

Kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrılarına yaklaşım

Dr. Fulya GÜNSAR, Dr. Serhat BOR

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir



Dr. Fulya GÜNSAR

Tekrarlayan göğüs ağrıları önemli bir klinik sorundur ve bu sorun hastalarda olduğu kadar hekimlerde de anksiyete uyandırmaktadır. Kalp hastalığı dışlanmasına rağmen pek çok hastada göğüs ağrıları, anksiyete ve yaşam tarzında kısıtlamalar sürer ve bir kısmı bilinçli veya bilinç altı, ciddi bir kalp hastalıkları bulunduğuuna inanmaya devam ederek değişik hekimlere başvururlar (1-3). Ayrıca bazı hekimlerin "aksi daha önce kanıtlanmış olsa da kalp hastalığı olasılığına karşı" nitratlar veya kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar vererek tablonun daha da karışmasına neden olmaları olasıdır. Bu hastaları tanımlarken daha yerleşmiş bir deyim "Kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı" olmasına rağmen mikrovasküler anjina (Sendrom X) kavramı nedeni ile "Orjini belirlenememiş göğüs ağrısı" deyimini kullanmak daha doğru olacaktır (4, 5). Ülkemizde bu tip

hastaların sayısı ile ilgili kesin veri yoktur. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 600000 hastaya koroner anjiografik inceleme yapıldığı ve bunların % 30'unda normal veya önemsiz derecede daralma bulunduğu düşünülsürse her yıl yeni 180000 olgu kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı (KKOGA) tanısı alacaktır (1). Buna anjiografik tetkik yapılmayan ve genellikle 40 yaşın altındaki hastalar da eklenenecek olursa KKOGA tanısı alan hasta sayısının yılda 180000'in üzerinde olması beklenilebilir. Yine ABD'de bu hastalar için yıllık harcamalar 315 milyon dolar kadardır (1, 2). Ülkemizde bu konunun sıklığını araştıran herhangi bir çalışma yoktur.

Bu hastalık üzerinde yaklaşık 100 yıldan beri çalışılmaktadır. İlk kez 1860 yılında asker kalbi (irritabl kalp) gibi deyimler ile Kırım savaşında fark edilmiştir (4). Aynı şekilde Amerikan İç Savaşında da benzer bulgulara rastlanmış ve bunu tanımlayan kişinin adı ile 'Da Costa sendromu' olarak anılmıştır (6). Sir William Osler 1892 yılında histeri krizi ile birlikte pseudo anjinanın kadınlarında sık olduğunu ancak nörotik erkeklerde de benzer durumların olabileceğini göstermiştir. Birinci ve 2. Dünya savaşında bu tür göğüs ağrısı askerlerde sık saptanan bir semptom olup kökeninde psikolojik bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (4). 1921 yılında ise Plummer Vinson - özofagus ait spazmi tanımlanmıştır.

Göğüs ağrısı olupta anjiografi yapılanların % 70'inde koroner arter hastalığı bulunur. Geri kalan % 30 luk grupta göğüs ağrısı oluşturan nedenler Tablo 1'de özetlenmiştir (7). En sık

Tablo 1. Koroner anjiografisi normal bulunan olgularda göğüs ağrısı oluşturan nedenler (7)

1. Özofagus hastalıkları

- a. Gastroözofageal reflü sendromu (GÖRS)
- b. Motilite bozuklukları
- c. Irritabl özofagus
- d. Tumor veya infeksiyon

2. Kalp hastalıkları

- a. Mikrovasküler anjina
- b. Mitral valv prolapsusu
- c. Perikardit

3. Psikiyatrik hastalıklar

- a. Panik hastalığı
- b. Anksiyete

4. Akciğer hastalıkları

- a. Plörezi,
- b. Pnömotoraks
- c. Bronkospazm
- d. Parankimal hastalıklar

5. Kas-iskelet sistemi hastalıkları

- a. Kostokondrit
- b. Torakstaki kemik hastalıkları.

6. Diğer nedenler

- a. Peptik ülser
- b. Safra kesesi hastalığı
- c. Aort anevrizması

nedenler ana başlıklar olarak özofagus hastalıkları, psikolojik bozukluklar ve belirlenememiş kalp hastalıklarıdır. Bu üç grup hastalık birbirinden farklı etyopatogenetik mekanizmalardan kaynaklanmakla birlikte ortak bulgular oldukça sıktır (4). Örneğin özofagus motilite bozukluğu olan bir hastada beraberinde psişik bozukluklar görülebilir (Şekil 1) (4). Ayırıcı tanı sorunları da yaratın bu üç grup hastalık konunun geri kalan bölümünde ayrıntılı olarak inceleneciktir.

ÖZOFAGUS HASTALIKLARI

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların % 12-20'sinde özofagusa ait bir patoloji saptanmıştır. Kalp hastalığı dışlandıktan sonra kalan grubun % 29-60'ında özofagus hastalığı bulunmaktadır (8). Bu iki hastalık yakın klinik özellikler taşıdığından ayırıcı tanıları güçtür. Yine de özofagus kökenli kalp ağrıları, kalp kökenlilere göre bazı farklılıklar gösterir. Bunlar Tablo 2'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Nedeni bilinmeyen göğüs ağrısında üç hastalığın değişik kombinasyonları görülebilir

Özofagus hastalıklarına bağlı göğüs ağrılarının olası mekanizmaları;

1. Visseral ağrı duyumunda anormallikler olabilir (4).

2. Özofagus mukoza ve kaslarındaki ağrı reseptörleri tam identifiye edilememiştir. Bu nedenle spesifik ağrı mekanizmaları tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Kemoreseptör (asit, pepsin, safra), termoreseptör (soğuk veya sıcak) ve mekanoreseptörlerdeki (distansiyon, spazm) uyarımlar ağrı oluşturabilirler (2, 4, 9).

3. Özofagusan duyu sinirleri torakal 1 ve 6 (T1 ve T6) arasındaki sempatik sinirler ile medulla spinalise girmektedir. Özellikle T4 ve T6 arasındaki sinir uyarımları baskın olup kardiyak uyarılar da T4 ve T6 arasından gelmektedir. O nedenle kalp ve özofagus kaynaklı ağrılar birbirine benzemekte ve özofagusa ait bir uyarı kalp ağrısı şeklinde hissedilebilmektedir (4, 9).

Bu tür özofagusa ait göğüs ağrısı tanımlayan olgularda bazı ilginç gözlemler vardır:

1. Bu olgularda yüksek amplitüslü peristaltik kontraksiyonlar normalden sık olmakla birlikte tanı koyulduğunda olguların çoğunluğunun asemptomatik olduğu gözlen-

Tablo 2. Özofagus kökenli ağrının özellikleri (2, 7):

1. Sıklıkla akut başlangıcıdır ve saatlerce sürebilir
2. Genellikle göğüs yan duvarlarına yayılmış olmadan sternum altında ya da sırt bölgesinde hissedilir
3. Uykudan uyandırılabilir
4. Sırt üstü yatınca ya da öne eğilince hissedilmektedir
5. Gıda ve öğünler ile ilişkilidir
6. Antiasitlerle hafifler
7. Olguların yarısında özofagusa ait olabilecek yandaş bulgular (yanma, regüritasyon, disfaji vb) vardır

miştir. Bu nedenle göğüs ağrısı ile anormal özofagus motilitesi arasında her zaman neden-sonuç ilişkisi olduğu söylenenemez. Amplitüden farmakolojik veya cerrahi olarak düşürülmesi ile göğüs ağrısının yok edilebileceği konusu ise tartışmalıdır (10).

2. Normallere göre bu hastalarda balon dilatasyonu ile daha küçük volümlelerde bile ağrı hissi oluşmaktadır. Buna bazı yazarlar irritabl özofagus ismini vermiştir (2).

3. Göğüs ağrısı olup anjiografisi normal olan olgular sağ atrium içindeki kateter hareketine ve intrakardiyak kontrast enjeksiyonuna ağrılı bir duyarlılık göstermektedirler (4).

Bu tür göğüs ağrısı yakınması olan olgularda öncelikle hayatı tehdit edici kalp kökenli hastalıklar dışlanmalıdır. Klinik olarak her zaman özofagus ya da kalp kökenli ağrıyı kesin olarak ayırt etmek mümkün olmayabilir (2, 4).

Gastroözofageal Reflü Sendromu (GÖRS)

Orjini belirlenememiş göğüs ağrısında, özofagusa ait nedenler arasında en sık izlenen neden GÖRS olup motilite bozukluklarına göre 2-3 kez daha fazla oranda göğüs ağrısına neden olmaktadır (11). Hewson kalp hastalıkları dışlandıktan sonra göğüs ağrısı olan hastaların % 50'sinde nedenin GÖRS olduğunu ortaya koymuştur (11). De Meester, 24 saatlik intraözofageal pH-metri ile olguların % 46'sında göğüs ağrısı nedeni olarak GÖRS'ü sorumlu bulmuştur (4). Bu tür hastalarda göğüs ağrısı ve diğer tipik reflü semptomları (yanma, regürjitosyon vb) sıkılıkla birliktedir ancak hastaların % 10-20'sinde göğüs ağrısı tek semptomdur (12).

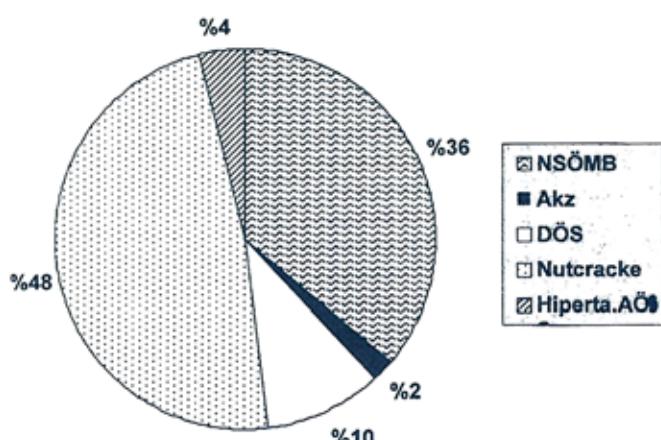
Kalp hastalıkları ile özofagus hastalıklarının birlikte olması da mümkündür (2, 4). Her iki organa ait kompleks etkileşimler göğüs ağrısı oluşturabilir (9). Özellikle koroner arter hastalığı olup yeterli tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen göğüs ağrısı devam eden olguların büyük bir kısmında GÖRS saptanmıştır (13-18). Bu konuda yapılan çalışmalar 1940'lara kadar uzanmaktadır. Gilbert, köpeklerde mide ya da özofagus alt kısmı genişlediği zaman koroner arterlerde daralma olduğunu göstermiştir (13). İnsanlarda da distal özofagusa asit infüzyonu sağlıklı gönüllülerde koroner kan akımında azalmaya neden olmuştur (14). Koroner arter hastalığı olan olgularda efor testi yapılrken distal özofagusa asit verilmesi egzersiz eşğini

düşürmüştür ve iskemik değişiklikler daha erken oluşmuştur (15). Ağrı oluşumunda özofagus içine asit infüzyonu sonucu oluşturulan asit sensitivitesi veya 24 saatlik intraözofageal pH-metri çalışmaları ile mukozal kemoreseptörlerin sorumlu oldukları sonucuna varılmış fakat topikal analjeziklerin ağrıyi etkilememeleri nedeniyle kemoreseptörlerin olasılıkla yüzeyel değil daha derin lokalizasyonlu oldukları spekulasyonu yapılmıştır (19). Garcia-Pulido stabil anjinasi olup yeterli tedaviye rağmen göğüs ağrısı devam eden olgularda ağrı epizotlarının % 70'inin gastroözofageal reflü (GÖR) ve % 13'ünün koroner iskemi ile korele olduğunu göstermiştir (16). Singh de benzer şekilde yeterli tedavi aldıkları halde atipik göğüs ağruları olan olguları araştırmış ve ağrı epizotlarının % 23.2'si asit reflüsü, % 3.7'si kardiyak iskemi ile ilişkili, geri kalanları (% 73.2) ise nonspesifik nedenlere bağlı bulmuştur. İlginç olarak bu hastalara 8 haftalık asit supresyon tedavisi uygulandığında göğüs ağrısı hastaların % 72'sinde azalmıştır (17). Yakınarda yapılan bir çalışmada Cooke göğüs ağrısı nedeniyle başvuran anjiografisi normal 61 olgu ile patolojik bulunan 25 olgunu karşılaştırmış ve anjiografisi normal olanlarda simultane kontraksiyonlara daha sık rastlanırken diğer manometri kriterleri ve 24 saatlik intraözofageal pH-metri bulguları arasında istatistiksel farklılık olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada GÖR sıklığı anjiografisi normal bulunanlarda % 34 ve koroner arter hastalığı varlığında % 20 bulunmuştur (18).

Sonuç olarak koroner arter hastalığı olan olgularda da birlikte GÖRS olabilir ve göğüs ağrısına katkıda bulunması olasıdır. Koroner arter hastalığı ve GÖRS'ün birlikteliğinde değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür

1. Gastroözofageal reflü sendromunun en karakteristik belirtisi olan ve bu nedenle prevalans çalışmalarında kullanılan pirozise ABD'de erişkin populasyonun % 7inde rastlanır (20). ABD'de erişkinlerde rastlanılan en sık kronik hastalık olarak kabul edilebilen bu hastalık rastlantısal olarak bir diğer sık görülen hastalık olan koroner arter hastalığı ile birlikte bulunabilir (4, 18).

2. Bazı kalp ilaçları (Nifedipin, nitratlar) alt özofagus sfinkter basincını düşürerek reflüye neden olabilirler (16, 17).



Şekil 2. Göğüs ağrısı bulunan 910 olgunun motilité bozuklukları olan 255'inin (%28) değerlendirilmesi

3. Visserekardiyak refleks: T4-T6 düzeyinde kalp ve özofagusun ortak innervasyonu bulunduğu yukarıda belirtildi. Her iki organın kalkan uyarıları birbiri üzerine eklenecek santral sinir sistemine ilettilir. Bu şekilde reflüye ait yanma hissi kalbe ait göğüs ağrısı şeklinde algılanabilir (18).

GÖRS ve kalp hastalığı ilişkisinde eksersizin de etkisi araştırılmıştır (21). Normal kişilerde yemekten sonra özellikle bazı gıdaların alt özofagus sfinkter basıncını düşürerek reflüye yol açabildiği ve yine asemptomatik kişilerde tokken efor testine toleransın daha az olduğu da bilinmektedir (21). Burada toklukta GÖR artışının efor testine toleransı azaltan faktörlerden biri olması olasıdır (21). Gerçekten de Clark sağlıklı gönüllülerde efor testi sırasında GÖR'nün artmış olduğunu ve bunun efor şiddeti ile paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle hem koroner arter hastalığı hem de GÖRS'ü olan olgularda şiddetli eforlar yerine hafif eksersizler önerilmelidir (21).

GÖRS ile göğüs ağrısı arasındaki ilişkinin aleyhine de çeşitli gözlemler vardır. Örneğin özofajiti bulunan olgularda 24 saatlik intraözofageal pH-metri aşırı reflü epizotları gösterirken pirozis veya göğüs ağrısı bulunan olguların % 20'sinden azında patolojik reflü izlenir (22). Ayrıca GÖRS'ün en ciddi formu olarak kabul edilebilecek olan Barrett Sendromunda olgu-

ların üçte birinde asit-insensitivitesi bulunur (23). Bu çalışmalarдан çıkan sonuç asit reflüsünün tek başına göğüs ağrısı nedeni olmayacağıdır. Mukozal harabiyet katkıda bulunabilirse de çoğu olguda histopatolojik olarak normal özofagus epiteli zemininde göğüs ağrısı vardır. Pepsin ve safra tuzlarının etkisi, tükürük vs gibi çok sayıda faktörün hastalığa katkıda bulunması beklenebilir (23).

Ozofagus Motilité Bozuklukları

Göğüs ağrlarına özofagus motilité bozukluğunun neden olabileceği ilk kez 1889 yılında Hamilton Osgood tarafından öne sürülmüşse de (10), Schmidt 1962 yılında ayrıntılı bir çalışma ile dikkatleri bu konu üzerinde toplamıştır. Bu çalışmada göğüs ağrısı tanımlayan olguların % 78'inde özofagus motilité bozukluğu saptanmış ve en sık motilité bozukluğu olarak da "hipertansif alt özofagus sfinkteri" bulunmuştur (24). Brand 1977'de kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı mevcut olan hastaların % 41'de yüksek amplitüdü peristaltik kontraksiyonlarının hakim olduğu motilité bozukluğunu tanımlamıştır ve bu olgular "nutcracker (findikkiran) özofagus" olarak isimlendirilmiştir (2).

Bu konu ile ilgili en geniş araştırmalardan biri de göğüs ağrısı tanımlayan 910 olgunun % 72'sinde normal motilité bulguları saptanırken geri kalan % 28'lük grupta çeşitli motilité bozuklukları izlenmiştir: % 48 nutcracker özofagus, % 36 nonspesifik özofagus motilité bozukluğu, % 10 diffüz özofagus spazmi, % 4 hipertansif alt özofagus sfinkteri ve % 2 akalazya (Şekil 2) (25). Hewson ve ark 45 hastada tekrarlayan şiddetli göğüs ağrısı olan olgularda ambulatuvar monitorizasyon yaptıklarında 202 göğüs ağrısı epizodu saptamışlar ve bunlardan % 25'ini (% 15 GÖR, % 7 motilité bozukluğu, % 3 her ikisi bir den) özofagus hastalığı ile ilişkilendirmiştir (26). Daha sonra diğer merkezlerden yapılan çalışmalarda da motilité bozukluklarının olguların % 20-65'inde bulunduğu belirtilmiştir (10). Motilité bozukluğunun göğüs ağrısından sorumlu olup olmadığı konusu tartışımalıdır (10).

1. Bu hastalarda klasik manometrik inceleme sırasında bazı motilité bozuklukları izlenmesine rağmen eş zamanlı göğüs ağrısı hissetmemeleri bu motilité bozukluğunun gerçekten diğer zamanlarda hissedilen göğüs ağrısına neden

olup olmadığı konusunda kuşkulara yol açmaktadır (26).

2. Yüksek amplitüdü peristaltik dalgalar asemptomatik normal şahıslarda da izlenebilmektedir (26).

3. Anormal yüksek amplitüdü dalgaların özofagus duvarında oluşturduğu yüksek basıncın kan akımını azaltarak "miyoiskemi" oluşturduğu görüşü özofagusun zengin akımı nedeniyle fazlaca kabul görmemiştir (27).

4. Cerrahi veya farmakolojik olarak amplitüllerin azaltılması her zaman ağrının düzeltmesini sağlamaz (10).

5. Motilite bozukluğu olan hastalarda psişik bozuklıkların daha sık olduğu gösterilmiştir (3, 4).

Motilite bozukluğu da kalp hastalıkları ile birlikte olabilmektedir. Koch ve ark tarafından mitral valv prolapsusu olan 14 hastanın 12'sinde özofagus motilite bozukluğu saptanmıştır (28).

Sonuçta bu iki grup hastalık arasında net bir ilişkinin varlığından bahsetmek zor olsa da yüksek prevalanstaki motilite bozukluğunu basitçe rastlantısal olarak belirtmek de olası görünüm memektedir. Belki de özofagus motilite bozuklıkları bir kronik ağrı hastalığı zemininde epiphénoménon olarak bulunmaktadır.

Yakınlarda yapılan bir çalışmada pratik yaklaşımların da yukarıda özetlenen çelişkili yargıları desteklediği ve özofagus manometri laboratuvarlarından KKOGA ön tanısı ile istenen özofagus manometrisi taleplerinin belirgin azalığı belirtimmiştir (29).

Ülkemizde bu konuda yapılmış tek araştırmada Mungan KKOGA olan 43 olguya endoskop, 24 saatlik intaozofageal pH-metri ve konvansiyonel manometri ile değerlendirmiş sonuçta gastroözofageal reflü sendromunun en sık rastlanan neden olduğunu belirtmiştir (30).

MİKROVASKULER ANJİNA (SENDROM X)

Koroner anjiografik incelemesi normal olan ancak küçük damar düzeyinde iskemik değişiklikleri bulunan olgular mikrovasküler anjina (Sendrom X) olarak tanımlanmaktadır (5). Bu hastalarda koroner damarların dinamikinde ve myokard beslenmesinde anormallikler vardır (2, 5).

Normal kişilere göre bu hastalarda vazodilatör yanıtta ve koroner direncin azalmasında ve koroner kan akımının artışında yetersizlik vardır.

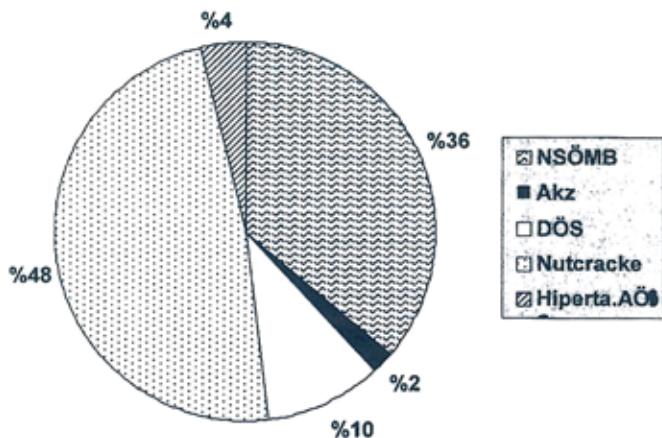
Bu sendromun özellikleri:

- Diğer düz kaslarda da bozukluklar olabilir örneğin özofagus düz kas tutuluşu da olabilir.
- Myokard hasarı ve mortalite minimaldir.
- Ağrı genellikle kalsiyum kanal blokerlerine iyi yanıt vermektedir
- Ağrılar tipik olarak ekzersiz ile ilişkilidir (2, 5).

Sonuçta mikrovasküler anjinada koroner düz kasların anormal yanıtı ya da özofagustaki düz kasların anormalliği sonucunda göğüs ağrısı hissedilmiş olabilmektedir (2, 5). Koroner anjiografi ile tanınamayan böyle bir kalp hastalığı göğüs ağrısı ile ilgilenen hekimleri oldukça rahatsız etmektedir. Halen sendrom X hakkında bilinmeyenler oldukça fazladır ve söz konusu olan göğüs ağrıları ile ilişkisi olunca bu boşluk daha da artmaktadır.

PSİKOLOJİK BOZUKLUKLAR

Psişik travmaların özofagus kontraksiyonlarını indükleyebildiği ilk kez 1883 yılında gösterilmiştir. Ciddi bir tartışma sırasında floroskopik olarak özofagusta peristaltik kontraksiyonlar ve koordine olmamış aktivite varlığı ortaya koyulmuştur (2). Clouse ve Lustman özofagus manometrisi yapılacak 50 hastaya psikometrik test uyguladıklarında distal özofagus motilite bozukluğu olan 25 hastanın 21'inde (% 84) ve manometrik incelemesi normal olan 13 olgunun 4'ünde (% 30) çeşitli psikiyatrik bozuklıklar bulmuşlardır. En sık psikiyatrik bozuklıklar somatizasyon, anksiyete ve depresyon olarak sıralanmıştır (2, 26). Yapılan diğer araştırmalar da göğüs ağrısı nedeniyle yapılan anjiografisi normal hastalarda panik hastalığının çeşitli şekilleri gösterilmiştir (2, 3). Beitman anjiografiden önce ve bir yıl sonra anjiografisi normal olanlarda anjiografisi patolojik olanlara göre daha yüksek nörotizm skoru verdiklerini göstermiştir (31).



Şekil 2. Göğüs ağrısı bulunan 910 olgunun motilite bozuklukları olan 255'inin (%28) değerlendirilmesi

3. Visserekardiyak refleks: T4-T6 düzeyinde kalp ve özofagusun ortak innervasyonu bulunduğu yukarıda belirtilmiştir. Her iki organın kalkan uyarılar birbiri üzerine eklanerek santral sinir sistemine ilettilir. Bu şekilde reflüye ait yanma hissi kalbe ait göğüs ağrısı şeklinde algılanabilir (18).

GÖRS ve kalp hastalığı ilişkisinde eksersizin de etkisi araştırılmıştır (21). Normal kişilerde yemekten sonra özellikle bazı gıdaların alt özofagus sfinkter basincını düşürerek reflüye yol açabildiği ve yine asemptomatik kişilerde tokken efor testine toleransın daha az olduğu da bilinmektedir (21). Burada toklukta GÖR artışının efor testine toleransı azaltan faktörlerden biri olması olasıdır (21). Gerçekten de Clark sağlıklı gönüllülerde efor testi sırasında GÖR'nün artmış olduğunu ve bunun efor şiddeti ile paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle hem koroner arter hastalığı hem de GÖRS'ü olan olgularda şiddetli eforlar yerine hafif eksersizler önerilmelidir (21).

GÖRS ile göğüs ağrısı arasındaki ilişkinin aleyhine de çeşitli gözlemler vardır. Örneğin özofajiti bulunan olgularda 24 saatlik intraözofageal pH-metri aşırı reflü epizodları gösterirken pirozis veya göğüs ağrısı bulunan olguların % 20'sinden azında patolojik reflü izlenir (22). Ayrıca GÖRS'ün en ciddi formu olarak kabul edilebilecek olan Barrett Sendromunda olgu-

ların üçte birinde asit-insensitivitesi bulunur (23). Bu çalışmalardan çıkan sonuç asit reflüsünün tek başına göğüs ağrısı nedeni olmayacağıdır. Mukozal harabiyet katkıda bulunabilirse de çoğu olguda histopatolojik olarak normal özofagus epiteli zemininde göğüs ağrısı vardır. Pepsin ve safra tuzlarının etkisi, tükürük vs gibi çok sayıda faktörün hastalığa katkıda bulunması beklenebilir (23).

Özofagus Motilite Bozuklukları

Göğüs ağrlarına özofagus motilite bozukluğunun neden olabileceği ilk kez 1889 yılında Hamilton Osgood tarafından öne sürülmüşse de (10), Schmidt 1962 yılında ayrıntılı bir çalışma ile dikkatleri bu konu üzerinde toplamıştır. Bu çalışmada göğüs ağrısı tanımlayan olguların % 78'inde özofagus motilite bozukluğu saptanmış ve en sık motilite bozukluğu olarak da "hipertansif alt özofagus sfinkteri" bulunmuştur (24). Brand 1977'de kardiyak kökenli olmayan göğüs ağrısı mevcut olan hastaların % 41'de yüksek amplitüdü peristaltik kontraksiyonlarının hakim olduğu motilite bozukluğunu tanımlamıştır ve bu olgular "nutcracker (fındıklıran) özofagus" olarak isimlendirilmiştir (2).

Bu konu ile ilgili en geniş araştırmalardan biri de göğüs ağrısı tanımlayan 910 olgunun % 72'sinde normal motilite bulguları saptanırken geri kalan % 28'lük grupta çeşitli motilite bozuklukları izlenmiştir: % 48 nutcracker özofagus, % 36 nonspesifik özofagus motilite bozukluğu, % 10 diffüz özofagus spazmı, % 4 hipertansif alt özofagus sfinkteri ve % 2 akalazya (Şekil 2) (25). Hewson ve ark 45 hastada tekrarlayan şiddetli göğüs ağrısı olan olgularda ambulatuvar monitorizasyon yaptıklarında 202 göğüs ağrısı epizodu saptanmışlar ve bunlardan % 25'ini (% 15 GÖR, % 7 motilite bozukluğu, % 3 her ikisi birden) özofagus hastalığı ile ilişkilendirmiştir (26). Daha sonra diğer merkezlerden yapılan çalışmalarda da motilite bozuklıklarının olguların % 20-65'inde bulunduğu belirtilmiştir (10). Motilite bozukluğunun göğüs ağrısından sorumlu olup olmadığı konusu tartışımalıdır (10).

1. Bu hastalarda klasik manometrik inceleme sırasında bazı motilite bozuklukları izlenmesine rağmen eş zamanlı göğüs ağrısı hissetmemeleri bu motilite bozukluğunun gerçekten diğer zamanlarda hissedilen göğüs ağrısına neden

Tablo 4. Provokatif testlerin avantajları ve dezavantajları:

Avantajları
<ul style="list-style-type: none">• Basit ve oldukça hızlı uygulanabilir• Pahalı aletler gerektirmez (4, 26)
Dezavantajlar
<ul style="list-style-type: none">• İlaçların bulunması kolay değildir• Uyarılan ağrı spontan ağrıyı taklit etmeyebilir• Sistemik yan etkileri vardır.• Sistemik etkileri de olduğu için özofagus dışında bir ağrı üretimi de göğüs bölgesinde ağrıya yol açmış olabilir. O nedenle testlerin spesifikliği düşüktür•Çoğu placebo kontrolü gerektirir çünkü subjektiftir (4, 26)

nasal yolla tüp yerleştirildikten sonra % 0.1 N hidroklorik asit ve tuzlu su değişimli olarak infüze edildiğinde kişinin asit infüzyonu sırasında ağrı duyup, tuzlu su infüzyonu ile ağrının geçmesi testin pozitif olduğunu göstermektedir (2, 9, 12). Özofagusun asite duyarlığını ölçmektedir. Negatif olarak bulunan testler GÖR'nün olmadığını göstermez, ancak pozitif testler GÖR'yü desteklemektedir (9, 12).

B. Farmakolojik testler (Tablo 4)

1. Ergonovine (Ergotrate Maleat) testi: Hastalara kalp kateterizasyonu yapıldığı sırada alfa adrenerjik stimulan olan ergonovine infüzyonu yapılsa koroner damarlarda daralma ortaya çıkmadan göğüs ağrısı oluşabileceği gösterilmiştir. Aynı hastalara benzer dozda ergonovine özofagus motiliti testi esnasında verilecek olursa özofagusta motiliti bozukluğu yaparak ağrı oluşturmaktadır (32). Bu test özofagusun spastik hastalıklarının ayrimında önemli bir test olmasına karşın kalp ile ilgili yan etkileri olduğu için kullanımını kısıtlıdır (2). Ergonovine'in oluşturmuş olduğu etkiye benzer etki Edrophonium (tensilon) testi ile de oluşturulabildiği için tensilon testinin kullanımı tercih edilmektedir (2, 26, 27).

2. Bethanechol testi: Bethanechol kullanımı enjeksiyon yerinde ağrı oluşturması ve kolinergic yan etkileri nedeni ile kısıtlıdır (2). 50 (g/kg dozunda cilt altı verilecek olursa % 46 olguda göğüs ağrısı oluşturmaktadır. Daha yüksek dozlarda cevap oranı % 75'e çıkmaktadır. Ancak

doz arttıkça yan etkiler artıp atropin kullanımı gerektiğinden yüksek dozlar tercih edilmemektedir (4).

3. Tensilon (Edrophonium) testi: Nedeni belirsiz göğüs ağrlarında bir kolinesteraz inhibitörü olan Edrophonium verilerek göğüs ağrısı oluşturulması en popüler tekniklerden (4, 10). Farmakolojik testler içinde güvenilir ve yan etkisi en az olan testtir (26). İlacın farmakolojik aktivitesi, normal veya KKOYA olgularında özofagusta peristaltik aktivitenin amplitüdünü arttırır, süresini uzatır, (2, 26). Hastalara 80 gr/kg intravenöz olarak verildiğinde % 18-30 olguda tipik göğüs ağrısı oluşturmaktadır (10). Özofagusta kontraksiyon yaptığı için ağrının özofagus kökenli olduğu düşünülebilir fakat eroziv özofajiti olanlarda da % 40 civarında pozitif yanıt görülebildiğinden özofagus motiliti bozukluğuna spesifik değildir (33).

C. Balon Dilatasyonu:

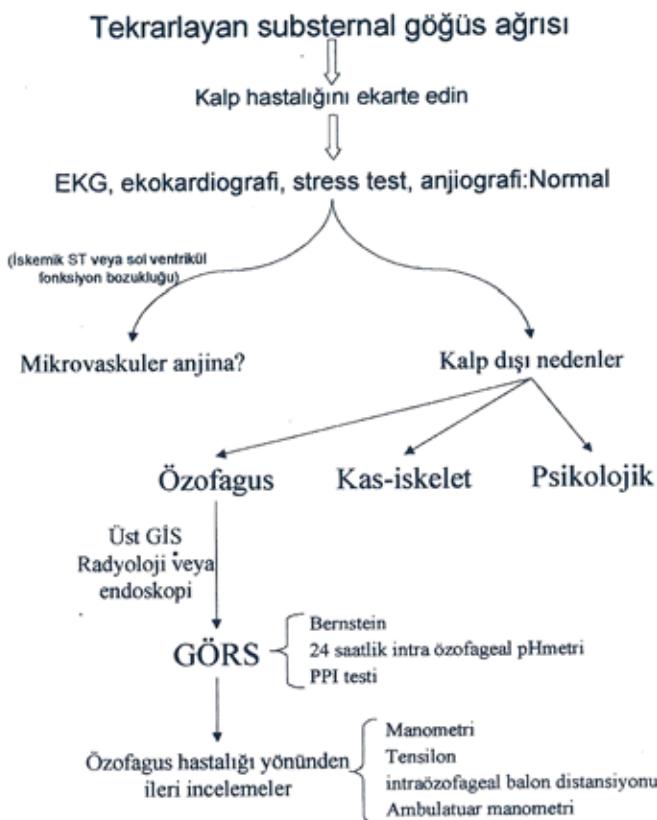
Özofagusta balon ile dilatasyon yapıldığında ağrı duyulması esasına dayanmaktadır. Ancak diğer uyarı testlerine üstünlüğü sadece özofagusta dilatasyon yaptığı için daha spesifik olması ve yan etkilerinin azlığıdır (2). Bu test ile cevap oranı % 50 dolayındadır. Irritabl barsak sendromunda rektumda küçük volümlü balon dilatasyonlarına karşı bile duyarlılık olduğu gibi orjini belirlenmemiş göğüs ağrısı olan olgularda da özofagustaki küçük volümlü balon dilatasyonları ile göğüs ağrısı oluşturulabilmektedir (irritabl özofagus) (12, 26). Bu tür hastalarda ağrı eşiğinin düşük olduğu yada duyusal uyarımda santral sinir sisteminde değişiklikler olduğu düşünülmektedir (26).

4. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi

Göğüs ağrısı ile birlikte disfaji tanımlayan olgularda mutlak yapılması şarttır. Eroziv özofajit ve özofagusta yer kaplayan oluşumlar (tümör, polip vb), divertikül tanısı açısından önemlidir (12).

5. Radyolojik İncelemeler

Disfaji ile karakterize özofagus hastalıklarının ayırcı tanısı açısından gerekli olabilir. Orijini belirlenmemiş göğüs ağrısında kullanımında yararı sınırlıdır. Diffüz özofagus spazmında bulgular zaman zaman olduğu için grafiler tamamen normal görülebilir ancak tersiyer



Şekil 3. Göğüs ağrısı bulunan hastanın değerlendirilmesi

kontraksiyonlar görülürse tanıyı destekler. Akalazya tanısı için de özellikle dakikalık grafiller alınmalıdır (12).

6. Proton Pompa Inhibitör Testi (PPI testi)

Yukarıda sayılan testlerin çeşitliliği, az sayıda merkezde bulundurulabilen, pahalı cihazlar gerektirmesi, maliyeti ve ilaçların bazlarının oluşturduğu yan etkiler ya da işlemin hasta tarafından tolera edilebilmesinde güçlükler nedeni ile daha basit, kolay, ucuz ve hastanın da kolayca tolera edebileceği bir tanı yöntemine ihtiyaç vardır. Bu konuda son zamanlarda PPI testi önerilmektedir. Bu testte kısa süreli yüksek doz PPI kullanılarak (örneğin 60mg/gün omeprazol 1 hafta süre ile) olumlu yanıt elde edildiğinde hastada GÖRS'ün göğüs ağrısına neden olduğu söylenebilir (34). Orijini belirlenememiş göğüs ağrısı nedenleri arasında GÖRS % 50 sıklıkla bulunduğuundan oldukça pratik ve yararlı bir test olduğu açıktır (11, 34). Bu konu ile ilgili olarak Ronnie ve ark. yapmış oldukları araştırmada orijini belirlenememiş göğüs ağrısı olan 37 kişilik hasta grubunda 24 saatlik intraözofageal pH-metri ile 23 olguda GÖRS sap-

tamışlardır. Bu hastalara pH-metri'den önce yapmış oldukları PPI testi (1 hafta süre ile 60 mg omeprazol) ile 18 olguda GÖRS saptanmış olup buna göre testin sensitivitesi % 78.3 ve spesifitesi % 85.7 bulunmuştur (34).

TEDAVİ

Göğüs ağrısı tedavisi çeşitli nedenlerle zor olabilir. Bunlar arasında hastlığın nedeninin tam anlaşılmasıından dolayı etkene yönelik ve spesifik bir tedavi uygulanamaması, var olan tedavilerin yan etkileri (mortalitesi neredeyse olmayan bir hastalık için önemli bir dezavantajdır), hastlığın intermitan seyri ve zaman içinde hiçbir tedavi verilmese de hastaların bir kısmının kendiliğinden iyileşmesi sayılabilir (4, 35).

Bu tür hastaların ilginç bir özelliği kalp hastlığı olmadığından değişik testler ile kesin olarak gösterilmesine karşın kalp hastası oldukları inancını sürdürmeleridir. Fakat ağrılarının kökeninin özofagus olduğunu anlaşılmaması, semptomlarda azalma, yaşam tarzındaki kısıtlamaların kalkması ve daha az doktora başvurma

gibi olumlu yaklaşımlar ortaya çıkarır (4). İki ayrı çalışmada ağrının kökeninin özofagus olduğunun ortaya çıkarılması ile olguların göğüs ağrlarında azalma % 30-58, doktora başvurularda azalma % 37-67 olarak saptanmış kalp hastalığı bulunduğu inanmaya devam edenlerin oranı % 4 ve 44 bulunmuştur (10).

Hastaya güven vermek ve hastalığı hakkında geniş bir açıklamada bulunmak tedavinin vazgeçilmez ilk basamağını oluşturmaktadır. Bundan sonraki tedavi prensipleri alta yatan hastalığa bağlı olarak değişiklikler gösterir:

Gastroözofageal reflü sendromu

Alkol ve sigara kesilmeli, şişman ise kilo vermesi önerilmektedir. Özellikle gastroözofageal reflü sendromu var ise sık ve az yemek yenmesi, asitli ve kolali içeceklerden kaçınılması belirtilmeli ve yatarken basın yükseltmesi önemlidir (12, 26, 36). Bu noktadan sonra hekim basamak yükseltme veya basamak düşürme olarak tanımlanan tedavi şekillerinin herhangi birini seçebilir. Bu tedavilerin detayları konumuzun dışındadır. Kanıımızca PPI ile başlayarak, kademeli olarak daha az güçlü asit inhibisyonu yapan ilaçlara geçmek yararlı olacaktır. Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan ya da devamlı ilaç tedavisi gerektiren olgularda antireflü cerrahi önerilmektedir.

Özofagus motilité bozuklukları

Bu konuda kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, nifedipin, verapamil), nitratlar, hidralazine ve antikolinergic ilaçlar kullanılabilir (26). Kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin normalerde ve nutcracker özofagusu olan olgularda distal özofagus kontraksiyonlarının şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir (26). Benzer sonuçlar diltiazemin yüksek dozlarıyla da gösterilmiştir. Ancak bu konuda randomize ve kontrollü yapılmış çalışmalar hayal kırıklığı yaratmış olup kalsiyum kanal blokerleri beş çalışmanın sadece ikisinde etkili bulunmuştur (12). Bu sonuçlara rağmen özofagusun motilité bozukluğunun göğüs ağrısında dominant faktör olduğu düşünülüyorsa nifedipin 10-60mg'a kadar bölünmüş dozlar şeklinde (yemeklerden yarım saat önce ve yatarken) verilmesi önerilmektedir (12).

Antidepresan ilaç olan trazodone (100-150mg/gün) veya amitriptilin 50-150mg/gün

özofagus motilitesine etkili olmamakla birlikte motilité bozukluğunun oluşturmuş olduğu stresi azaltarak etki göstermektedir (12, 26). Bu grup ilaçlardan fayda görülmlesi özofagus motilité bozukluğunun kökeninde psikolojik bozukluklar olabileceğini düşündürmektedir (12). Akalazya dışındaki diğer motilité bozukluklarında balonla dilatasyon ya da cerrahi myotomi faydalı değildir ve deneyim azdır (12).

Psikolojik Bozukluklar

Bu tür panik hastalığı tanısı almış olan olgulara öncelikle toplumun büyük kısmında mevcut olabilen sık bir hastalığa sahip oldukları (Amerika Birleşik Devletlerinde toplumun %5'inde mevcut) anlatılmalıdır (12). Antidepresan ve anksiyolitik ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Imipramine 10mg/gün olarak başlanır ve yan etkilerinden korunmak için 2-4 günde bir 10 mg artırılarak 50mg/gün dozuna çıkarılır. Hedeflenen doz olan 150-200mg'a 2-4 günde 25mg artırılarak ulaşılabilmektedir (12). Tedavinin 6-24 hafta süre ile devamı gerekmektedir. Daha sonra her 3 günde bir 25 mg azaltılarak kesilebilir ancak hastaların % 25-30'unda relaps olmaktadır (12).

Ankiyotesi belirgin olan hastalara anksiyolitik ilaç olarak alprazolam (Xanax)'ın 4 kez 0.25-0.5 mg dozunda kullanımı 1-2 hafta içinde rahatlama sağlayacaktır (4, 12).

Benzodiazepin grubu ilaçlar ise bağımlılık yapmaları ve kötüye kullanımını olabileceği için özellikle kişisel ya da ailesel olarak ilaç ya da alkol bağımlılığı olanlarda kullanılmamalıdır (12).

Visseral ağrı duyumunun yükseltilmesi

Cannon'un yapmış olduğu araştırmada KKOGA'sı olan olgulara (% 87'si visseral ağrı duyumu yüksek olan hastalar) etyolojiye bakılmaksızın imipramine uygulandığında % 52 olguda ağrı yakınması azalmıştır. Böylece imipramine'in visseral analjezik etkisi olduğu öne sürülmektedir. Bu konu ile ilgili olarak serotonin antagonistleri de çalışılmaktadır (37).

SONUÇ

Tekrarlayan göğüs ağruları önemli bir sağlık sorunu olup gerek hekim ve gerekse de hasta için alta yatması olası bir kalp hastalığı nedeniyle stress yaratır. Ayırıcı tanıda koroner

arter hastalıkları ve mikrovasküler angina, GÖRS ve motilité bozuklukları gibi özofagus hastalıkları, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve psikiyatrik hastalıklar söz konusudur. Kalp hastalığı dışlandıktan sonra hastaların yaklaşık % 50'sini oluşturan özofagus hastalıkları ele alınmalı ve temel araştırmalar (üst GIS

KAYNAKLAR

1. Achem SR, Kolts BE, Macmatch T: Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2138-45.
2. Castell DO. Chest pain of undetermined origin. *Contemporary Gastroenterology*. 1992; 2: 40-49.
3. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A: Panic disorder in emergency department chest pain patients: Prevalence, comorbidity, suicidal ideation and physician recognition. *Am J Med* 1996; 101: 371-80.
4. Castell DO: Chest pain of undetermined origin: Overview of pathophysiology *Am J Med* 1992; 92 (5A): 2S-4S.
5. Cannon R, Epstein SE: 'Microvascular Angina'as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-41.
6. Jarcho S. Functional heart disease in the civil war (DaCosta 1871). *Am J Cardiol*. 1959; 29: 809.
7. Robstein RI. Esophageal causes of noncardiac chest pain. In. *Gastroenterology and Hepatology. The comprehensive visual reference*: RC. Orlando (ed) USA 1997 Chapter 9.
8. Davies HA: Anginal pain of esophageal origin: Clinical presentation, prevalence and prognosis *Am J Med* 1992; 92 (5A): 5S-10S.
9. Stendal C. Manifestations of gastroesophageal reflux. In: *Pactical guide to gastrointestinal function testing*: Barlow JD, Boeckxstaens GE, Bremner CG (eds). Blackwell Science Ltd. United Kingdom 1997; 59-62.
10. Richter JE. The esophagus and noncardiac chest pain. In: *The esophagus*. Ed: DO Castell. 2th edition. Little Brown and Company. 1995. pp: 699-724.. 11. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring: The most useful test for evaluating noncardiac chest pain. *Am J Med* 1991; 90: 576-583.
12. Dalton CB, Brazer SR. Esophageal motility disorders and noncardiac chest pain. In: *Diagnosis and Treatment in Gastroenterolgy*: Grendell JH, McQuaid KR, Friedman SL (eds) Appleton and Lange and A Simon and Schuster Company USA, 1996, 261-273.
13. Gilbert NC, LeRoy GV, Fenn GK. The effect of distention of abdominal viscera on the blood flow in the circumflex branch of the left coronary artery of the dog. *Am Heart J* 1940; 20: 519-24.
14. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Effect of oesophageal acid instillation on coronary blood flow. *Lancet* 1993; 341: 1309-10.
15. Davies HA, Page Z, Rush EM. Oesophageal stimulation lowers exertional angina threshold. *Lancet* 1985; 4: 1011-14.
16. Garcia Pulido J, Patel PH, Hunter WC. Esophageal contribution to chest pain in patients with coronary artery disease. *Chest* 1990; 98: 806-10
17. Singh S, Richter JE, Hewson EG. The contribution of gastroesophageal reflux to chest pain in patients with coronary artery disease. *Ann Int Med* 1992; 117: 824-30.
18. Cooke RA, Anggiansah A, Chambers JB. A prospective study of oesophageal function in patients with normal coronary angiograms and controls with angina. *Gut* 1998; 42: 323-29.
19. Hookman P, Siegel CI, Hendrix TR. Failure of oxethazine to alter acid induced esophageal pain. *Am J Dig Dis*. 1966; 11: 811
20. The Gallup Organization. *A Gallup Organization National Survey: Heartburn across America*. Princeton: The Gallup Organization, 1988
21. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989; 261: 3599-3601.
22. DeMeester R et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg*. 1976; 184: 459.
23. Johnson DA et al. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 1987; 9: 23.
24. Schmidt CD, Jones HD, Hunt JC. et al. The value of the esophageal motility test in evaluation of thoracic pain problems. *Dis Chest* 1962; 41: 303.
25. Katz PO, Dalton CB, Richter JE et al. Esophageal testing in patients with noncardiac chest pain and or dysphagia. *Ann Int Med* 1987; 106: 593.
26. Langevin S, Castell DO. Esophageal motility disorders and chest pain. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1045-62.
27. Liebermann-Meffert DM. Esophagectomy without thoracotomy: is there a risk of intramediastinal bleeding? A study on blood supply of the esophagus. *Ann Surg*. 1987; 206: 184.
28. Koch KL, Spears PF, Davidson W, et al. Prospective evaluation of esophageal motility with provocative testing in patients with chest pain and mitral valve prolapse. *Am J med* 1989; 86: 32.
29. Alrakwi A, Clouse RE. The changing use of esophageal manometry in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 2359-2362.
30. Mungan Z, Kamali S, Beşikçi F, Boztaş G, Yeğinsu O, Kaymakoglu S, Demir K, Sezer R, Non-kardiak göğüs ağrısında gastroözofageal reflü ve motilité bozukluğunun beraberliği. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. 1996 Antalya. B-1.
31. Beitzman BD, Basna I, Flaker G et al. Atypical or nonanginal chest pain. Panic disorder or coronary artery disease? *Arch Intern Med* 1987; 147: 1548
32. Alban-Davies et al. Diagnosis of oesophageal spasm by ergometrine provocation. *Gut*; 1982; 23, 89.
33. Nasrallah SM, Hendrix EA. Comparison of hypertonic glucose to other provocative tests in patients with noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol*. 1987; 82: 406.
34. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42-49.
35. Tibbling L. Issues in treatment of noncardiac chest pain. *Am J Med* 1992; 92 (5A): 84S-87S.
36. Bor S, Caymaz-Bor C, Tobey NA, Abdulnour-Nakhoul S, Marten E, Orlando RC. The effect of ethanol on the structure and function of rabbit esophageal epithelium. *Am J Physiol*. 274 (Gastrointest and Liver Physiol. 37): G819-G826, 1998.
37. Cannon RO. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330: 1411.

endoskopisi vs) ardından özellikle gastroözofageal reflü sendromu ön planda düşünülen olgularda PPI testi uygulanmalıdır. Sonraki aşama manometrik incelemedir. Tedavi alatta yatan hastalığa göre yönlendirilmeli ve hastanın hastalığının nedenleri ve sonuçları konusunda aydınlatılması ilk amaç olmalıdır.