

Non Kardiyak Göğüs Ağrısı: Tanı ve Güncel Tedavi

Elife ERARSLAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ

Göğüs ağrısı etiyolojik nedene göre kardiyak ve nonkardiyak göğüs ağrısı şeklinde iki gruba ayrılır. Nonkardiyak göğüs ağrısı, nonkardiyak orjinli, anjina benzeri tekrarlayan substernal göğüs ağrısı olarak tanımlanır. Nonkardiyak göğüs ağrısı (NKG) çok yaygın görülen ve hasta için önemli morbidite nedeni olan bir patolojidir. Gastrointestinal değerlendirmeye başlamadan ve NKG tanısı konulmadan önce göğüs ağrısının kardiyak nedenlerinin ekarte edilmesi zorunludur.

Hastalığın heterojen doğası nedeniyle NKG tedavisi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. NKG tedavisi son 10 yılda oldukça gelişmiş ve günümüzde gastroözofageal reflü (GÖR) ve visseral sensitivite üzerine odaklanılmıştır. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ilişkili NKG'da standard tedavi proton pompa inhibitörleri (PPI) ile agresif tedavi olmalıdır. GÖRH ilişkisiz NKG'da tedavinin hedefi özofagus motilite bozuklukları veya visseral hiperaljezi olmalıdır. Özofagus dismotilitesi relatif olarak daha nadir görülür. GÖRH ilişkisiz NKG'lı hastalarda düz kas gevşeticilerin semptomları iyileştirmedeki etkinliğinin çok sınırlı olduğu gösterilmiştir. Tersine trisiklik antidepresanlar (TCAs), trazodon ve selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) gibi ağrı modülatörleri GÖRH ilişkisiz NKG tedavisinin esasları olarak düşünülür (1-3).

EPİDEMİYOLOJİ

Göğüs ağrısı çok yaygın bir prezantasyondur. Nonkardiyak göğüs ağrısı Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin

%25'ten fazlasında, Avustralya'da %33, İspanya'da %8-28, Arjantin'de %24 ve Güney Çin'de %21'de görülür (1,2). Bildirilen farklı çalışmalarda GÖRH prevalansı %21-60 arasında değişmektedir (1). Bir çalışmada NKG yapan en sık sebep %41 ile GÖRH iken, bunu sırası ile GÖRH ilişkili özofageal dismotilite (%19) ve GÖRH ilişkisiz özofageal dismotilite (%22) izlemiştir (3). NKG her iki cinste de görülür. NKG prevalansı yaşla birlikte azalmaktadır. Bu hastaların %36'sında göğüs duvarı kaynaklı nedenler, %19'unda gastrointestinal nedenler, %16'sında kardiyak nedenler, %8-50'sinde psikiyatrik nedenler, %5'inde pulmoner nedenler söz konusudur (4,5). NKG ile gelen hastalarda yapılan bir çalışmada nonkardiyak göğüs ağrılı 910 hastaya özofagus motilite testi yapılmış ve hastaların %28'inde anormal motilite ve sadece %3'ünde özofagus spazmı olduğu bulunmuştur (6).

ETİYOLOJİ

NKG'nın en yaygın özofageal nedeni olan GÖRH, Batı ülkelerinde NKG yapan nedenlerin %60'tan fazlasını oluşturur (7, 8). NKG'nın patofizyolojisinde; gastroözofageal reflü, nonasid reflü, özofageal dismotilite, visseral hipersensitivite ve beyin-barsak arasındaki etkileşim, psikosomatik bozukluklar ve anksiyete vardır. Çalışmalarda NKG'lı hastaların yaklaşık %50'den fazlasında anormal asid maruziyeti olduğu gösterilmiştir (1). Tablo 1'de etiyolojide rol oynayan hastalıklar görülmektedir (6,9).

Tablo 1. Nonkardiak göğüs ağrısı nedenleri

I. Psikiyatrik nedenler	Duygulanım bozuklukları
	Anksiyete bozuklukları
	Somatoform bozukluklar
II. Gastrointestinal nedenler	
1. Özofageal nedenler	
a. Mukozal nedenler	
-Reflü özofajit	
-Non-reflü özofajit	Kandida ve CMV özofajiti
	Pill özofajiti
	Koroziv özofajit
	Eozinofilik özofajit
b. Motilite bozuklukları	Diffüz özofageal spazm
	Nutcracker özofagus
	Akalazya
2. Nonözofageal nedenler	Biliyer nedenler
	Peptik ülser
	Pankreatit
III. Göğüs duvarı ile ilgili nedenler	Servikal disk hastalığı
	Kostokondrit
	Fibrozit
	H. zoster
	Nöropatik ağrı
	Kosta fraktürü
IV. Pulmoner nedenler	Pulmoner emboli,
	Plörit, pnömoni
	Pnömotoraks
	Pulmoner hipertansiyon

CMV: Sitomegalovirüs.

KLİNİK

Non kardiyak göğüs ağrısı genellikle sternum arkasında hissedilir ve sıkıcı bir ağrı ya da basınç hissi olarak tarif edilir. Ağrı bazı hastalarda sol kol veya sırta yayılabilir. Hastalar aynı zamanda epigastrik yanma hissi ya da reflüden şikayet edebilir. Ağrı, birkaç dakika veya saat sürebilir. Esasen klinik semptomlarla NKG, kardiyak göğüs ağrısından kesin olarak ayırt edilemez. Ancak, ağrının karakteristik özellikleri kardiyak ağrıyı nonkardiyak ağrıdan ayırmaya yardımcı olabilir. Ağrı boyun ve kollara yayılabilen ve gliseril trinitrat ile rahatlayan karakterde olabilir. Bu durumda NKG'ni gerçek kardiyak ağrıdan ayırt etmek çok güç olabilir. Ancak ayırt edici bir özellik olarak ağrının sırta yayılımı kardiyak göğüs ağrısı (KGA) kadar yaygın değildir (8).

Non kardiyak göğüs ağrısı olan hastalar kardiyak göğüs ağrılı hastalarla karşılaştırıldığında daha genç, daha fazla alkol ve si-

gara tüketen, ve daha sıklıkla anksiyeteden şikayet eden hastalardır. NKG her iki cinste de sık görülmekle birlikte bazı çalışmalarda kadınların NKG nedeni ile daha sık acil servise gittiği bildirilmektedir (1).

Gastroözofageal reflüye bağlı göğüs ağrısı bir kaç dakikadan bir kaç saate kadar uzayabilir, kendiliğinden geçebilir ya da antisekretuar ilaçlar ve antiasitler özofageal semptomları rahatlatılabilir. Yemek sonrası oluşur, uykudan uyandırabilir, stresle artabilir, proton pompa inhibitörlerine (PPI) cevap vermesi tanıyı kolaylaştırır.

Nonreflü özofajit uygulanan tıbbi tedavilere, Candida, Cytomegalovirus (CMV) gibi enfeksiyonlara ve radyasyona bağlı olabilir. Göğüs ağrısına eşlik eden diğer semptomların varlığı tanıya yardımcı olabilir. Eğer göğüs ağrısına disfaji eşlik ediyorsa ağrı özofagus kaynaklı ve özellikle sıvı gıdalara karşı disfaji varsa motilite bozukluğu düşünülmelidir. Özofagus kökenli göğüs ağrıları yutma ve postür değişikliği ile provoke olabilirler, noktürnal olabilirler ve regürjitasyon eşlik edebilir. Pill özofajitleri akut göğüs ağrısı nedenlerindedir. Hastalar ani başlayan retrosternal göğüs ağrısı ve odinofaji tanımlar. Anamnez ve endoskopi ile tanı konur. Eozinofilik özofajit, mide ekşimesi, yutma güçlüğü ya da göğüs ağrısı şikayetleri ile GÖRH'ü taklit edebilir. Ancak, eozinofilik özofajit ile ilişkili semptomlar antiasit tedaviye dirençli olabilir (10).

Kas ve iskelet sisteminden kaynaklanan göğüs ağrıları sıklıkla ani başlar, devamlıdır, saatler, günler veya haftalarca sürebilir. Aerofajik hastalar genellikle stresli, psikolabil kişilerdir. Aşırı geçirtili, karın şişliği veya flatulans şikayetlerinden biri veya hepsi birlikte olabilir. Bu hastalarda yutulan hava aşırı distansiyona ve sonra göğüs ağrısına neden olur.

TANI

Nonkardiyak göğüs ağrısı tanısı konulmadan önce yaşamı tehdit eden kardiyopulmoner patolojiler (pulmoner emboli, aort diseksiyonu, tansiyon pnömotoraks ve akut koroner sendrom gibi) ve özofagus rüptürü ekarte edilmeli ve hasta rahatlatılmalıdır (3,4,11,12). Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların %60-90'ında altta yatan kardiyovasküler bir hastalık yoktur (13). Ayırıcı tanıda Şekil 1'deki algoritm kullanılabilir (1).



Şekil 1. Nonkardiyak göğüs ağrısının ayırıcı tanısı

1. Kardiyak Testler

Hastaların tele-akciğer grafisi, elektrokardiyografi, eforlu elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi, myokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi yapılmalıdır.

2. Özofageal Testler

Klinik belirtiler veya alarm semptom ve işaretleri olan hastalar (disfaji, odinofaji, gastrointestinal kanama, kilo kaybı) erken dönemde üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi ile değerlendirilmelidir.

a. Erken Üst GİS Endoskopisi: Alarm semptomları olan hastalara göğüs ağrısının özofageal orjinini değerlendirmek için ilk 2 hafta içinde endoskopi yapılmalıdır. Eozinofilik özofajiti ekarte etmek için endoskopik biyopsi alınması önerilir (10). Endoskopi, striktür, Schatzki halkası ve hiatal herni gibi yapısal anormallikleri tespit etmeye yardımcı olabilir (14). Endoskopi vakaların sadece %5-10'unda sensitif değildir. Son derece özel, pahalı ve invaziv bir yöntemdir. Eğer endoskopi normal ve semptomlar sebat ediyorsa asit supresyon tedavisi denenmelidir.

b. Asit Supresyon Tedavisi: Alarm semptomları olmayan-rekürren NKA olan hastalarda GÖRH'ün yüksek prevalansı nedeni ile erken değerlendirme sırasında PPI tedavisi başlanır (6). Asit supresyon tedavisi "PPI Testi" olarak da adlandırılır. Bu periyotta 2-8 haftalık süre ile yüksek doz PPI (omeprazole 40 mg 2x1 ve eşdeğerleri) kullanılır. Semptomları düzelen hastalarda daha sonra PPI dozu rekürren semptomları kont-

rol eden en etkin düşük doza azaltılabilir (3,6,8). İlaçlar kolayca bulunabilir, ucuz ve non-invazivdir. Hem tanı hem de tedavi avantajları vardır (6). Semptomları reflüye bağlı olmayan hastalarda (özofagus motilite bozukluğu, fonksiyonel göğüs ağrısı) endoskopi, ayaktan pH monitörizasyonu, kombine empedans pH testi ve özofagus manometrisi gibi diğer yöntemlerle etyoloji araştırılmalıdır.

c. Ambulatuvar pH Monitörizasyonu: Bu yöntem persistan semptomların asit veya non-asit reflüye bağlı olup olmadığını netleştirebilir. Semptomlar ve asit reflüsü arasındaki günlük ilişkiyi gösterir. Hassas ve spesifik olan bu yöntem PPI direncini ekarte etmeye yardımcı olabilir. Endoskopi kullanılarak distal özofagusa bir prob yerleştirilir ve 48 saat boyunca pH değişiklikleri ölçülür, pahalı bir yöntemdir. Bu yöntem ile non-asit reflü vakalarının %25'inden fazlası atlanabilir (6).

d. İmpedans-pH Monitörizasyonu: GÖRH ile ilişkili NKA tanısı için altın standarttır. pH metre sadece asit reflüleri saptayabilirken, impedans çalışması ile asit, non-asit, gaz ve sıvı tüm reflüler saptanabilmektedir. pH monitorizasyonu gibi yapılır ama impedans için proba bir sensör ilave edilmiştir. Bu sensör özofagusa doğru bolus şeklinde geçen asit, safra vb. şeyleri tespit eder (6).

e. Özofageal Manometri: Amaç göğüs ağrısına neden olan özofagus motilite bozukluklarını ekarte etmektir. Ancak NKA hastalarının büyük kısmı (%70) normal özofageal motor aktivite gösterdiği için özofageal manometrinin değeri sınırlıdır (13). Çok sensitif değil fakat spesifiktir. İnce bir

sonda burundan distal özofagusu doğru ilerletilir. Hastadan su yudumlaması istenir ve ölçümler kaydedilir. Provokasyon sensitivitesini artırmak için Tensilon (edrophonium) kullanılabilir fakat yanlış pozitiflik sayısını artırarak spesifiteyi azaltır. Çoğu hasta tarafından kötü şekilde tolare edilir, masraflı ve invazivdir. Diffüz özofageal spazmda yüksek amplitüdü, geniş tabanlı, simültane ve repetitive kontraksiyonlar vardır.

f. Diğerleri; Asit perfüzyon testi (Bernstein testi), edrofonyum klorür stimülasyon testi (Tensilon testi), ya da intraözofageal balon distansiyonu dahil özofagusun provokatif testleri klinik uygulamada kullanılmaz. GÖRH, fonksiyonel göğüs ağrısı ve özofagus motilite bozukluklarının ayırt edilmesine yardımcı olmaz (15).

TEDAVİ

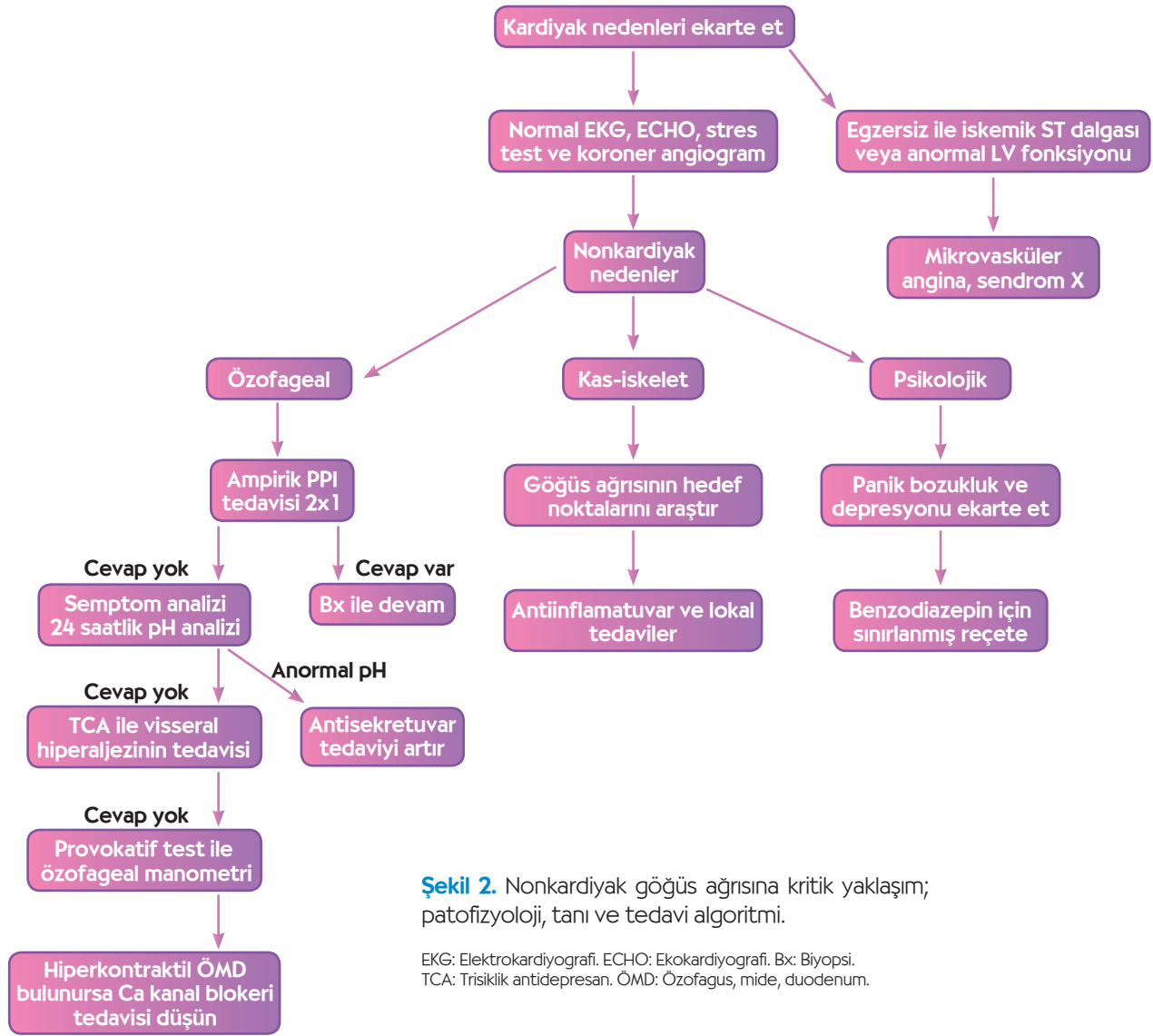
Tedavide ana prensip etiyolojik nedenin tedavi edilmesidir. Fonksiyonel özofagus göğüs ağrısı tedavisi büyük oranda ampiriktir. Özofageal göğüs ağrısının en yaygın nedeni GÖRH olduğu için NKGAlı hastaların tanı ve tedavisinde antireflü tedavinin rolü önemlidir. GÖRH ilişkisiz hastalarda tedavi, özofagus motilite bozuklukları veya visseral hiperaljeziyi hedeflemelidir. Çünkü NKGAlı oluşumunda özofagus motilite bozuklukları veya visseral hiperaljezinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (3).

Nonkardiyak göğüs ağrısı tedavisinde son on yılda GÖRH ve visseral aşırı duyarlılık üzerine odaklanılmıştır. Son yapılan sistematik bir metaanalizde GÖRH şüpheli hastalarda yüksek doz PPI tedavisi (omeprazol 40 mg 2x1 veya eşdeğerleri) etkili bulunmuştur. PPI ile agresif tedavi GÖRH ilişkili NKGAlı tedavisinde standard tedavidir (15). PPI tedavisine cevap veren hastalarda tanı büyük ihtimalle GÖRH ilişkili göğüs ağrısıdır. PPI tedavisi ile GÖRH ilişkili NKGAlı hastaların yaklaşık %80'inde tedaviye cevap alındığı gösterilmiştir (2). PPI tedavisine yeterli cevap vermeyen ve reflü tespit edilmeyen hastalarda motilite veya sensasyon bozukluğu olduğu kabul edilir. Gliseril trinitrat, uzun etkili nitratlar ve Ca kanal blokerleri ile tedavi denenerek değişik sonuçlar alınmıştır. Peptik ülser ve safra taşı gibi özofagus dışı hastalıklar saptandığında tedavi edilmelidir. Akalazyadaki motilite bozuklukları kabaca aynı tarzda tedavi edilmektedir. Bazı hastalarda uzun etkili nitratlar faydalı olabilir. Nonkardiyak göğüs ağrısına kritik yaklaşım; patofizyoloji, tanı ve tedavi algoritmi Şekil 2'de gösterilmiştir (16).

Ağrı Modülatörleri

Eğer GÖRH tedavisi etkisiz kalırsa NKGAlı'nın en olası nedeni özofageal hiperestezi'dir. Visseral hiperestezi GÖRH ilişkili olmayan NKGAlı hastaların etyolojisinde primer neden olarak düşünülür. Ancak visseral hipersensitivitenin altta yatan mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu sorun GÖRH ilişkisi olmayan NKGAlı tedavisini oldukça zorlaştırır. Gerçekten GÖRH ilişkisiz NKGAlı hastaların yalnızca %9-39'da PPI tedavisi ile tedavi sağlanır (3). Bu nedenle GÖRH ilişkisiz NKGAlı'nın esas tedavisi psikotrop ilaçlar veya adenozin reseptör antagonistleri gibi ağrı modülatör etkisi olan ajanlara doğru yönelmektedir (17). Nutcracker özofaguslu hastalarda etkili antireflü tedavi ile ilk önce GÖRH ekarte edilmelidir (1). Birçok ilacın ağrı modülasyonu veya visseral analjezik etki ile göğüs ağrısı semptomunu azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TCA) ilaçlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), teoflin ve trazodondur (1,2). Antidepresanlar göğüs ağrısına neden olan özofagus bozukluğunu tedavi etmek için ağrı modülatörleri gibi kullanılmıştır. Somatik ve visseral kaynaklı kronik ağrı sendromlarının tedavisinde düşük doz antidepresanların yararlı etkileri vardır. Son zamanlarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada genç yetişkin hastaların fonksiyonel göğüs ağrısında, serotonin-norepinefrin reuptake inhibitörü venlafaksin klinik etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada venlafaksin hidroklorür plasebo ile karşılaştırıldığında, dayanılabilir yan etkileri ile semptom skorunda anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (18).

Çok sayıda çalışmada TCA ilaçların hem visseral analjezik hem de Ca kanal inhibitörü etkisi olduğu gösterilmiştir. TCA ilaçlar hem santral nöromodülatör etkili hem de periferik visseral analjezik etkilidirler. Çoğunlukla amitriptilin, imipramin ve desipramin trazodon ile birlikte kullanılır (2). Bir çalışmada, imipraminin NKGAlı epizod sıklığında %52'lik bir azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışma imipraminin göğüs ağrısı üzerine visseral analjezik etkilerini desteklemiştir (19). Trisiklik antidepresanlar sıklıkla düşük dozlarda (imipramin 10 mg ve eşdeğerleri) kullanılır ve doz yavaş bir şekilde artırılır. Trazodon ile küçük bir grup hastada yapılan çalışmada NKGAlı ve diffüz özofageal spazm (DÖS)'lı hastalarda trazodon ve klomipramin ile tedaviyi takiben özofagus motilitesinde ve semptomlarda iyileşme bildirilmiştir (20). Selektif serotonin reuptake inhibitörleri ile NKGAlı hastalarda yapılan çalışma-



larda sertralin ve citalopram ile ağrı skorlarında önemli azalma olduğu gösterilmiştir (21,22). Teofiline yapılan başka bir çalışmada 200 mg 3x1 alan fonksiyonel göğüs ağrılı hastalarda göğüs ağrısını önlemede plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (1).

Psikolojik Tedavi

Nonkardiyak göğüs ağrılı hastalarda psikolojik komorbiditeler, başlıca depresyon ve anksiyete yaygındır. Psikoterapi özellikle hipokondriasis, anksiyete veya panik bozukluğu olan NKG'lı hastaların tedavisinde yardımcı olabilir (1,3). Eğer hasta yukarıda bahsedilen yaklaşımlara cevap vermi-

yorsa veya depresyon, anksiyete ve/veya panik bozukluktan muzdarip ise uygun psikiyatrik konsültasyon ve tedavi için sevk edilmelidir. Birçok çalışmada kognitif davranış tedavisi uygulanan NKG'lı hastalarda yaşam kalitesinde iyileşme ve göğüs ağrısı semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Davranışsal tedaviler fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda artan bir şekilde kullanılmaktadır. Birçok yeni çalışmada bilişsel davranışçı terapi ya da "konuşma terapisi" ve gevşeme eğitim teknikleri, biofeedback ve nefes eğitimi NKG'nın iyileşmesinde etkili bulunmuştur (8). Başka bir çalışmada biofeedback uygulanan gruptaki hastalarda semptom şiddeti ve sıklığında belirgin düşme olduğu gösterilmiştir (1).

Hipnoterapi

Hipnoterapi diğer bir tedavi şeklidir. Bir çalışmada araştırmacılar kontrol grubunda iyileşmenin sadece %23 olduğunu ve 12 seans hipnoterapi alan hastalar arasında ağrının yoğunluğunda belirgin azalmayla birlikte semptomlarda %80'lik bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (23). Bu çalışma NKA tedavisinde hipnoterapinin rolü olduğunu düşündürmektedir, ancak ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda NKA olan seçilmiş küçük bir grup hastada bu yöntem denenmiştir. Bu sonuçlar çok cesaret vericidir ve sonradan uzun süreli yararlı etkileri gösterilmiştir (8, 24).

NKA'nın Gelecekteki Tedavisi

Yeni tedavi yöntemlerinin özellikle nonkardiyak göğüs ağrısı için geliştirilmiş olması olası değildir. Bununla birlikte, irritable barsak sendromu (İBS) ve/veya dispepsi için geliştirilmiş başarılı ağrı modülatörleri büyük olasılıkla GÖRH ilişkili NKA hastalarda özofagus dismotilitesi varlığı veya yokluğuna bakmaksızın değerlendirilecektir.

Periferik hedef reseptörleri incelenmekte olan nörotransmitterlerin bir çoğunun ağrının algılanmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Şu anda incelenen potansiyel hedefler; vanilloid reseptör iyon kanalları, asit-algılama iyon kanalları, duyuşal nöron spesifik Na⁺ kanalları, kolesistokinin reseptörleri, bradikinin ve prostaglandin reseptörleri, glutamat reseptörleri, taşikin ve kalsitonin gen ilişkili pep-

tid reseptörleri ve aynı zamanda periferik opioid ve kannabinoit reseptörleridir (1, 25). Periferik opioid reseptör agonistleri merkezi sinir sistemine etki etmeden visseral analjezik etki sunabildiği için bu ilaçlara artan bir ilgi vardır. Visseral analjezik etki sunabilen taşikin antagonistleri GÖRH ilişkili olmayan NKA hastalarda kullanılabilir. Nörokinin-1,-2 ve -3 reseptör antagonistleri, sadece prelinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Loxiglumide gibi kolesistokinin reseptör antagonistleri visseral ağrı algısını değiştirebilir (25).

Sonuç olarak çok yaygın görülen NKA tanısı konulmadan önce göğüs ağrısının kardiyak nedenlerinin ekarte edilmesi zorunludur. Günümüzde, NKA tedavisinde gastroözofageal reflü (GÖR) ve visseral sensitivite üzerine odaklanılmıştır. GÖRH ilişkili nonkardiyak göğüs ağrısında standard tedavi agresif PPI tedavisidir. GÖRH ilişkisiz NKA'da tedavi hedefi özofagus motilite bozuklukları veya visseral hiperaljezi olmalıdır. Özofagus dismotilitesi relatif olarak daha nadir görülür. GÖRH ilişkisiz NKA hastalarda düz kas gevşeticilerin semptomları iyileştirmedeki etkinliğinin sınırlı olduğu, tersine TCA ilaçlar, trazodon ve SSRI gibi ağrı modülatörlerinin GÖRH ilişkisiz NKA tedavisinin esasını oluşturduğu düşünülür. NKA hastalarda psikolojik komorbiditeler çok yaygındır ve bu yüzden göz ardı edilmemelidir. Eğer farmakolojik yaklaşımlar başarısız olursa, davranış tedavileri değerli olabilir. NKA'nın gelecekteki tedavisinde yeni ağrı modülatörleri ve daha potent antireflü ilaç tedavilerinin olması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. Schey R, Villarreal A, Fass R. Noncardiac chest pain: current treatment. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2007; 3(4):255-62.
2. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:110-123.
3. Kim JH, Rhee PL. Recent advances in noncardiac chest pain in Korea. *Gut Liver*. 2012; 6(1):1-9. 9(13).
4. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2693.
5. Bösner S, Becker A, Haasenritter J, et al. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 2009; 15:141.
6. Donald O Castell, Evaluation of the adult with chest pain of esophageal origin, Upto Date. 21 Ara 2015
7. Richter JE. Chest pain and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(3):39-41.
8. C. Shekhar and P. J. Whorwell. Evaluation and Management of Patients with Noncardiac Chest Pain. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2008, Article ID; 708218; 4 pages
9. Hershovici T, Achem SR, Jha LK, Fass R. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(1):5-14.
10. Achem SR, Almansa C, Krishna M, et al. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1194.
11. Goldman L, Kirtane AJ. Triage of patients with acute chest pain and possible cardiac ischemia: the elusive search for diagnostic perfection. *Ann Intern Med* 2003; 139:987.
12. G. D. Eslick, "Usefulness of chest pain character and location as diagnostic indicators of an acute coronary syndrome," *The American Journal of Cardiology*. 2005; 95: (10) 1228-1231.

13. Wertli MM, Ruchti KB, Steurer J, Held U. Diagnostic indicators of non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013; 8;11:239.
14. Cherian P, Smith LF, Bardhan KD, et al. Esophageal tests in the evaluation of non-cardiac chest pain. *Dis Esophagus* 1995; 8:129.
15. Ghillebert G, Janssens J. Provocation tests versus 24-h pH and pressure measurements. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:1141.
16. John Fang and David Bjorkman. Non-critical approach to cardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis and treatment. *American Journal of Gastroenterology.* 2013; 165:2504-2512.
17. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet* 2000; 356:1154-1159.
18. Lee H, Kim JH, Min BH, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1504-1512.
19. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1994; 330:1411-1417.
20. Handa M, Mine K, Yamamoto H, et al. Antidepressant treatment of patients with diffuse esophageal spasm: a psychosomatic approach. *J Clin Gastroenterol.* 1999; 28:228-232.
21. Varia I, Logue E, O'Connor C, et al. Randomized trial of sertaline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J.* 2000; 140: 367-372.
22. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, et al. Influence of citalopram, a selective serotonin, reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 365-370.
23. Jones H, Cooper P, Miller V, et al. Treatment of noncardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut.* 2006; 55: 1403-1408.
24. Palsson OS, Whitehead WE, The growing case for hypnosis as adjunctive therapy for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002; 123: (6) 2132–2135.
25. Holzer P. Gastrointestinal afferents as targets of novel drugs for the treatment of functional bowel disorders and visceral pain. *Eur J Pharmacol.* 2001; 429: 177-93.



**JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)**

İnandığı şeyi yapan insanın enerjisi asla tükenmez.