

## Sendrom X fizyopatolojisinde uyku-apne sendromu'nun rolü

### *The role of the Syndrome X in the pathophysiology of sleep-apnea syndrome*

Zuhal Arıtürk<sup>1</sup>, Abdurrahman Abakay<sup>2</sup>, Ebru Tekbaş<sup>1</sup>, Habib Çil<sup>1</sup>, Gökhan Kırbas<sup>2</sup>, Sait Alan<sup>1</sup>, Mehmet Yazıcı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 18.06.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 30.07.2010

#### ÖZET

**Amaç:** Sendrom X veya mikrovasküler anjina pectoris, koroner anjiyografide, nonstenotik epikardiyal arterleri olan hastalarda, koroner mikrovasküler disfonksiyona bağlı gelişen anjina pectoris olarak tanımlanır. Bu çalışmada sendrom X ile obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ve efor testi pozitif olup koroner anjiyografisinde epikardiyal koroner arterleri normal veya yavaş koroner akım saptanan 20 hasta (11 erkek, 9 kadın) ile (Grup I) yapılan tetkiklerinde herhangi bir hastalık tespit edilmemiş 30 kişi (Grup II) dahil edildi. Hastalara polisomnografi (PSG) ve ekokardiyografi (EKO) uygulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastalar iki ayrı gruba alındı. Grup 1; Kardiyak sendrom X tanılı 20 hasta, Grup 2; 30 sağlıklı birey. Her iki grubun kardiyak yapı ve fonksiyonları ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Grup I hastaların 11'inde (%55) OSAS saptandı. Grup II hastalarda ise 3 olguda (%10) OSAS tespit edildi. Her iki grup arasında OSAS sıklığı bakımından anlamlı fark bulunmadı (p<0.05). Sendrom X hastaları ile kontrol grubu arasında ekokardiyografik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol ventrikül diastol sonu çapı (LVEDD), stroke volüm, deselerasyon zamanı (DT), ejeksiyon zamanı (ET) ve sol atriyum (LA) çapları arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak iki grup arasında İVRT, RA çap, miyokard performans indeksleri (MPI), PAP ve mEv/mAv oranlarında anlamlı fark tespit edildi (p<0.05).

**Sonuç:** Sendrom X'li hastalarda OSAS insidansı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek saptandı. Apne Hipopne indeksi yüksek bulunan OSAS hastalarında hipertansiyon, dislipidemi gibi önemli kardiyovasküler risk faktörlerinin daha sık görüldüğü göz önünde bulundurulmalı, yakın takip ve tedavi ihmal edilmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** Sendrom X, obstrüktif uyku apne sendromu, ekokardiyografi.

#### ABSTRACT

**Objective:** Syndrome X or microvascular angina pectoris is defined as angina pectoris due to coronary microvascular dysfunction in patients with non-stenotik epicardial arteries. The aim of his study was to investigate the relationship between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and syndrome X.

**Materials and methods:** Twenty patients (11 male, 9 female) with the complaint of chest pain who referred to Cardiology Clinics of Dicle University were enrolled in the study as Group 1. All of the patients' exercise tests were positive, epicardial coronary arteries were normal and coronary flows were slow in Group 1. Thirty healthy person were enrolled in the study as group 2. Polysomnography (PSG) and echocardiography (ECHO) was performed in all patients.

**Results:** In Group 1, 11 (55%) patients had obstructive sleep apnea. In Group 2, three patients (10%) had OSAS. There were significant differences in terms of OSAS frequency among groups. There were no significant differences in terms of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), stroke volume, deceleration time (DT), ejection time (ET) and the left atrium (LA) diameter between Syndrome X and control groups according to echocardiographic examination (p>0.05). However, İVRT, RA diameter, the myocardial performance index (MPI), PAP, and MEV / mav rates were significantly different (p <0.05).

**Conclusion:** OSAS -also known to cause cardiovascular complications- incidence was significantly higher in patients with syndrome X than the healthy subjects. In OSAS patients, apnea hypopnea index, cardiovascular risk factors such as hypertension and dyslipidemia were more common than healthy subjects. Therefore, these patients should be followed up closely and be treated properly.

**Key words:** Syndrome X, Obstructive sleep apnea syndrome, Echocardiography.

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Zuhal Arıtürk Atılğan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: zariturk@yahoo.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2010, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Sendrom X, anjina pektoris, stres testi esnasında miyokard iskemisine işaret eden ST segment depresyonu ve normal koroner anjiyografi ile karakterizedir. Bu hastalık hastaların bazılarında gösterilen mikro-dolaşım bozuklukları nedeniyle mikrovasküler anjinanın eşdeğeri olarak düşünülmüştür. Sendrom X'li hastalarda mikrovasküler düzeyde vazodilatasyondaki bozulmanın, miyokard iskemisi ve angina patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir.<sup>1-3</sup>

Mikrodolaşım bozuklukları çoğunlukla spesifik kalp hastalıklarına veya koroner dolaşımı etkileyen jeneralize hastalıklara sekonderdir. Mikrovasküler düzeydeki bu bozukluk, primer endotel hücre disfonksiyonu sonucu meydana gelebileceği gibi koroner anjiyogramda görülmeyen mikroskopik anatomik lezyonlar sonucu da olabilir.<sup>4</sup> Ancak sendrom X'in mikrovasküler hastalıkla sınırlı olmadığı, daha ziyade altta yatan çeşitli mekanizmaların bulunduğu heterojen bir hastalık olduğu bilinmektedir. Sendrom X'in etiopatogenezinin açıklamaya yönelik çalışmalarda, serum insülin, glukoz ve lipid düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bu durumun mikrovasküler direnç artışından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

Koroner kan akımındaki yavaşlama (KYA), birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen halen net bir klinik antite değildir ve sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir.<sup>6-8</sup> Koroner arter darlığı olan hastalarda, küçük koroner damarların disfonksiyonu genellikle ateroskleroza bağlanmıştır. Ancak KYA olan hastalardaki mikrovasküler disfonksiyondan, endotelial ve nonendotelial fonksiyonlarda bozulma, vazokonstriktör yanıtın artması, endotelinin fazla salınması ve anormal nöral uyarılar sorumlu tutulmaktadır.<sup>9-12</sup>

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uykuda üst hava yolunda tekrarlayan tıkanıklıklar nedeniyle uyku sırasında oluşan solunum durması epizotları, uyku fragmantasyonu, oksijen desaturasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen bir klinik tablodur.<sup>13</sup> Ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak, Young ve ark.nın<sup>14</sup> çalışmasına göre OSAS kadınlarda %2, erkeklerde %4 oranında görülmektedir.

OSAS ile kardiovasküler ilişki açık olmasına rağmen patofizyolojisinin yeteri kadar açık olma-

dığı bilinmektedir. OSAS ile kardiovasküler sistem arasındaki ilişki son yıllarda artmış sempatik aktivasyon, vagal aktivite yetmezliği ve insülin direnci ile açıklanmaktadır.<sup>9</sup> OSAS'a bağlı endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, aritmiler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar neden olabilmektedir.<sup>1</sup>

Bu çalışmada amacımız; endotel disfonksiyonu, artmış sempatik aktivite gibi benzer klinik ve fizyopatolojik özellikler gösteren sendrom X ile OSAS'ın birlikteliğini araştırmaktır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Hasta seçimi

Bu çalışmaya kardiyoloji kliniğine göğüs ağrısı ile başvuran, efor testi pozitif olup koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterleri normal olarak değerlendirilen sendrom X tanılı 20 hasta (11 erkek, 9 kadın) (Grup I) ile kontrol grubu olarak koroner anjiyografisi normal olan 30 sağlıklı kişi (16 erkek, 14 kadın) (Grup II) dahil edildi.

Hastalarda anamnez ve fizik muayene tamamlandıktan sonra çeşitli (glukoz, kreatinin, ürik asit, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL kolesterol) tetkikleri için kan örnekleri alındı. 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 downsloping ST segment depresyonuyla tanımlanan pozitif iskemi bulguları saptandı.

### 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 açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü. Transtorasik Ekokardiyografi (TTE): Tüm hastalara ayrıntılı olarak TTE yapıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin belirlediği standartlar referans alınarak yapıldı. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (LVEF), sol ventrikül end diastolik çap ve end sistolik çap (LVEDD, LVESD) M-Mod tekniği ile parasternal uzun aks görüntüsünden hesaplandı. Sağ atrium ve sağ ventrikül çapları ölçüldü. Sol ventrikül diasto-

lik disfonksiyonu, mitral Doppler akım parametrelerine (E/A oranı) göre değerlendirildi. Miyokard performans indeksleri (MPI) hesaplandı. Pulmoner arter basınçları hesaplandı.

### Polisomnografi (PSG)

Tüm hastalara uyku laboratuvarında PSG çekildi. Uyku monitorizasyonu için 44 kanallı kompüterize ve video kayıtlı PSG cihazı kullanıldı. Poligrafik uyku kayıtları elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), submental elektromyografi (EMG) ile yapıldı. EEG için C4-A1, C3-A2 derivasyonları, EOG için O2-A1, O1-A2 derivasyonları kullanıldı. Respiratuvar izlemde; oro-nazal hava akımı için termistör kullanıldı. apne hipopne indeksi (AHİ)  $10 \geq$  olanlar OSAS olarak kabul edildi.<sup>1</sup> Torako-abdominal hareketler, toraksa ve abdomene yerleştirilen kemerler aracılığı ile solunumsal indüktans pletismografi (respiratory inductance plethysmography: RIP) denilen yöntemle ölçüldü. Oksijenasyon, pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>) ölçülerek takip edildi. Solunum sesi, larenks düzeyinde deriye yapıştırılan minyatür mikrofon aracılığı ile kaydedildi. Kalp hızı ve ritmini izlemek için tüm gece boyunca EKG kaydı yapıldı. Polisomnografik kayıt 6–8 saat süreyle yapıldı.

### BULGULAR

Sendrom X hasta grubunda yaş ortalaması  $45 \pm 4$  yıl, kontrol grubunda ise  $42 \pm 3$  yıl olarak saptandı. Sendrom X ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1’de sunulmuştur. Her iki grubun kardiyak yapı ve fonksiyonları ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Sendrom X hastaları ile kontrol grubu arasında LVEF, LVESD, LVEDD, stroke volüm, deselerasyon zamanı (DT), ejeksiyon zamanı (ET) ve sol atriyum (LA) çapları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak iki grup arasında İVRT, RA çap, miyokard performans indeksler (MPI), PAP ve mEv/mAv oranlarında anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 2). Sendrom X hastalarında, sağ atriyum çapları daha fazla (Şekil 1), mEv/mAv oranı anlamlı olarak azalmış (Şekil 2), LV izovolümik relaksasyon zamanı anlamlı olarak artmış bulundu (Şekil 3). MPI anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca bu hastalarda kontrol gurubuna göre PAB’ları anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

Grup I’de OSAS sıklığı %55 (20 hastanın 11’inde) bulunurken, grup II’de OSAS sıklığı %10 (30 has-

tanın 3’ünde) saptandı ve aradaki fark anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). OSAS’lı hastalar AHİ göre 10’un altında ve üstünde olanlar olarak ikiye ayrıldığında grup I’de 4 olgu, grup II’de ise 1 olguda 10’un üzerinde AHİ mevcuttu. AHİ 10’un üzerinde olan kardiyak sendrom X’li hastalarda HDL ile negatif korelasyon ( $r = 0.20$ ,  $p < 0.05$ ) ve sistolik kan basıncı (SKB) ile pozitif korelasyon saptandı.

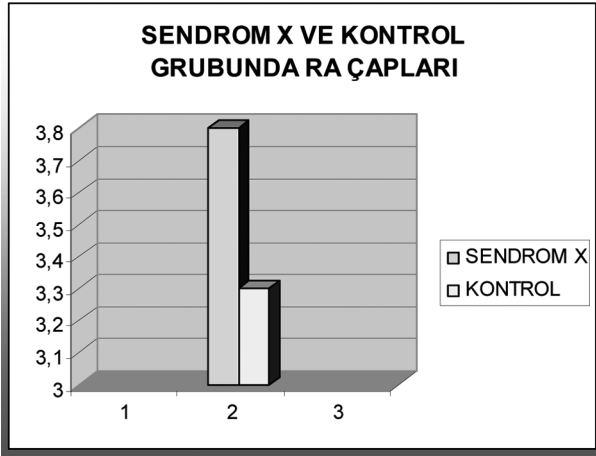
**Tablo 1.** Sendrom X ve kontrol grupları arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Sendrom X (n=20)	Kontrol (n=30)	P
Yaş (yıl)	45±4	42±3	>0.05
Sistolik KB (mmHg)	120±12	110±6	<0.05
Diyastolik KB (mmHg)	80±7	70±8	>0.05
Boy (cm)	168±8	168±8	>0.05
Kilo (kg)	84±15	83±7	>0.05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29±6	28±2	>0.05

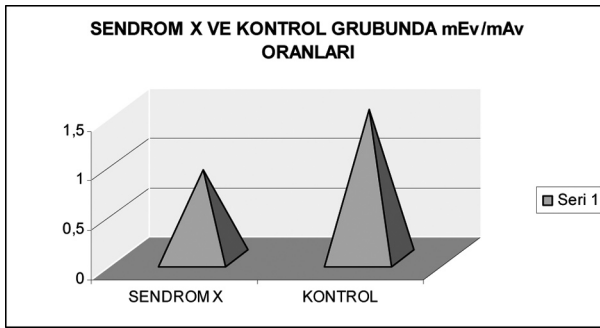
VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 2.** Sendrom X hastaları ile kontrol gurubunun ekokardiyografik parametrelerinin Karşılaştırılması

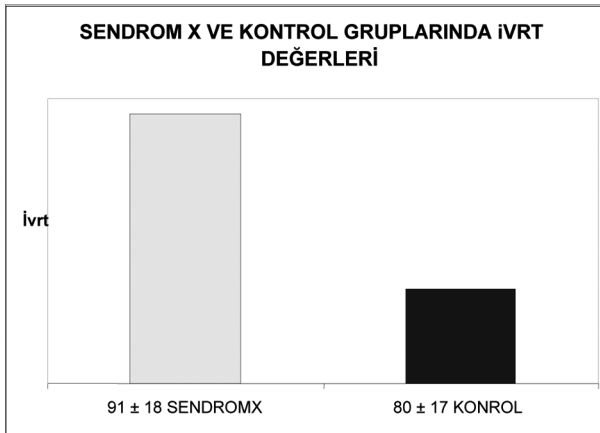
	Sendrom X (n=20)	Kontrol (n=30)	P
LVEF (%)	60 ± 6	62 ± 13	>0.05
LVESD (cm)	3.5 ± 0.6	3.5 ± 0.5	>0.05
LVEDD (cm)	4.8 ± 0.5	4.3 ± 0.5	>0.05
Stroke volüm (ml)	45 ± 9	48 ± 9	>0.05
İVRT (msn)	91 ± 18	80 ± 17	< 0.05
DT (m/s)	215 ± 52	200 ± 42	>0.05
ET (m/s)	450	430	>0.05
mEv/mAv (m/s)	0.9 ± 0.5	1.5 ± 0.5	< 0.05
LAçap (cm)	3.6 ± 0.9	3.3 ± 0.6	>0.05
RA çap (cm)	3.8±0.2	3.3 ± 0.2	< 0.05
MPI	0.26 ± 0.01	0.40± 0.01	< 0.05
PAP (mmhg)	33 ± 8	25 ± 5	< 0.05



Şekil 1. Sendrom X ve kontrol grubunda sağ atrium (RA) çapları karşılaştırılması ( $p<0.05$ )



Şekil 2. Sendrom X ve kontrol grubunda mEv/mAv oranı karşılaştırılması ( $p<0.05$ )



Şekil 3. Sendrom X ve kontrol grubunda LV izovolümik relaksasyon zamanı (iVRT) değerlerinin karşılaştırılması ( $p<0.05$ )

## TARTIŞMA

Obstruktif uyku apne sendromu ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkilerin gösterilmiştir. Çalışmamızda, fizyopatolojisinde birçok faktörün rol oynadığı sendrom X hastalığında OSAS'ın rolünü ve birlikteliğini araştırdık. OSAS'ta hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, nokturnal angina, miyokard infarktüsü, aritmiler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar görülmektedir.<sup>15</sup> HT ile OSAS arasındaki ilişkinin nedensel olup olmadığı tartışmalıdır. Etkin OSAS tedavisi ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşme olabilir ancak bu konuda da bilgiler yeterli değildir. OSAS bulunan koroner arter hastalarında mortalitenin arttığı bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Çalışmamızda sendrom X'li hastalarda önemli sayıda OSAS saptandı. Genel populasyonda OSAS sıklığı %0.8 ile %4 arasında iken çalışmamızda sendrom X'li hastaların %55'inde OSAS bulduk. Subgrup analizlerde, AH indeksi 10'un üzerinde olan sendrom X'li hastalarda HDL ile negatif korelasyon saptanırken, SKB ile pozitif korelasyon saptandı, bu da bize AHI'nin kardiyovasküler hastalık risklerini belirlemede önemli bir parametre olabileceğini veya OSAS'ın sendrom X ile ilişkilendirilebileceğini gösterebilir. Ayrıca, sendrom X hastalarında olası kardiyak işlevsel ve yapısal bozuklukları araştırdık.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında sendrom X hastalarında, sağ atrium çapları daha fazla, mEv/mAv oranı anlamlı olarak azalmış, LV izovolümik relaksasyon zamanı anlamlı olarak artmış ve MPI anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca bu hastalarda kontrol grubuna göre pulmoner arter basınçları anlamlı olarak yüksek bulundu. Sendrom X hastalarında, özellikle diyastolik fonksiyonlarda bozulma ile birlikte, pulmoner basınçlarda artış görülmesi bu hasta gruplarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditedeyi açıklayabilir. Bu hastalarda kontrol grubuna göre PAB artışının nedeni, OSAS'lı hastalarda; apneler sırasında kapalı hava yoluna karşı zorlu inspirasyon yapılmaya çalışılması sonucu oluşan negatif intratorasik basınç, hipoksemi ve hiperkapni sonucu meydana gelen yapısal değişiklikler olabilir.

Hipoksi ve apne dönemleri sırasında ve üst hava yolu tıkanıklığının kısmen veya tamamen tıkanması nedeni ile norepinefrin salgısında bir artış olur ve sol ventrikül ard yükü artar, atım volümü azalır

ve pulmoner kapiller basınç yükselir.<sup>17,18</sup> Sendrom X'li hastalardan özellikle tedaviye dirençli anjinası olan olguların OSAS açısından sorgulanması ve horlama, gündüz uyku hali gibi şikâyetleri olan hastalara polisomnografi yapılması sendrom X hastalarında faydalı olabilir ve semptomların kontrolünü sağlayabilir.

Sonuç olarak; birçok kardiyovasküler komplikasyonlara neden olan OSAS'ı, sendrom X hastalarında normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgu bu hastalıklar arasında neden sonuç ilişkisi olabilir veya sendrom X, OSAS için bağımsız bir risk faktörü de olabilir. OSAS ve sendrom X ilişkisi ile ilgili ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, Pozderac R, Boudoulas H. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: A marker of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993; 126: 1320-5.
2. Kemp HG, Kronmall RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms. A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
3. Baim DS, Harrison DC. Nonatherosclerotic coronary heart disease (including coronary artery spasm In: Hurst JW, eds. *The Heart*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1982: 1158-70.
4. 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.
5. Vrints C, Herman AG. Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol* 1991; 46: 399-418.
6. Bertolet BD, Pepine CJ. The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome X. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6: 496-502.
7. Goel PK, Gupta SK, Aggarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001; 52: 507-14.
8. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
9. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
10. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-4.
11. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium-hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J* 1997; 18: 1296-9.
12. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S, et al. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ve düzeltilmiş TİMİ kare sayısı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dem Arş* 2002; 30: 466-72.
13. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 2000; 8: 1050-64.
14. Rosana GM, Kaski JC, Arie S, et al. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1175-80.
15. Norris JW, Hachinski VC, Myers MG, et al. Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke*. 1979; 10:548-53.
16. Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke* 1984;15:990-3
17. Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, Wolski D, Silver MD, Hachinski VC. Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the rat. *Brain Res* 1989; 502: 296-305.
18. Silverberg DS, Oksenberg A, Laina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, under diagnosed and undertreated. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1319-25.