

## بررسی سندرم X در بیماران بستری در بخش آنژیوگرافی

### بیمارستان افشار یزد، ۷۹-۱۳۷۸

دکتر منصور رفیعی (استادیار)\*، دکتر سید محمود صدر (دانشیار)\*، دکتر محمد رضا میرجلیلی\*\*، دکتر مجید نایب زاده\*\*، دکتر سیده مهدیه نماینده\*\*\*

\* دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

\*\* متخصص داخلی

\*\*\* پزشک عمومی

### چکیده

**مقدمه:** مقایسه پرده‌های صماخ در گروه شاهد همه بیماران مبتلا به آنژین صدری ا نسداد عروق کرونر ندارند. یافتن آنژیوگرافی کرونر طبیعی در بیماران مبتلا به آنژین صدری و تست ورزش مثبت به نام سندرم X معروف شده است. این گروه از بیماران حدود ۲۵-۳۰ درصد موارد آنژین صدری که آنژیوگرافی شده‌اند را تشکیل می‌دهند. این مطالعه جهت تعیین مشخصات بیماران مبتلا به سندرم X و مقایسه آن با افراد با کرونر غیر طبیعی بیماران مشکوک به بیماری کرونر صورت گرفته است.

**مواد و روشها:** تعداد ۲۰۰ بیمار که جهت آنژیوگرافی عروق کرونر به بیمارستان افشار یزد معرفی شده بودند از نظر سندرم X مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعه آینده‌نگر، توصیفی-تحلیلی و روش تحقیق از نوع Cross sectional بود. به دلیل مبهم بودن نتایج آنژیوگرافی ۶ بیمار از مطالعه خارج شده و نهایتاً ۱۹۴ بیمار در مطالعه شرکت کردند. بیماران از نظر ریسک فاکتورها (فشار خون بالا، سابقه فامیلی مثبت، دیابت، هیپرلیپیدمی، سیگار) علائم بالینی، یافته‌های ECG و نتایج تست ورزش مورد ارزیابی قرار گرفته و در نهایت مورد آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند و بر اساس نتایج آن به دو گروه سندرم X (کرونر نرمال) و گروه با کرونر غیرطبیعی تقسیم شدند.

**یافته‌ها:** از ۱۹۴ بیمار مورد مطالعه ۵۱ بیمار (۲۶/۳٪) کرونر طبیعی داشتند. همچنین در ۳۸/۹٪ زنان آنژیوگرافی شده کرونر طبیعی وجود داشت (در مقایسه با ۲۱/۴٪ در جامعه مردان ( $P=0.013$ ). از نظر فراوانی ریسک فاکتورها در گروه با عروق کرونر نرمال، فشار خون بالا در ۳۷٪، هیپرلیپیدمی در ۵۰٪، سیگار در ۲۵٪، دیابت در ۱۲٪، چاقی در ۴۵٪ و سابقه فامیلی مثبت در ۲۱/۵٪ موارد دیده شد (در مقایسه فشار خون بالا در ۴۲٪، هیپرلیپیدمی در ۵۱٪، سیگار در ۳۷٪، دیابت در ۲۸٪، چاقی در ۴۷٪ و سابقه فامیلی مثبت در ۴۷٪ بیماران با کرونر غیر طبیعی وجود داشت). درد در ۲۴٪ بیماران مبتلا به سندرم X به TNG زیر زبانی پاسخ مطلوب داده بود (در مقایسه با ۷۶٪ پاسخ در گروه با کرونر غیرطبیعی ( $P=0.049$ ) از نظر Functional class ۸۷٪ بیماران در کلاس ۲ و ۱ و تنها ۱۳٪ بیماران در کلاس ۳ و ۴ قرار گرفتند، ۲۶٪ درد آتیپیکال و ۵۰٪ ECG طبیعی داشتند و همچنین ۵۱٪ بیماران توانسته بودند تا مراحل ۳ و ۴ تست ورزش را انجام دهند.

**نتیجه گیری و توصیه ها** در کل از این مطالعه چنین نتیجه گرفته شد که سندرم X در جامعه زنان شایع تر است، درد با فعالیت ارتباط کمتری دارد ( $P=0.014$ ) کمتر به TNG زیر زبانی پاسخ می‌دهد ( $P\text{ Value}=0.049$ )، اکثر بیماران سابقه فامیلی بیماری قلبی ندارند و ECG طبیعی در بخش بیشتری از بیماران دیده می‌شود ( $P=0.00$ ). دیابت و فشارخون به طور معنی‌داری در گروه سندرم X کمتر از گروه غیر نرمال است (فشارخون  $P=0.03$ ) و (دیابت  $P=0.04$ ).

## مقدمه

آنژیوگرافی طبیعی در بیمارانی که دارای آنژین صدری هستند و تست ورزش مثبت دارند یکی از یافته‌های نسبتاً شایع در هر مرکز آنژیوگرافی است آنژین و یا دردهای قفسه صدری مشابه که در حضور آنژیوگرافی طبیعی عروق کرونر رخ می‌دهند را که تحت عنوان سندرم X طبقه‌بندی می‌کنند، که البته پیش از این در سال ۱۹۷۳ این ترم توسط آقای Kemp بکار رفته است (۱). این گروه از بیماران که در حدود ۲۵-۳۰ درصد موارد آنژین صدری را تشکیل می‌دهند (۲،۱)، در مقایسه با بیماران با کرونر غیرطبیعی دارای خصوصیات متفاوتی هستند، مدتها دارو مصرف می‌کنند و در نهایت به خاطر عدم پاسخ مطلوب تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار می‌گیرند (۴، ۳،۵). در سندرم X پاتوفیزیولوژی التهاب و آسیب اندوتلیال باعث رادیکالهای آزاد سوپراکسید مطرح می‌باشد (۶). مطالعات دیگر اختلال عملکرد آندوتلیوم را ثابت کرده‌اند و سندرم X را بعنوان بیماری میکروواسکولار عروق کرونر در نظر گرفته‌اند (۷). از نظر بار اقتصادی سندرم X هنوز به عنوان یک مشکل اقتصادی و یک معضلی در تصمیم‌گیری جهت انجام آنژیوگرافی باقی مانده است (۱۲).

سندرم X در خانم‌ها بیشتر دیده می‌شود و اکثراً Post-menopause هستند، بطوریکه در دو مطالعه ۴۱٪ زنانی که به علت درد سینه آنژیوگرافی شده بودند مبتلا به این سندرم بودند (در مقایسه تنها ۸٪ مردان مبتلا به این سندرم بودند) (۴، ۵). از طرف دیگر بیماران مبتلا به این سندرم دارای زمینه‌های پسکونوروز خصوصاً حملات Panic می‌باشند (۵). درد این بیماران با فعالیت ارتباط ندارد و بیشتر در حین استراحت رخ می‌دهد. معمولاً حملات درد مدت طولانی‌تری طول می‌کشد بطوریکه ۲۵٪ موارد بیشتر از ۳۰ دقیقه تداوم می‌یابد. در مطالعه‌ای در لندن درد اکثراً بیشتر از ده دقیقه طول کشیده و عموماً در استراحت بود و تنها ۵۰٪ آنها به TNG پاسخ دادند (۹) پاسخ به TNG زیربانی معمولاً خفیف است (۱۰) بیماری‌های روماتولوژیک، خصوصاً Fibromyalgia در آنها شایع‌تر می‌باشد. علی‌رغم شدت و مدت درد، علائم

اختلال عملکرد بطن چپ در اکوکاردیوگرافی دیده نمی‌شود. روش‌های تشخیصی دیگر مثل SPECT نشان داده‌اند که ۲۷/۹٪ آنها پروفیوژن نرمال میوکارد دارند و ۱۴٪ نقص پروفیوژن ثابت دارند، ۴۶/۵٪ نقص گذرای پروفیوژن دارند و ۱۱/۶٪ نقص پروفیوژن برگشت‌پذیر دارند. نقص‌های پروفیوژن میوکارد در سندرم X با الکتروکاردیوگرام در حین ورزش ارتباط واضحی ندارند (۸). این مطالعه به منظور تعیین شیوع و بررسی مشخصات این گروه از بیماران و مقایسه آن با بیمارانی که دارای عروق کرونر غیرطبیعی هستند بر روی ۲۰۰ مورد از افرادی که به علت ایسکمی قلبی مورد آنژیوگرافی قرار گرفته‌اند صورت گرفته است.

## مواد و روش‌ها

نوع مطالعه توصیفی، تحلیلی است و روش تحقیق از نوع Cross Sectional می‌باشد. جامعه مورد بررسی شامل ۲۰۰ بیمار مشکوک به IHD بود که برای تأیید تشخیص آنژیوگرافی عروق کرونر قلب برای آنها پیشنهاد شده بود روش نمونه‌گیری بصورت سرشماری در جامعه مورد بررسی از تاریخ ۹/۱ ۷۸٪ لغایت ۷۹/۱۱/۱ تکمیل تعداد نمونه‌ها بود. بیماران مورد بررسی کسانی بودند که طی بررسی‌های کلینیکی و پاراکلینیکی ایسکمی قلبی برای آنها مطرح شده بود و جهت اثبات تشخیص تحت آنژیوگرافی عروق کرونر به عنوان Gold Standard Test قرار گرفته بودند. روز قبل از آنژیوگرافی بیماران در بخش قلب بیمارستان افشار بستری شده، همزمان اطلاعات لازم در پرسشنامه‌ای که از قبل طراحی شده بود توسط افراد محقق تکمیل می‌گردید. پرسشنامه حاوی اطلاعات لازم در مورد خصوصیات دموگرافیک، علائم بالینی، ریسک فاکتورهای IHD، یافته‌های ECG، اکوکاردیوگرافی و تست ورزش و اطلاعات پاراکلینیکی دیگر شامل سطح FBS، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و HDL بود که بر حسب میلی‌گرم در دسی لیتر اندازه‌گیری شد. بعد از انجام آنژیوگرافی اطلاعات حاصل از آن به پرسشنامه اضافه می‌گردید. از مجموع ۲۰۰ مورد در نظر گرفته شده، ۶ مورد بدلیل مبهم بودن نتایج آنژیوگرافی از مطالعه کنار رفتند و نهایتاً ۱۹۴ بیمار در مطالعه شرکت داده شدند. تجزیه و تحلیل اطلاعات به وسیله رایانه و

آنژیوگرافی طبیعی شامل ۳۰ مرد و ۲۱ زن و گروه با آنژیوگرافی غیر طبیعی متشکل از ۳۳ زن و ۱۱۰ مرد بود.

شیوع ریسک فاکتورها در افرادی که عروق طبیعی داشتند به ترتیب شامل فشار خون بالا ۳۷٪، هیپر لیپیدی ۵۱٪، مصرف سیگار ۲۵٪، دیابت ۱۲٪، چاقی ۴۵٪ و سابقه فامیلی مثبت ایسکمی قلبی ۲۱/۵٪ بود در حالی که در گروه با عروق کرونر غیر طبیعی فشار خون بالا در ۴۲٪ موارد، هیپرلیپیدی ۵۰٪، مصرف سیگار ۳۷٪، دیابت ۲۸٪، چاقی ۴۷٪ و سابقه فامیلی مثبت بیماری ایسکمی قلبی در ۴۳٪ موارد وجود داشت (جدول شماره ۱) و از نظر آماری تفاوت معنی داری از نظر ریسک فاکتورهای سابقه فامیلی مثبت، سیگار و دیابت بین دو گروه وجود داشت (نمودار شماره ۱).

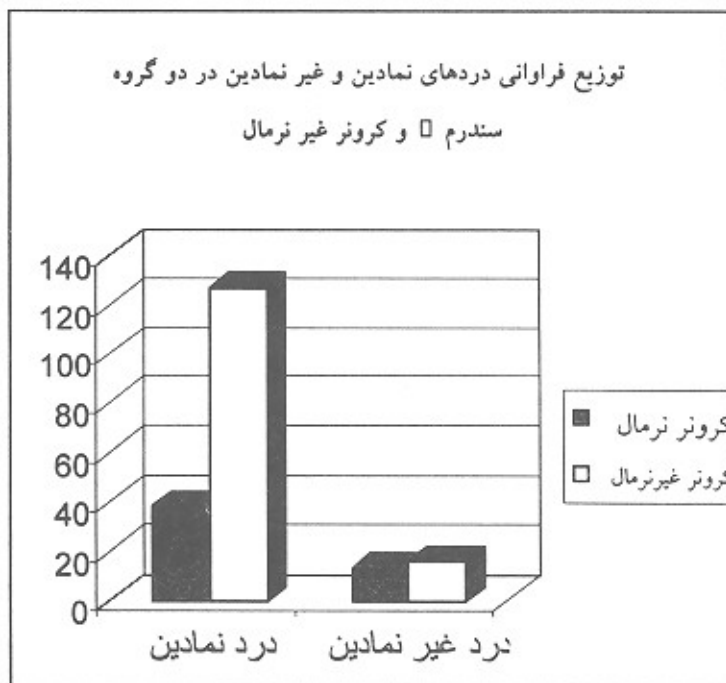
با استفاده از نرم افزار آماری SPSS صورت گرفت آزمون آماری استفاده شده نیز Chi-Square- Test و Fisher-Exat- Test بود. و P-Value کمتر از 0.05 از نظر آماری معنی دار تعریف شد. در این مطالعه فشار خون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ به عنوان هیپرتانسیون تری گلیسرید و کلسترول بالای ۲۰۰ به عنوان هیپرلیپیدی و BMI بالاتر از ۳۰ به عنوان چاقی منظور گردید.

## یافته‌ها

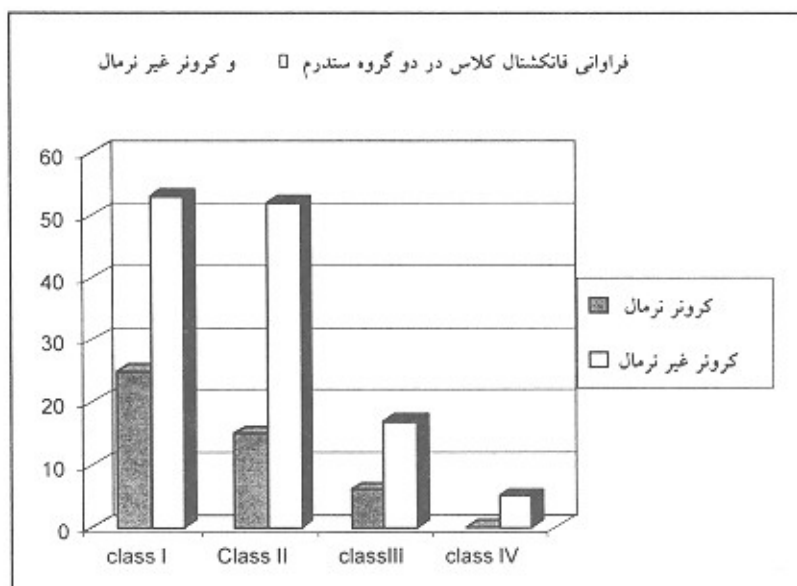
از ۱۹۴ بیماری که آنژیوگرافی شدند ۱۴۳ بیمار عروق کرونر غیر طبیعی و ۵۱ نفر آنژیوگرافی طبیعی داشتند. گروه با

جدول شماره ۱- فراوانی ریسک فاکتورهای IHD در دو گروه سندرم X و گروه کرونر غیر نرمال دیابت (P=0.04) و فشار خون (P=0.03) به طور معنی داری در گروه سندرم X کمتر مشاهده شد

	Smoking	%	Over weight	%	HTN	%	DM	%
کرونر نرمال	۱۳	٪۲۰/۳۱	۲۳	٪۲۳/۷۵	۱۹	٪۱۳/۰۴	۶	٪۲۰/۳۱
کرونر غیر نرمال	۵۱	٪۷۹/۶۹	۶۸	٪۷۶/۲۵	۶۱	٪۸۷/۹۶	۴۰	٪۷۹/۶۹
جمع	۶۴	٪۱۰۰	۹۱	٪۱۰۰	۸۰	٪۱۰۰	۴۶	٪۱۰۰



نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی Typical & Atypical chest pain در دو گروه سندرم X و کرونر غیر نرمال P=0.015



نمودار شماره ۲- توزیع فراوانی فانکشنال کلاس در دو گروه سندرم X و کرونیتر غیر نرمان  $P=0.00$

از نظر سطح متوسط چربی‌های خون در افراد با کرونیتر سالم و بیماران با کرونیتر غیرطبیعی، اگر چه سطح تری‌گلیسرید و کلسترول و LDL در افرادی که مبتلا به سندرم X بودند پایین‌تر از گروه دیگر بود اما این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. اما سطح HDL در گروه بیماران با کرونیتر سالم بالاتر از گروه دیگر بود (۴۲ در گروه سالم در مقایسه با ۳۷ در گروه با کرونیتر بیمار) و این تفاوت نیز به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.015$ ).

## بحث

حدود ۲۵٪ بیمارانسی که به علت آنزین صدری مراجعه میکنند، در آنژیوگرافی عروق کرونیتر ضایعه‌ای که توجیه‌کننده علائم کلینیکی و یا تست ورزش بیمار باشد، وجود ندارد. این افراد به نام سندرم X معروف شده‌اند. بر اساس مطالعات موجود ۱۵-۳۰٪ بیماران مبتلا به آنزین صدری در آنژیوگرافی عروق کرونیتر طبیعی داشته‌اند. (۵) این سندرم در خانم‌ها خصوصاً در دوران postmenopose شایع‌تر است (۴) در مطالعه ما از ۱۹۴ بیمار مورد بررسی، ۲۶/۳٪ عروق کرونیتر طبیعی داشتند که با سایر مطالعات مطابقت داشت (۵). ۳۸/۹٪

۲۶٪ بیماران با عروق طبیعی و ۱۱٪ بیماران با عروق کرونیتر غیرطبیعی در آنتی‌بیوتیک داشتند که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.03$ ) (نمودار شماره ۲). از طرف دیگر درد تنها در ۲۴٪ بیماران با کرونیتر سالم به نیتروگلیسرین زیر زبانی پاسخ داده بود در حالی که در گروه دیگر ۷۶٪ بیماران پاسخ مناسب به نیتروگلیسرین زیر زبانی داده بودند که تفاوت واضحی بین دو گروه وجود داشت ( $P = 0.049$ ).

از نظر Functional Class<sup>۱</sup> ۸۷٪ افراد با عروق طبیعی در کلاس ۱ و ۲ و بقیه در کلاس ۳ و ۴ بودند در حالی که در گروه دیگر ۷۵٪ بیماران در کلاس ۱ و ۲ و ۲۵٪ در کلاس ۳ و ۴ قرار گرفتند. ۵۰٪ بیماران با آنژیوگرافی نرمان ECG طبیعی داشتند اما تنها در ۳۱٪ افراد با عروق مبتلا ECG طبیعی بود که این تفاوت نیز معنی‌دار بود ( $P = 0.02$ ). ۵۱٪ افراد با عروق کرونیتر نرمان توانسته بودند تا Stage ۳ و ۴ تست ورزش را انجام دهند اما از طرف دیگر تنها ۳۴٪ افراد گروه دیگر توانسته بودند تا این مرحله از تست ورزش را طی کنند که این اختلاف نیز به لحاظ آماری معنی‌دار بود.

<sup>۱</sup> functional class :

Canadian Cardiovascular society angina pectoris classification بر اساس تقسیم بندی

زنانی که مورد آنژیوگرافی قرار گرفته بودند دارای کرونر طبیعی و ۶۱/۱٪ کرونر غیرطبیعی داشتند در حالی که در مردان این نسبت به ترتیب برابر با ۲۱/۴٪ و ۷۸/۶٪ بوده که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت. به عبارت دیگر در مطالعه ما هم سندرم X در زنان شیوع بیشتری داشت (P=0.013).

از نظر یافته‌های بالینی درد سینه در مبتلایان به سندرم X اغلب آتپیکال و طولانی تر است و کمتر به درمان‌های رایج ضد ایسکمی و همچنین به نیتروگلیسرین زیر زبانی پاسخ می‌دهد (۴،۳). در مطالعه ما ۲۶٪ افراد با عروق کرونر نرمال و ۱۱٪ افراد با کرونر غیرطبیعی درد سینه آتپیک داشتند. بیماران با کرونر طبیعی از نظر شدت درد میزان ارتباط آن با فعالیت با گروه بیمارانی که کرونر غیر طبیعی داشتند مقایسه شدند، ۱۳٪ بیماران با کرونر سالم و ۲۵٪ بیماران با کرونر غیر طبیعی در کلاس ۳ و ۴ آنژین صدری قرار داشتند. درد در ۳۴٪ بیماران با کرونر سالم و ۷۶٪ بیماران با کرونر غیرطبیعی به نیتروگلیسرین زیر زبانی پاسخ مطلوب داشته است. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود (P=0.049)، و احتمالاً به علت تفاوت مکانیسم درد دو گروه است. در ارتباط با ریسک فاکتورها ۴۳٪ بیماران مبتلا به سندرم X فشار خون بالا دارند (۱۰) در مطالعه ما به ترتیب فشار خون بالا در ۳۷٪، هیپر لیپیدمی ۵۱٪، مصرف سیگار ۲۵٪، دیابت ۱۲٪، چاقی ۴۵٪ و سابقه فامیلی مثبت بیماری ایسکمیک در ۲۱/۵٪ وجود داشت در حالی که در گروه با عروق کرونر غیر طبیعی فشار خون بالا در ۴۲٪ موارد، هیپر لیپیدمی ۵۰٪، مصرف سیگار ۳۷٪، دیابت ۲۸٪، چاقی ۴۷٪ و سابقه فامیلی مثبت ایسکمی قلبی در ۴۳٪ موارد دیده شد. این دو گروه از نظر دیابت و فشار خون سابقه فامیلی مثبت و استعمال سیگار با هم تفاوت داشتند که این تفاوت برای تفکیک این دو گروه از نظر بالینی می‌تواند کمک کننده مهمی باشد.

از نظر یافته‌های پاراکلینیکی حدود ۵۰٪ بیماران با عروق کرونر نرمال دارای تغییرات ST در زمان تست ورزش هستند. ۶۰٪ مبتلایان به سندرم X در طول آنژیوگرافی در صورت تزریق پاپاورین (وازودیلاتور) دچار تغییرات ST می‌شوند. در یک مطالعه دیگر در ۲۰٪ بیماران با آنژیوگرافی نرمال تست ورزش مثبت بود (۱۱). در مطالعه ما ۵۵٪ بیماران با عروق نرمال ECG طبیعی داشتند در حالیکه تنها در ۳۱٪ افراد گروه مقابل ECG نرمال گزارش شد (P=0.00). ۵۱٪ بیماران با عروق نرمال توانسته بودند بدون مشکل تست ورزش را تا مراحل ۳ و ۴ طی کنند در حالیکه تنها ۳۱٪ افراد گروه با کرونر غیر طبیعی این مرحله پیش رفته بودند.

اگر چه سطوح متوسط تری‌گلیسیرید و کلسترول در دو گروه تفاوت زیادی نداشت ولی متوسط HDL در گروه با عروق نرمال ۴۲ و در گروه دیگر ۳۷ بود. که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است (P=0.02).

### نتیجه‌گیری

در کل از این مطالعه چنین نتیجه گرفته شد که سندرم X در جامعه زنان شایع‌تر است و درد با فعالیت ارتباط کمتری دارد، کمتر به TNG زیر زبانی پاسخ میدهد و اکثر بیماران سابقه فامیلی بیماری قلبی ندارند و ECG طبیعی در بخش بیشتری از بیماران دیده می‌شود.

### پیشنهادات:

باتوجه به اینکه حدود ۲۰ - ۳۰٪ زنان با آنژین صدری آنژیوگرافی نرمال دارند و با توجه به بار اقتصادی این بیماری و استرس روانی ناشی از آن می‌توان در مورد زنان با آنژین آتپیک صدری که با فعالیت کمتر ارتباط دارد و به TNG پاسخ خوبی نمی‌دهد، سابقه فامیلی بیماری قلبی ندارند و ECG طبیعی دارند احتمال وجود این سندرم را در نظر گرفت و در تصمیم‌گیری جهت آنژیوگرافی تداخل داد.

## منابع

1. Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276:1063-1066.

2. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80:59-70.

3. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: Report of a six-year experience. *Am J Med* 1973; 54:735-742.

4. Heart and Stroke Facts: 1996 Statistical Supplement. Dallas, TX: American Heart Association.

5. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiol Dis* 1992; 35(1):1-18.

6. Lin CP, Lin Wt, Leu HB, et al. Differential mononuclear cell activity and endothelial inflammation in coronary artery disease and cardiac syndrome X. *Int J Cardiol*. 2003 May; 89(1) 53-62

7. Soysal D, Savas S, Susam I, et al. The association of plasma homocysteine, coronary risk

factors and serum nitrite in patients with coronary artery disease, vascular syndrome X and healthy subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003 Mar; 3(1) : 35-7.

8) Hsu HB, Shiau YC, Koa A, et al. Technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single photon emission computed tomography in syndrome X : a preliminary report. *Jpn Heart J*. 2003 Mar; 44(2) : 153-62.

9. Langer A, Freeman MR, Josse RG, et al. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991; 67:1073-1078.

10. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1842-1847.

11. Godsland IF, Crook D, Stevenson JC, et al. Insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiometabolic syndrome X. *Br Heart J* 1995; 74: 47-52.

12. Steren E. Rais. MD, Richard Holubkou, phd, j. conrad smith, MD, coronary microvascular Dysfunction is High prevalent in women with chest pain in the Absence of coronary Artery Disease : Result from NHLBI wise study (*Am heart J* 141 (5) : 735 - 741 ), 2001. c 2001 Mosby, Inc).