

OLGU BİLDİRİMİ

## Vazospastik Angina Pektoris Tanısında Asetilkolin Stimülasyon Testi

Kani GEMİCİ, Davran ÇİÇEK, Jale CORDAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Vazospastik angina, tipik göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri ile seyreden ve aterosklerotik koroner arter hastalıklarından klinik olarak ayrılması zor bir sendromdur. Tanıyı kesin olarak koyabilmek için bir çok metot ve ajan denenmiştir. Bunlar hiperventilasyon, soğuk uygulama testi, dopamin, serotonin, asetilkolin gibi medikal ajanlarla yapılan testlerdir, fakat optimal seçenek bulunamamıştır. Uygulanacak ajan güvenilir, maliyeti düşük ve kolay ulaşılabilir olmalıdır. Tüm bunların ışığında biz asetilkolini vazospazmı stimüle etmede bu formata uygun bularak üç hastamızda uyguladık ve başarılı sonuçlar elde ettik. Burada örnek olarak vazospastik angina pektoris düşündüğümüz ve tanısını asetilkolin stimülasyon testi yaparak kesinleştirdiğimiz bir hastamızı sunduk.

**Anahtar Kelimeler:** Asetilkolin. Ergonovin. Vazospastik angina pektoris.

### Acetylcholine Stimulation Test in Diagnosis of Vasospastic Angina Pectoris

#### SUMMARY

Vasospastic angina is a syndrome which presents with typical chest pain and ECG changes. Clinically it is difficult to distinguish this syndrome from atherosclerotic coronary artery disease. A few methods and medical agents have been used for the diagnosis of this syndrome. These include hyperventilation, cold pressure test, dopamin, serotonin, ergonovine and acetylcholine test, none of which proved to be the optimum choice. The medical agent should be safe, cheap and easily available. In the light of these issues we used Acetylcholine (Ach) to stimulate coronary vasospasm in three patients and we obtained successful results for the diagnosis of vasospastic angina. Here we present a patient whom pre-diagnosed as vasospastic angina pectoris, which then was confirmed by using Acetylcholine stimulation test.

**Key Words:** Acetylcholine. Ergonovine. Vasospastic angina pectoris.

### Vazospastik angina pektoris tanısında Asetilkolin stimülasyon testi

Prinzmetal ve ark. 1959 yılında büyük çoğunlukla istirahatte gelen, emosyonel stres ve fiziksel egzersiz ile uyarılmayan, miyokard iskemisine sekonder, ST elevasyonunun eşlik ettiği, iskemik göğüs ağrısı bulunan bir sendrom tanımlamışlardır<sup>1</sup>. Varyant angina pektoris olarak da bilinen bu sendrom akut miyokard infarktüsü (MI), ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve ani ölümle ilişkili bulunmuştur<sup>2</sup>. Prinzmetal ve ark. nin orijinal hipotezi, koroner vazomotor tonusta geçici artış veya vazospazmdir. Vazospazm epikardiyal koroner arter-

lerde geçici ve aşırı lümen daralmasına yol açarak iskemiye neden olur. Bu olay, miyokard oksijen tüketimini artıran herhangi bir presipite edici olay olmaksızın oluşur. Vazospazm sırasında oluşan lümen çapındaki azalma, anjiyografik olarak normal veya hastalıklı arterde oluşabilir ve nitrogliserine de cevap verir.

Varyant angina pektoris’li hastalar, sıklıkla genç olup genellikle sigara içicisidir<sup>1</sup>. Göğüs ağrısı sıklıkla şiddetlidir ve senkopla başvurabilirler. Ataklar sıklıkla gece yarısı ile sabah saatleri arasında oluşur, bazen 30 ile 60 dk. içerisinde 2-3 kez tekrarlar. Bu hastaların egzersiz kapasitesi kısıtlanmamıştır. Klinik bilgilerle bu hastaları gerçek koroner arter hastalarından ayıramayız. Nadir olarak koroner “bypass” sonrası da varyant angina pektoris oluşabilir ve genellikle jeneralize bir vazospastik hastalıkla beraber görülür. (Raynaud fenomeni, migren gibi..). Varyant angina pektorisin aspirin ile indüklenen astım bronşiyale ile de ilişkisi gösterildiği gibi, alkol alımının bırakılmasından sonra da bazı vakalar bildirilmiştir. Bu vakalarda alkol alınması, spazmdan ve ataklardan koru-

Geliş Tarihi: 30.06.2003  
Kabul Tarihi: 18.02.2004

Dr. Kani GEMİCİ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı  
16059 Görükle / BURSA  
Tel: 0224 442 84 00  
Faks: 0224 442 81 87

muştur. 5 FLU ve siklofosfamid kullanımı ile de spazm oluştuğu gösterilmiştir<sup>2</sup>.

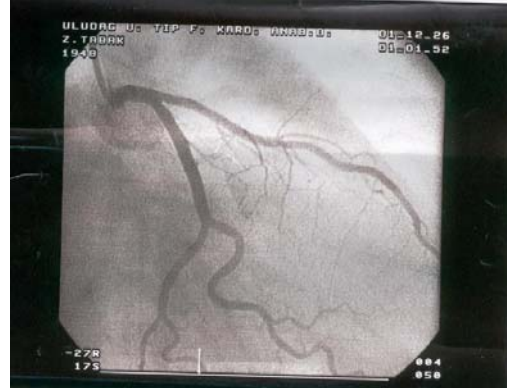
Bu hastalarda kardiyak muayene sıklıkla normaldir. Fakat iskemi sırasında yapılan ekokardiyografide diskinetik alanlar ve sol ventrikül fonksiyonlarının bozulduğu görülebilir. Tanı anginal ağrı ile beraber ST segment elevasyonu varlığında konulur. Varyant angina pektoris'i olan ve normal koroner arterlere sahip olan bir seride yapılan 24 saatlik Holter takiplerinde, bu hastaların %90'ında ST elevasyonu saptanmıştır. Bu hastalarda efor testinin tanısal değeri, değişken cevaplardan dolayı sınırlıdır. Tanıda ambulatuvar EKG monitorizasyonu faydalı olabilir. Prinzmetal anginanın kesin tanısı, ST elevasyonu olan ve göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda anjiyografik olarak normal koronerlerin gösterilmesi ile beraber, provokatif testlerin pozitifliğine dayanır.

Hastaların büyük çoğunluğunda atak esnasında en az bir majör damar proksimalinde darlık oluşur. En sık sağ koroner arter, daha az sıklıkla sol ön inen arter ya da birlikte tutulum görülür. Varyant angina pektoris tanısını kesinleştirmek için ergonovin testi, hiperventilasyon ve asetilkolin (Ach) stimülasyon testleri yapılabilir.

## Olgu

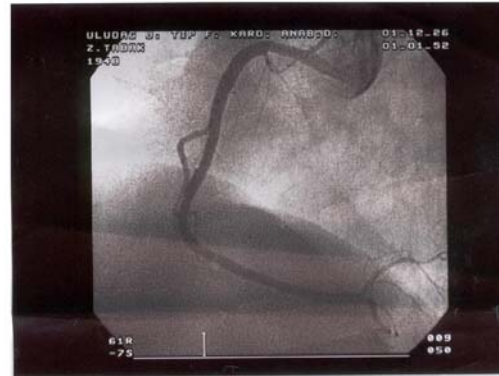
Kırksekiz yaşındaki kadın hasta nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayeti ile başvurdu. İki yıl önce yine göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye yatırılan ve miyokard perfüzyon sintigrafisi normal ve efor testi şüpheli pozitif saptanan hastaya koroner anjiyografi önerildi. Fakat hasta koroner anjiyografi yapılmasını kabul etmeyince vazospastik angina pektoris olabileceği düşünülerek kalsiyum antagonisti ve aspirin verilerek çıkarıldı. İlaçları belli bir süre kullanıp son iki aydır kullanmayan hastanın, ilaçları bırakınca eforla ilişkisiz diğer semptomların eşlik etmediği göğüs ağrıları tekrar başladığı belirtildi. Son bir haftadır eforla ilişkisiz, özellikle geceleri gelen, yarım saat ile iki saat arasında süren göğüs ağrıları başlaması üzerine tekrar yatırıldı. Risk faktörlerinden aile anamnezi ve hipertansiyon bulunmakta idi. Yapılan fizik muayenesinde anormal bulgu saptanmadı. Elektrokardiyografisi sinüs ritminde olup hızı 70/dk idi. Telekardiyografisi ve ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde patoloji saptanmadı. Nitrat ve kalsiyum antagonisti başlandı, şiddetli baş ağrılarına yol açtığı için nitrat kesildi. Yattığı dönemde anginal yakınmaları olan ve beraberinde EKG'sinde ST segment ve T dalga değişiklikleri saptanan hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterler tamamıyla normal olarak değerlendirildi. (Şekil 1-2). Ventrikülografide bir patoloji saptanmadı. Ach stimülasyon testi yapıldı. İnfüzyon protokolü Braunwald Ach infüzyon şemasına göre yapıldı<sup>2</sup>. Ach sağ koroner arter yavaşça bir dakika

içinde önce 10 mikrogram, sonra sırasıyla 25, 50 ve 100 mikrogram dozlarda 5'er dakika aralarla infüze edildi. 100 mikrogram sonrası hastada göğüs ağrısı ile birlikte önce bradikardi, sonra asistoli gelişti. Bu sırada sağ koroner arter görüntüledi ve %99 darlık oluşturan diffüz spazm izlendi (Şekil 3). İntrakoroner 50 mcg nitrogliserin verilmesinden 3 dakika sonra tekrar sağ koroner arter görüntüledi ve spazmın tamamen gerilediği izlendi (Şekil 4). Hastada Ach stimülasyon testi sonrası vazospastik angina tanısı kesinleşti ve tolere edebildiği kadar yüksek doz kalsiyum antagonisti (240 mg/gün diltiazem) başlanarak çıkarıldı. Altı aylık takipler sırasında tamamen asemptomatik kaldığı görüldü.



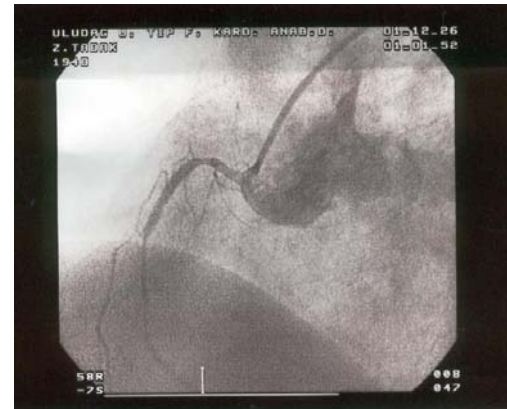
Şekil 1.

Normal sol koroner arter



Şekil 2.

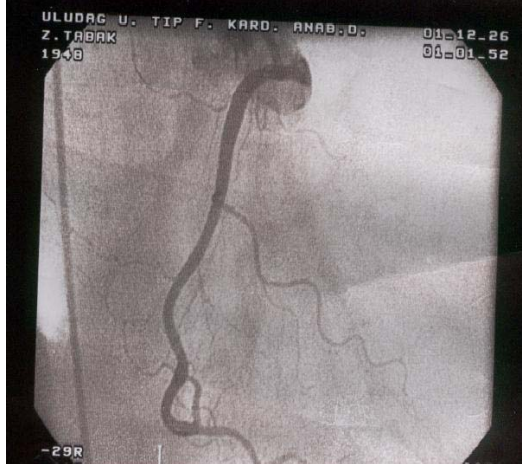
Normal sağ koroner arter



Şekil 3.

Asetilkolin sonrası sağ koroner arterde spazm

## Angina Pektoriste Asetilkolin Testi



Şekil 4.  
Nitrogliserin sonrası normale dönen  
sağ koroner arter

### Tartışma

Vazospastik angina tanısında en sensitif olan test, ergonovin stres testidir. Ergonovin maleat, hem alfa adrenerjik, hem de serotonerjik reseptörleri stimüle ederek vasküler düz kas üzerinde vazokonstriktör etki ile koroner spazm oluşturur. Ergonovin 0.05 ile 0.40 mg dozlar arasında koroner arter spazmını yüksek sensitivite ve spesifite ile provoke eder<sup>7</sup>. Hastaların büyük çoğunluğunda 0.2 mg altında spazm oluşur. Düşük dozlarda ergonovin oldukça güvenilirdir. Fakat uzamış spazm, MI'ne sebep olabilir ve sıklıkla tehlikeli aritmiler oluşturur. Bu olumsuz yönlerinden dolayı ergonovin, ancak koronerleri normal veya normale yakın hastalarda çok düşük dozlarda ve dikkatli bir şekilde başarı ile uygulanabilir. Nitratlar ve kalsiyum antagonistleri bu spazmı çözebileceği için test sırasında mutlaka hazırda bekletilmelidir. Bu iki grup ilaç da testin sonuçlarını etkileyebileceğinden testin yapılmasından 48 saat önce kesilmelidir. Ergonovin testi için kesin kontrendikasyonlar gebelik, ağır hipertansiyon, ağır sol ventrikül disfonksiyonu, ağır aort stenozu veya sol ana koroner arter lezyonu bulunmasıdır.

Hiperventilasyon bir başka provokatif testtir. ST segment elevasyonu, angina ve spazmı uyurabildiği gösterilmiştir. Histamin, dopamin ve serotoninin de koroner spazm oluşturabildiği gösterilmiştir. Egzersiz, soğuk uygulama testi, alkaloz da koroner spazm

oluşturabilir, fakat hiçbiri asetilkolin kadar duyarlı değildir.

Asetilkolin stimülasyon testi de, sensitivite ve spesifitesi yüksek olan bir provokatif testtir. Ach stimülasyonu tüm boyutlardaki normal damarlarda endotel bağımlı vazodilatasyon yaparken, endotel fonksiyonu bozulmuş damarlarda etki tersine döner ve vazokonstriksiyon oluşur. Varyant angina pektoris'li hastalarda Ach'nin intrakoroner enjeksiyonunun, şiddetli koroner spazm yaptığı gösterilmiştir. Ülkemizde MIOCHOL-E (Acetylcholine Chloride 1% with Electrolyte Diluent) piyasa ismi ile bulunan asetilkolin, vazospastik angina tanısında ergonovine kıyasla kolay ulaşılabilmesi, düşük maliyeti ve güvenilir olması açısından uygun bir seçenektir.

### Kaynaklar

1. Armstrong PW. Prinzmetal's Variant Angina. In: Topol EJ (ed). Stable ischemic syndromes: Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1998. 340-1.
2. Bernard J, Braunwald E, Robert O. Prinzmetal Angina. In: Braunwald E, Zipes P, Libby P (eds). Chronic Coronary Artery Disease. Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company Pres; 2001. 1324-8.
3. Cohen M. Variant angina pectoris. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ(eds). Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 1367-76.
4. Cox ID, Kaski JC, Clague JR. Endothelial dysfunction in the absence of coronary atheroma causing Prinzmetal angina. Heart 1997; 77:584.
5. Vandergoten P, Benit E, Dendale P. Prinzmetal's variant angina: Three case reports and a review of literature. Acta Cardiol 1999; 54:71-6.
6. Unverdorben M, Haag M, Fuerste T, Weber H, Vallbracht C. Vasospasm in smooth coronary arteries as a cause of asystoli and syncope. Cathet Cardiovas Diagn 1997; 41:430-4.
7. Suzuki Y, Tokunaga S, Ikeguchi S, et al. Induction of coronary artery spasm by intra coronary acetylcholine: comparison with intra coronary ergonovine. Am Heart J. 1992; 124:39-47.