bunlar arasında;

1. Fibröz ve medial hipertrofi gibi yapısal bozukluklar
2. Endotele bağımlı veya endotel-den bağımsız vazodilatasyonda bozukluk
3. Membran Na-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde konstriktör cevabın artması
4. Endotelin ve anjiyotensin gibi lokal vazokonstriktör otokoidlerin daha fazla salınması
5. Anormal nöral uyarılar
6. Kardiyak sempatik disfonksiyon sayılabilir.⁶

Varsayılan bu mekanizmaların her biri farklı prearteriyol damarı etkileyebilir. Prearteriyollerde uygunsuz kontraksiyon sonucu miyokarddan kompansatuar olarak adenozin salınımı ile yeterli kan akımı elde edilmeye çalışılır. Adenozin, kardiyak A1 ağrı reseptörüne etki ederek göğüs ağrısı, miyokardiyal fibriler yapıdaki A1 reseptör stimülasyonu nedeniyle ST

segment değişikliklerine ve çalma mekanizması nedeniyle de subendokardiyal iskemiyeye yol açabilir.⁷

Maseri ve ark.⁷ tarafından, sendrom X, geniş epikardiyal arterler ve arteriyoller arasındaki prearteriyollerde (100-500 mikron çapında) mikrovasküler disfonksiyon şeklinde tanımlanmıştır. Mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle, prearteriyoller dilatasyonda bozukluk veya uygunsuz kontraksiyon cevabı sonucu, küçük miyokardiyal alanlarda iskemik oluşmaktadır. Bu iskemik bölgeler normal alanları kuşatmıştır. Normal bölgelerdeki miyokard, kontraktilitede kompansatuar artış yapmakla beraber, bölgesel kontraktilite anormalliği oluşmaktadır.⁷

Sendrom X tanısı alan ve talyum perfüzyon anormalliği olan hastalarda egzersize anormal ventriküler yanıt (ejeksiyon fraksiyonunda azalma, bölgesel duvar hareket anormalliği) olasılığı artmıştır.⁵ Single Photon Emission Computerised Tomography (SPECT) ile hastalarda %13 ile %98 oranında miyokardiyal perfüzyon anormallikleri bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰ Bu farklılık hasta seçimindeki hassasiyetizlikten olabileceğinden, Rosano ve ark.¹¹ yapmış oldukları bir çalışmada iyi seçilmiş bir popülasyonda %17 geri dönüşümlü talyum-201 heterojen perfüzyon defekti bildirmişlerdir.

Anginası olup normal koroner arterlere sahip hastalarda, çoğu zaman anjinal semptomların dirençli ve kötüleşir vasıfta olmasına rağmen prognoz mükemmeldir. Bu hastalarda amaç, anjinal semptomları kontrol altına alıp yaşam kalitesini yükseltmeye yöneliktir. Genellikle beta blokerler, adrenarjik tonusun artmış olduğu bu hastalarda ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır.¹²

Koroner yavaş akım

Angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan ve epikardiyal koroner arterleri normal bulunan ancak koroner akımı yavaş tespit edilen hastaları ilk kez 1972 yılında Tambe

ve ark.¹³ tanımlamış olup bunun küçük damarlardaki direnç artışına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sendrom X tanısı almış hastalarda yapılan çalışmalarda hasta gruplarında koroner yavaş akım (KYA) tespit edilmiş ve bu da koroner yavaş akımın sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığını tartışmaya açmıştır.¹⁴ Bu hastalıkta "TIMI frame count" yöntemi ile incelendiğinde, koroner arterlerin opak maddeden temizlenme süresi uzamaktadır.^{13,15}

Koroner yavaş akım sigara kullanan erkeklerde daha sık gözlenmektedir.^{15,16} KYA olan hastalarda sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız karakterdedir. KYA'lı hastalar sıklıkla istirahat sırasında olan göğüs ağrısı şikâyeti ile kliniğe başvururlar. KYA'lı hastalarda Sendrom X'ten farklı olarak efor testinde iskemik ST depresyonu ve efor anginası her zaman kliniğe eşlik etmeyebilir. Normal koroner akıma sahip hastalarla karşılaştırıldığında ise, KYA'lı hastalarda anormal EKG bulguları ve iskemik açıdan pozitif eforlu EKG görülmektedir.^{13,15}

Günümüzde etiopatogenezinde üzerinde durulan, mikrovasküler rezerv anormalliğidir; endotelial fonksiyonlarda bozukluk, vazokonstriktör yanıtın artması,¹⁷ endotelinin fazla salınması,^{18,19} NO seviyesinin azalması,¹⁹ intrinsek mediatör bozuklukları veya adrenarjik hiperaktivasyon ileri sürülen diğer mekanizmalardır.

Koroner yavaş akım sekonder olarak da gelişebilmektedir. Akut koroner sendromlar, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimler sonucu ortaya çıkabilir. Bu durum, distal mikrovasküler embolizasyona ve mikrovasküler enflamasyona bağlanmaktadır.²⁰ Akut koroner sendrom tanısıyla (sıklıkla anstabil angina), koroner anjiyografi yapılan hastaların %1'inde yavaş koroner akım gözlenmektedir.²¹ TIMI-III (Thrombolysis in Myocardial Infarction) çalışmasında anstabil angina pectoris tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastaların %4'ünde, koroner arterlerin normal ve/veya önemsiz koroner

arter hastalığı anjiyografik doluşların anlamlı bir şekilde yavaş ve KYA ile uyumlu olduğu görülmüştür.²²

Cannon ve ark.²³ tarafından, vazodilatör rezervin azalmasından sol ventrikül diastol sonu basıncının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Przybojewski ve ark.²⁴ KYA'lı 6 hastanın rapor edildiği bir olgu sunumunda, bütün hastalarda sol ventrikül diastol sonu basıncının önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ömek ve ark.²⁵ sol ventrikül diastol sonu basıncı yüksek olan sendrom X'li hastaların ateroskleroz yönünden daha riskli olduklarını belirtmişlerdir.

Hastaların %30-75'inde oranında miyokard perfüzyon sintigrafisinde reversibl perfüzyon anormallikleri görülmüştür.²⁶ KYA'lı hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tespit edilebilirken, metabolik düzeyde iskemi olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Arteriyovenöz oksijen farkı ve laktat birikimi miyokardiyal iskeminin biyokimyasal yanıtlarıdır ve yapılan bir çalışmada, KYA olan hastalarda "atrial pacing" yöntemi ile pacing öncesi ve sonrasında laktat alınımına ve arteriyovenöz oksijen içeriğine bakılmıştır. Sonuç olarak, sadece %17 hastada metabolik olarak iskemi bulgusu saptanmıştır.²⁷ Davutoğlu ve ark.²⁸ KYA saptanan hastalarda koroner sinüs-teki laktat düzeylerini incelemiştir; hesaplanan laktat ekstraksiyonları, istirahat ve maksimum kalp hızında anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu da KYA'nın metabolik açıdan miyokard iskemisi ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Dağdelen ve ark.²⁹ KYA saptanan hastalarda, "TIMI frame count" ile miyokardiyal iskemi arasında ilişki olmadığını intrakoroner ultrason ile incelemiştir. Bu çalışmada KYA olan olgularda koroner lümen değişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak KYA olup koroner iskemisi bulunanlar ile KYA olup koroner iskemisi bulunmayan hastaların koroner lümen değişimi yönüyle farklılık tespit etmemişlerdir. Çalış-

manın sonucu olarak, KYA olanlarda iskeminin koroner alan ve akım değişikliği ile ilgili olmadığı, temel patolojinin mikrovasküler seviyede olduğu ve mikrovasküler dolaşım bozukluğunun iskemiye yol açtığı düşünülmüştür.²⁹

Koroner yavaş akım ile ilgili çalışmalar hasta sayısı az ve küçük çaplı olduğundan hastalığın tedavisi ve prognozu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar, semptomların tekrarladığı fakat prognozun iyi olduğu yönündedir. Fakat yine de miyokard enfarktüsü gelişme olasılığının sağlıklı bireylere nazaran daha fazla olduğu bildirilmiştir.³⁰

Koroner yavaş akımlı hastalar için kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur. Klasik antianginal ilaçların bu hastaların tedavisindeki değeri sınırlıdır.³¹ Genellikle ilaçlar ile yapılmış küçük çaplı yayınlar mevcuttur. Mangieri ve ark.³² tarafından yapılan bir çalışmada, KYA'nın intrakoroner dipiridamol infüzyonu ile normale döndüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada nitroglicerinin KYA'sı düzeltmediği gösterilmiştir. Bunun nedeni, nitroglicerinin ancak 200 mikrondan büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesidir. Oysa dipiridamol 200 mikrondan küçük arteriyollere etki edebilmektedir. Bu bulgular KYA'lı hasta grubunda patolojinin mikrovasküler direncin artmış bulunduğunu desteklemektedir. Kurtoğlu ve ark.³³ KYA'lı hastalarda oral dipiridamol tedavisinin yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini ve hastaların üçte ikisinde semptomların tamamen geçtiğini, geri kalanlarda ise şikâyetlerin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışma, dipiridamolün oral olarak tedavi amacıyla kullanılabileceğini düşündürmektedir. Dipiridamol KYA'lı hastalarda fonksiyonel bir düzelme sağlasa da mikrovasküler seviyedeki histopatolojik değişiklikleri düzeltmemektedir. Beltrame ve ark.³⁴ yaptıkları bir çalışmada, dipiridamol verilen KYA'lı hastalarda tekrarlanan koroner anjiyografilerin-

de TIMI "frame" sayısında düzelme gözlemlenmiş, fakat kontrol grubuna göre anlamlı derecede gecikmenin devam ettiğini tesbit etmişlerdir. 1997'de FDA tarafından stabil angina ve hipertansiyon tedavisi için onay almış uzun etkili kalsiyum T-kanal antagonisti olan mibefradil ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Mibefradil kullanımı ile koroner akım hızında belirgin düzelme elde edilmiştir. Ayrıca bu ilaç ile uzun dönem klinik yararlar da gözlenmiştir.³¹

KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriogram reports of six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-42.
2. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
3. Syndrome X. *Lancet* 1987; 2: 1247-48.
4. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic coronary artery disease-Chest pain with normal coronary arteriogram. In: Zipes DP, Braunwald E, eds. *Heart Disease* 2001. 7th ed Philadelphia. WBSaunders Company: 1328.
5. Schlant RC, Alexander RW. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. In: McGraw-Hill, eds. *Hurst's The Heart* 1998. 9th ed New York. McGraw-Hill: 1275-1305.
6. Crea F, Lanza GA. Angina Pectoris and normal coronary arteries: Cardiac Syndrome X. *Heart* 2004; 90: 457-63.
7. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart* 2000; 279(6): 2627-33.
8. Tweddel AC, Hutton WM. Thallium scans syndrome X. *Br Heart J* 1992; 68: 48-50.
9. Berger HJ, Sanhds MJ, Davies RA, et al. Exercise left ventricular performance in patients with chest pain, ischaemic appearing exercise electrocardiograms, and angiographic normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1981; 94: 186-91.
10. Kaul S, Newell JB, Chesler DA, et al. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986; 57: 509-12.
11. Rosano GMC, Mavrogeni SI, Kaski JC. Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart J* 1994; 71: 64.
12. Botker HE. Microvascular angina pectoris and cardiac syndrome X. In: Crawford MH, Di Marco JP, eds. *Cardiology*, Mosby International Limited 2001. 7th New York. Mosby International Limited: Section 2: 8.1-6.

13. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
14. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to slow-flow phenomenon in non-atherosclerotic coronary arteries: A case report. *Angiology* 1986; 37: 751-61.
15. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
16. Machado Cesar LA. Coronary slow flow phenomenon: revisiting a concept not so new. *Cardiology* 2003; 100: 47.
17. Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, et al. Enhanced red cell sodium-hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J* 1997; 18: 1296-9.
18. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S, et al. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 466-72.
19. Camseri A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003; 67: 1022-8.
20. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds *Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine*: Philadelphia, WB Saunders Company. 2001: 1144.
21. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: An angiographic curiosity. *Indian Heart Journal* 2004; 56: 613-7
22. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531-7.
23. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta-blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999; 81: 297-302.
24. Lindpainter K, Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system: An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991; 68: 905-21.
25. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-36.
26. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.
27. Yaymacı B, Dağdelen S, Bozbuga N, et al. The response of myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78: 151-6.
28. Davutoğlu V, Kurtoğlu N, Dindar İ. Koroner ateryal yavaş akım saptanan hastalarda miyokard iskemisinin koroner sinüs kanından bakılan laktat düzeyi tayini ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 441-8.
29. Dağdelen S, Yaymacı B, İzgi A. Koroner yavaş akım ve miyokardial iskemi ilişkisinin TIMI kare sayısı ve intrakoronar ultrason ölçümleri ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 747-51.
30. Ohkuba T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-7.
31. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 57-62.
32. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1996; 37: 375-81.
33. Kurtoğlu N, Akçay A, Dindar İ. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87: 777-9.
34. Beltrame JF, Turner SP, Horowitz JD. Persistence of the coronary slow flow phenomenon. *Am J Cardiol* 2001; 88: 938.