



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NÖROKARDİYOJENİK SENKOPLU
HASTALARDA ATRİYAL ELEKTROMEKANİK
İLETİ GECİKMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ökkeş UKU
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat SUCU**

Şubat-2012

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NÖROKARDİYOJENİK SENKOPLU
HASTALARDA ATRİYAL ELEKTROMEKANİK
İLETİ GECİKMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ökkeş UKU
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat SUCU**

Şubat-2012

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, azmi, deneyimi, meslek sevgisi ve sosyal yönleriyle bana örnek olan, eğitimimde büyük emeği geçen saygı değer hocalarım Prof. Dr. Mehmet AKSOY ve Prof. Dr. Vedat DAVUTOĞLU'na teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıları ve tez çalışmamda büyük emeği geçen, değerli hocam Doç. Dr. Murat SUCU' ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. Serdar SOYDİNÇ, Doç. Dr. H. Orhan ÖZER, Doç. Dr. Murat YÜCE, Doç. Dr. İbrahim SARI Yr.Doç.Dr.Süleyman ERCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içinde dostça, kardeşçe çalıştığım asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım, anjio, servis, poliklinik hemşireleri ve personellerine teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonumu yaptığım nefroloji, gastroenteroloji ve göğüs hastalıkları kliniklerinin değerli hocaları hemşireleri ve personellerine de sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme ve kardeşlerime sevgilerimi sunarım.

Dr.Ökkeş UKU

Gaziantep, 2012

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Senkopun sınıflaması.....	4
2.2.Senkopta prognostik değerlendirme.....	8
2.3. Nörokardiyojenik Senkopun Patofizyolojisi.....	9
2.4. Tilt Table Testi (Eğik Masa Testi)	14
2.5. Tip 1 Karışık Tip (Mikst tip) Vazovagal Senkop.....	18
2.6. Tip 2 Kardiyoinhibitör Vazovagal Senkop.....	18
2.7. Tip 3 Saf Vazovagal Senkop.....	19
2.8. Vazovagal Senkop Tanısında Kullanılan Diğer Yöntemler.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışma grubu.....	21
3.2.Head-up Tilt Table Testi metodu.....	21
3.3. Konvansiyonel Ekokardiyografik Muayene.....	22
3.4.Doku Doppler Görüntüleme ve Atriyal Elektromekanik iletisi.....	22
3.5. İstatistik Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	29
6.SONUÇ.....	33
7.KAYNAKLAR.....	34
8. EKLER.....	46

III. ÖZET

NÖROKARDİYOJENİK SENKOPLU HASTALARDA ATRİYAL ELEKTROMEKANİK İLETİ GECİKMESİ

Dr.Ökkeş UKU

Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat SUCU

Şubat 2012, 45 Sayfa

Amaç: Bu çalışma ile Head-up tilt table testi (HUTT) ile nörokardiyojenik senkop (NKS) tanısı konulan hastalarda atriyal elektromekanik ileti gecikmenin ölçülerek atriyal elektromekanik iletide gecikmenin olup olmadığı ve bu yöntemin doğruluğunu test ederek bu ölçümün NKS hastalarda kullanılabilecek bir yöntem olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

Giriş: Senkop kraniyal sisteme olan kan akımının geçici süreyle azalması sonucu ani tonus kaybı ile birlikte geçici ve kendiliğinden düzelen bilinç kaybı olarak tanımlanabilir. Yapısal kalp hastalığının neden olmadığı bilinç ve postür kaybı ile sonuçlanan nöral refleksleri başlatan çeşitli klinik durumlara bağlı oluşan senkop nörokardiyojenik senkop olarak tanımlanır. Head-up tilt table testi (HUTT) ile nörokardiyojenik senkopun tanısı klinikte kabul edilen en önemli tanısal yöntemdir. Bu hastalarda interatriyal ileti gecikmesinin senkopun nedenlerinden biri olabileceğini öngörerek interatriyal ve intratriyal elektromekanik iletide gecikmenin varlığı noninvaziv olarak doku Doppler yöntemi ile ölçüldü.

Metot: Çalışmaya HUTT testinde vazovagal senkop gelişen (HUTT+) 29 hasta (24 kadın/5 erkek, ortalama yaş:30.6±15.9 yıl) ve HUTT testi normal olan(HUTT -) 23 kontrol grubu birey (6 kadın/17 erkek, ortalama yaş:34.7±16.3 yıl) alındı. Tüm hastalara konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi uygulandı. Atriyal elektromekanik ileti gecikmesi (PA), EKG'de P dalgasının başlangıcından doku Doppler ile ölçülen A dalgasının başlangıcına kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Bulgular: Gruplar atriyal elektromekanik ileti gecikmesi yönünden karşılaştırıldığında interatriyal elektromekanik iletide gecikme (PA-RA)-(PA-LA) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmaz iken($p>0.05$),intraatriyal elektromekanik iletide gecikme($p<0.01$) ve sol atriyum elektromekanik iletide gecikme (Septum-PA)-(PA-LA) yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,0001$). Sol atriyal elektromekanik ileti gecikmesi (Septum-PA)-(PA-LA) ile intraatriyal elektromekanik ileti gecikmesi (Septum-PA)-(PA-RA) ($r=-0,486$, $p=0.001$) arasında negatif bir ilişki var iken, interatriyal elektromekanik ileti gecikmesi (PA-RA)-(PA-LA) ile pozitif bir korelasyon varlığını gösterdik($r=0.507$, $p=0.001$).

Sonuç: Bu çalışma ile nörokardiyojenik senkoplu hastalarda atriyal elektromekanik iletide gecikmenin varlığını gösterdik. Bu çalışma ile intraatriyal elektromekanik iletide gecikme ve intrasol atriyal elektromekanik iletim gecikmesinin girişimsel olmayan bir yöntem olan doku Doppler ekokardiyografik incelemeyle, kabul edilebilir bir hata payı ile saptanabileceğini göstermektedir. Bu veriler ekokardiyografik doku Doppler yönteminin nörokardiyojenik senkopun değerlendirmede kullanılabilecek uygun bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal elektromekanik iletim gecikmesi; Doku Doppler; Nörokardiyojenik senkop

IV. ABSTRACT

ATRIAL ELECTROMECHANICAL CONDUCTION DELAY IN PATIENTS WITH NEUROCARDIOGENIC SYNCOPE

Dr. Ökkeş UKU

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assoc. Doç. Dr. Murat SUCU

February 2012, 45 Pages

Aim: In the present study, we aimed to investigate the presence of atrial electromechanical conduction delay in patients with neurocardiogenic syncope (NCS) which was diagnosed with Head-up tilt table test (HUTT) and the accurateness of the test in order to use as a method in patients with NCS.

Introduction: Syncope is defined as sudden and reversible loss in tonus and consciousness due to reversible decrease in blood flow to the brain. In the absence of any structural heart disease, syncope resulting from neural reflexes in various conditions is called as NCS. HUTT is the most important test in the diagnosis of NCS. Assuming the interatrial delay as a potential cause of syncope, we assessed interatrial and intraatrial electromechanical conduction delays with non-invasive tissue Doppler method.

Methods: 29 patients (24 female/5 male, mean age:30,6±15,9) who experienced vasovagal syncope in HUTT (HUTT+) and 23 healthy control (6 female/17 male, mean age:34.7±16.3) (HUTT -) were included into the study. All subjects were investigated with conventional and tissue Doppler echocardiography. Atrial electromechanical conduction delay (PA) was defined as the interval from the beginning of P wave in the ECG to the beginning of A wave measured in tissue Doppler.

Results: When comparing the groups in terms of atrial electromechanical conduction delay, there was no significant difference in interatrial electromechanical conduction delay (PA-RA)-(PA-LA) ($p>0.05$) however, there was significant difference in intraatrial electromechanical conduction delay ($p<0.01$ and left atrial electromechanical conduction delay (Septum-PA)-(PA-LA) ($p<0.0001$). There was negative correlation between left atrial electromechanical conduction delay(Septum-PA)-(PA-LA) and intraatrial electromechanical conduction delay (Septum-PA)-(PA-RA) ($r=-0,468$, $p=0.001$) but there was positive correlation between interatrial electromechanical conduction delay (PA-RA)-(PA-LA) ($r=0.507$, $p=0.001$).

Conclusion: In the present study, we demonstrated that there is a delay in atrial electromechanical conduction delay in patients with NCS. Results of our study show that intraatrial electromechanical conduction delay and intraleft atrial electromechanical conduction delay can be detected with tissue Doppler method which is a non-invasive examination with an acceptable rate of error. These data imply that tissue Doppler examination is an appropriate method to evaluate NCS.

Key Words: Atrial electromechanical conduction delay; Tissue Doppler; Neurocardiogenic syncope.

V. KISALTMALAR

(Septum-PA)-(PA-LA)	: Sol atriyum elektromekanik ileti gecikmesi
(Septum-PA)-(PA-RA)	: İnteratriyal elektromekanik gecikme
(PA-RA)-(PA-LA)	: İnteratriyal elektromekanik gecikme
EKG	: Elektrokardiyografi
Gr	: gram
Kg	: Kilogram
ICD	: İnternal kardiyoverter defibrilatör
KAH	: Koroner arter hastalığı
MI	: Mililitre
MmHg	: milimetre civa
RR	: Rölatif Risk
GİA	: Geçici iskemik atak
Dk	: Dakika
HUTT	: Head-up tilt table testi
NKS	: Nörokardiyojenik senkop
AF	: Atriyal fibrilasyon
EEG	: Elektroensefalografi
POTS	: Postural ortostatik taşikardi
VVS	: Vazovagal senkop
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
IVS	: İnterventriküler septum
VYA	: Vücut yüzey alanı
SND	: Sinüs nod disfonksiyonu
IVC	: izovolemik kontraksiyon
LA	: Sol atriyum
RA	: Sağ atriyum

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Senoplu hastalarda tanıya götüren klinik bulgular.....	5
Tablo 2. Aritmik senkopu işaret eden EKG bulguları.....	5
Tablo 3. Senkop benzeri durumlar.....	7
Tablo 4. Nörokardiyojenik senkop sınıflandırması.....	9
Tablo 5. HUTT testi kılavuzu.....	16
Tablo 6. HUTT testi rölatif kontraendikasyonları.....	16
Tablo 7. Hastaların özellikleri ve bazal ekokardiyografik bulguları.....	25
Tablo 8. Hastaların doku Doppler ile ölçülenatriyal elektromekanik ileti Bulguları.....	25
Tablo 9. Hastaların doku Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografik Bulguları.....	26
Tablo 10. Multivariete analiz ile Head-up Tilt Table Testi ile demografik ve Doppler ekokardiyografi ile ilişkisi.....	26

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Doku Doppler ekokardiografi ile atriyal elektromekanik ileti süresinin Saptanması.....	2
Şekil 2. Vazovagal senkop patofizyolojisi.....	10
Şekil 3. Eğik masa testi düzeneđi.....	15
Şekil 4. Sol atriyum elektromekanik iletide gecikme (Septum-PA)- (PA-LA) ile intraatriyal elektromekanik iletide (Septum-PA)-(PA-RA) gecikme arasındaki ilişki.....	27
Şekil 5. Sol atriyum elektromekanik iletide gecikme (Septum-PA)- (PA-LA) ile interatriyal elektromekanik iletide gecikme (PA-RA)- (PA-LA) arasındaki ilişki.....	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Senkop yaşam boyunca erkeklerin %3'ü kadınların ise % 3-5'inde görülen önemli bir sağlık sorunudur (1). Yapılan çalışmalarda yaşlı popülasyonların % 6'sında görülmektedir (2). Senkop ani, tonus kaybı ile birlikte geçici ve spontan düzelen bilinç kaybı olarak tanımlanmaktadır. Senkop kranial sisteme olan kan akımının geçici süreyle azalması sonucu oluşan bilinç kaybıdır. Senkop nedenleri nöral nedenlerle oluşan refleks senkop, ortostatik ve disotonik senkop, kardiyak aritmiler, yapısal kardiyovasküler ve kardiyopulmoner hastalıklar, serebrovasküler ve nörolojik hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. Yapısal kalp hastalığından kaynaklanmayan bilinç ve postür kaybı ile sonuçlanan nöral refleksleri başlatan çeşitli klinik durumlara bağlı senkop nörokardiyojenik senkop olarak bilinir ve nörokardiyojenik refleksin bazı kişilerde daha belirgin olması nedeniyle oluşur. Nörokardiyojenik senkopun tanısında klinikte kabul edilmiş en önemli tanısal head-up tilt table (HUTT) testidir. Vazovagal senkopa duyarlılığın saptanmasında oldukça etkili olduğu kabul edilmektedir. Açıklanamayan senkoplu hastaların % 40-70'ine bu test ile tanı konulabilmektedir ayrıca bu test sayesinde hastalığın patofizyolojisi ve yararlı olduğu düşünülen tedavi seçenekleri daha iyi anlaşılmaktadır (3-8). Head-up table testi (HUTT) ucuz, düşük riskli ve yüksek oranda tanısal bir testtir. HUTT testinin dezavantajları ise test süresinin uzun olabilmesi, provokasyonla yapıldığı zaman bir hekime ihtiyaç duyulmasıdır. Testin spesifitesi % 80-90 sensitivitesi de % 32-85 arasında bildirilmiş ve tekrarlanabilirliği de % 65-85 arasında rapor edilmiştir (3).

İntereatriyal ve İntraatriyal elektromekanik iletide gecikme:

Atriyal elektromekanik iletide gecikme, EKG'de P dalgasının başlangıcından doku Doppler ile ölçülen A dalgasının başlangıcına kadar geçen süre olarak belirlenebileceği gibi, P dalga başlangıcından M-mode ekokardiyografi ile elde edilen atriyal defleksiyon başlangıcına kadar geçen süre olarak da ölçülebilir (9) (Şekil 1).

Daha önce yapılan birçok çalışmada normal bireylerde, ankilozan spondilitli hastalarda, mitral darlık hastalarında, skleroderma ve paroksizmal atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda bu yöntem kullanılarak interatriyal elektromekanik iletide gecikme ve intraatriyal elektromekanik iletide gecikme değerlendirilmiştir. İki ayrı bölgeden belirlenen atriyal elektromekanik iletide gecikme farkı bu iki bölge arasındaki atriyal iletim gecikmesi olarak tanımlanır. Doku Doppler ekokardiyografi ile basit olarak ölçülen atriyal iletim süreleri AF'nin süreklilik kazanmasını sağlayan aritmojenik substrat değişiklikleri hakkında bize fikir verebilir (10- 12).



Şekil 1. Doku Doppler ekokardiyografi ile atriyal elektromekanik ileti süresinin saptanması

2. GENEL BİLGİLER

Senkop sık rastlanan bir semptom olup tüm hastaneye yatış sebeplerinin %1-6'sını oluşturur. Hastaların %3'ü senkop nedeniyle acil servise başvururlar. Framingham çalışmasında yaşam boyunca erkeklerde % 3, kadınlarda %3-5 oranında bir kez senkop şikayeti olduğu saptanmıştır (1). Yaşlı popülasyonlarda bu oran yılda %6'ya kadar çıktığı saptanmıştır (2). Senkop; hızlı başlangıçlı, kısa süreli ve spontan tam düzelme ile karakterize, geçici global serebral hipoperfüzyona bağlı geçici bilinç kaybı olarak tanımlanmaktadır. Gerçek senkopta genellikle postüral tonus sağlanamaz ve düşme ile sonuçlanır. Senkopa yol açan mekanizma serebral perfüzyonun aniden düşmesi ve ardından spontan düzelmesiyle oluşur. Genellikle tipik senkop atakları kısa sürelidir ancak nadirde olsa birkaç dakika gibi uzun süren senkop atakları olabilir. Senkopta iyileşme, davranış ve oryantasyonun hızla normale döndürülmesi ile sağlanır. Bilincin idamesi için beyine gelmesi gereken oksijen miktarı 100 gr doku başına 3-5 ml/dk dır (13). Sağlıklı kişilerde bilincin idamesi için gerekli olan minimum oksijen kalp debisinin yaklaşık %15'yle sağlanmaktadır. Bu sağlıklı kişilerde kolayca sağlanır ancak yaşlı ve altta yatan hastalığı olan kişilerde yerine getirilmesi zorlaşır. Bilinç kaybının oksijen desteğinin %20'lik azalmasıyla olabileceği gösterilmiştir (14). Serebral kan akışının 6-8 saniye aniden durdurulmasıyla tam bilinç kaybı olacağı gösterilmiştir. Farklı perfüzyon basınçlarında serebral akımın idamesi serebral otonöregülasyon mekanizmaları tarafından sağlanmaktadır. Serebral perfüzyon genelde arteriyel kan basıncına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda HUTT ile sistolik kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşmesi senkopa yol açtığı gösterilmiştir (15). Kalp debisi veya periferik vasküler direncin azalması arteriyel kan basıncını düşürür. Venöz dönüşün azalması, aritmiler veya akımın herhangi bir nedenle engellenmesi kalp debisini düşürerek senkopa neden olur. Aşırı vazodilatasyon ise periferik vasküler direncin düşmesine neden olur. Ayrıca serebrovasküler rezistansın anormal yüksek olmasının da serebral hipoperfüzyona neden olmaktadır. Serebral perfüzyonun devamı için bazı kontrol mekanizması tarafından sağlanır. Bu mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

1. Farklı perfüzyon basınçlarında serebral akım serebrovasküler otheregölasyon tarafından sağlanır.
2. Oksijen basıncı düştüğünde veya karbondioksit basıncı yükseldiğinde lokal mekanizmalarla serebral vazodilatasyon olur.
3. Arteriyel baroreseptörler tarafından kalp hızı, kontraktilitesi ve sistemik vasküler direnç ayarlanarak serebral akım korunmaktadır.
4. Renal ve hormonal mekanizmalar dolaşan kan volümünü düzenler.

Bu koruyucu mekanizmaların dış faktörlerden etkilenmesi veya herhangi birinin bozulması bir süre perfüzyonun bozulmasına ve senkopa yol açar. Yaslı veya altta yatan hastalığı olan kişilerde bu mekanizmalardan bir veya daha fazlası bozulabileceğinden senkop riski artmıştır. Senkopun bir özelliği de postural tonusun kaybolmasıdır. Normal postürün fizyolojisinde, yatariken dolasan kanın % 25 kadarı toraksta yer alır. Ayağa kalkar kalkmaz yerçekimi etkisiyle ile yaklaşık 500 ml kan alt ekstremitelere ve abdomene hızla gider. Bu yeniden dağılım venöz dönüşü, kalbin dolma basıncını ve atım volümünü % 40 kadar azaltır. Sağlıklı kişilerde ayağa kalkınca ortostatik stabilisasyon bir dakikadan az bir sürede sağlanır. Karotid sinus, arkus aorta, kalp ve akciğerdeki reseptörlerin düşük gerilme ve basınç ile uyarılması ve bu uyarımın medullaya ulaşması ile sempatik deşarj artımı, vazokonstriksiyon ve kalp hızında artma olur. Bu erken adaptasyon mekanizmaları sayesinde kalp hızı 10-15 atım/dakika artar, diastolik kan basıncı 10 mmHg'ya kadar varan derecelerde artar ve sistolik kan basıncında önemli bir değişiklik olmaması sağlanır (16). Ayağa kalkınca aktive olan bir diger sistem de renin anjiotensin aldosteron sistemidir. Bu fonksiyonların normal veya uyumlu çalışmaması halinde hipotansiyon, serebral hipoperfüzyon, hipoksi ve bilinç kaybı olur ve postürün idamesi sağlanamaz.

2.1. Senkop Sınıflaması

Başlangıçta yapılan klinik değerlendirmede senkop nedeni saptanabilir (Tablo.1,2). Senkop sınıflaması altta yatan nedenlere göre yapılmaktadır. Senkop sınıflanması yapılmadan önce, gerçek senkopun diğer geçici bilinç kayıplarından ayırt edilmesi gerekmektedir.

Tablo 1. Senkoplu hastalarda tanıya götüren klinik bulgular

<p>A.Nöral kaynaklı senkop:</p> <ul style="list-style-type: none"> —Uzun süren rekürren senkop öyküsü —Senkopla ilişkili bulantı, kusma —Egzersiz sonrası senkop —Yemek sırasında ya da yemekten sonra oluşan senkop —Kalp hastalığının olmaması —Ani ve beklenmedik, hoş olmayan görme, işitme, koku alma ve ağrı —Uzun süreli ayakta kalma veya kalabalık ve sıcak ortamlarda bulunmayla oluşan —Baş rotasyonu veya karotise bası sonrası senkop olması <p>B.Ortostatik hipotansiyona bağlı senkop:</p> <ul style="list-style-type: none"> —Ayağa kalktıktan sonra senkop olması —Hipotasniyona neden olan vazodepresif ilaçlar —Uzun süreli ayakta kalma veya kalabalık ve sıcak ortamlarda bulunmayla oluşan —Egzersiz sonrası ayakta durmaya bağlı senkop —Otonomik nöropatiye veya parkinsonizme bağlı senkop <p>C.Kardiyovasküler senkop:</p> <ul style="list-style-type: none"> —Yapısal kalp hastalığı olması —Ailede açıklanamayan ölüm ve kanolapati öyküsü —Egzersiz sırasında veya sırtüstü uzanırken oluşan senkop —Anormal EKG olması —Ani başlangıçlı çarpıntı ve hemen arkasından senkop

Tablo 2. Aritmik senkopu işaret eden EKG bulguları:

<p>Bifasiküler blok</p> <p>Mobitz tip 1 ikinci derecede Atriyoventriküler blok</p> <p>Aseptomatik sinüs bradikardisi</p> <p>Non sustained ventriküler taşikardi atağı</p> <p>Uzun ya da kısa QT varlığı</p> <p>Erken repolarizasyon</p> <p>Brugada sendromu</p> <p>Miyokardiyal enfarktüsü işaret eden Q dalgaları</p>
--

Senkop Nedenleri (17):**1. Nöral nedenlerle oluşan refleks senkoplar:****a. Vazovagal senkop (Sık görülen bayılma)**

- Klasik
- Klasik olmayan

b.Karotis sinus senkopu**c.Durumsal senkop (Bir uyarıya yanıt olarak gelişen senkop):**

- Akut kanama
- Öksürük, hapşırma ile oluşan senkop

- Gastrointestinal, pelvik, ürolojik uyarılara yanıt olarak gelişen senkop (yutkunma, defekasyon, viseral ağrı)
- Postmikturasyon senkobu
- Yemek sonrası oluşan senkop
- Egzersiz senkobu
- Havayolu stimülasyonu ile gelişen senkop

d. Glossofaringeal ve trigeminal nöralji

2. Serebrovasküler ve Nörolojik Hastalıklar

- Obstrüktif vasküler hastalık
- Vasküler çalma sendromları
- Subaraknoid kanama
- Hidrosefali

3. Ortostatik Hipotansiyon

a. Otonomik yetmezlik:

- Primer otonomik yetmezlik (Saf otonomik yetmezlik, multipl sistem atrofisi, Shy-Drager sendromu, Parkinson hastalığı ile otonomik yetmezlik)
- Sekonder otonomik yetmezlik (Diabetik ve amiloid nöropati)
- Egzersiz sonrası
- Yemek sonrası

b. İlaçlar ve alkol ile indüklenen ortostatik senkop

c. Volüm depleasyonu

- Kanama, diare, Adisson Hastalığı

4. Kardiak Aritmiler

- Sinus nod disfonksiyonu (Bradikardi-tasikardi sendromu da dahil)
- Atriyoventriküler ileti sistemi hastalığı
- Paroksizmal supraventriküler taşikardi
- Paroksizmal ventriküler taşikardi
- Kalıtsal hastalıklar (Uzun QT sendromu, Brugada sendromu)

- İmplant edilmiş cihaz disfonksiyonu (Pacemaker veya ICD)
- İlaça bağlı proaritmiler

5. Yapısal Kardiyovasküler ve Kardiyopulmoner Hastalıklar

- Kapak hastalığı
- Akut miyokard infarktüsü/iskemisi
- Obstrüktif Kardiyomyopati
- Subklavyen çalma (steal) sendromu
- Atrial miksoma
- Akut aort diseksiyonu
- Perikard hastalığı ve tamponadı
- Pulmoner emboli
- Pulmoner hipertansiyon

Gerçek senkopa benzeyen birçok durum vardır bunların ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo3).

Tablo 3. Senkop Benzeri Durumlar

1.Gerçek bilinç kaybı ile giden ataklar:

- Metabolik hastalıklar (hipoglisemi, hipoksi, hipokapni ile hipoventilasyon)
- Vertebrobasiler geçici iskemik atak
- Epilepsi
- İntoksikasyonlar

2.Senkopa benzediği halde bilinç kaybı olmayan ataklar:

- Psikojenik psödosenkop(Histeri, konversiyon reaksiyonu)
- Katapleksi
- Düsme atakları
- Karotid kaynaklı geçici iskemik ataklar

Nöral nedenlerle oluşan refleks senkop, herhangi bir sebeple tetiklenen refleks bradikardi veya vazodilatasyon sonucu oluşmaktadır. Tetikleyici uyarılar ya santral sinir sisteminden (anksiyete gibi) veya periferik reseptörlerden (ağrı, mekanik uyarı gibi) çıkabilir. Eğer refleks olarak vazodilatasyon olursa vazodepresör senkop, bradikardi oluşursa kardiyoinhibitör senkop olarak adlandırılmaktadır. Çoğu zaman ise iki yanıt aynı uyarı ile birlikte ortaya çıkabilmektedir. Ortostatik senkop bazı nedenlerle oluşur. Bir neden, otonom sinir sistemi fonksiyonlarında bir bozukluk nedeni ile ayağa

kalkmaya yanıt olarak gelişmesi beklenen refleks yanıtların oluşmamasıdır. Gerçek hipovolemi de ortostatik senkopa yol açabilir. Vazodilatörler, sedatifler, trisiklik antidepressanlar gibi ilaçlarda ortostatik senkopa neden olabilir. Kardiyak nedenlerden olan aritmiler senkopa nedenlerin başında gelmektedir. Aritmiler, önemli hemodinamik değişikliklere neden olarak kardiyak debiyi ve serebral kan akımını azaltırlar. Yapısal kalp hastalıklarında kalp debisini düşürerek senkopa neden olabilmektedir. Serebrovasküler hastalıklarda ise serebral akımın geçici olarak azalmaktadır. Örneğin intraserebral vasküler çalma durumunda uyanıklığı kontrol eden birimlerden kannın başka tarafa yönlmesi senkopa yol açabilir.

2.2. Senkopta Prognostik Değerlendirme

Senkopun mortalite artışı, senkop sonucu oluşabilecek fizik hasar, tekrarlayan nöbetlere bağlı morbidite ve işgücü kaybı şeklinde olumsuz sonuçları vardır. Senkop etyolojiye göre prognozu değişir. Kardiyak kökenli senkopların prognozu daha kötüdür (18). Kardiyak kökenli senkopta hastalarda bir yıllık mortalite % 24 iken kardiyak kökenli olmayan veya nedeni açıklanamayan senkopta yıllık mortalite % 4 civarındadır (19). Altta yatan kalp hastalığının türü de prognoz etkilemektedir. Supraventriküler taşikardide prognoz iyi iken ventriküler taşikardide prognoz daha kötüdür. Aort darlığında senkop atakları başladıktan sonra aort kapağı replasmanı yapılmadığı takdirde beklenen ömür 2 yıl kadar kısadır (20). Yine hipertrofik kardiyomyopatide senkop varsa ve genotipte kötü prognozlu ise yaşam süresi kısalmaktadır (21). Ortostatik senkopta prognoz altta yatan nedene bağlıdır. Geçici nedenlerle oluşan senkopta prognoz iyi otonom sinir sistemini tutan kronik hastalıklarda hastalık ciddiyetine bağlı olarak prognoz kötüdür. Prognozun en iyi belirleyicisi senkopun etyolojisidir. Nörokardiyojenik senkopta prognoz iyidir ve genç, kalp hastalığı olmayan ve EKG'si normal olan bir hastada senkop nedeni öncelikle nörokardiyojenik senkop düşünülmelidir. Ancak kardiyak kökenli senkopta prognozun kötü olduğundan nörokardiyojenik senkop tanısı konmadan önce diğer kardiyak nedenler EKG, Holter, Ekokardiyografi, Efor testi ile değerlendirilmeli ve tanının doğrulanması için tilt testi yapılmalıdır. Holter ile kardiyak ritim sorunları (atrioventriküler blok, pause, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi) ekokardiyografi ile hipertrofik veya dilate kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, aort darlığı, atrial miksoma, efor testi ile

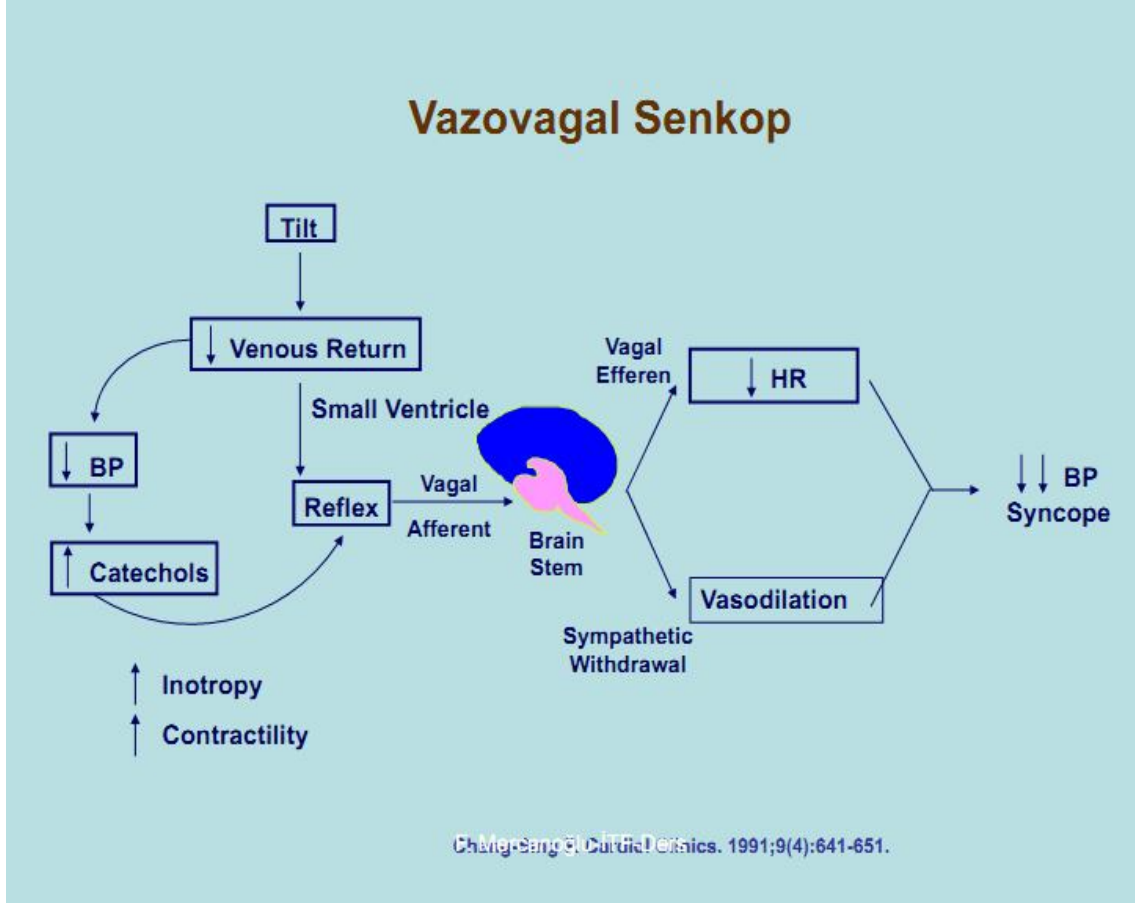
koroner arter hastalığı ekarte edilmelidir ve tilt testi ile de nörokardiyojenik senkopun oluşup oluşmadığı tespit edilmelidir. Sonuçta hedef mortalite riski yüksek olan kardiyovasküler nedenlerin dışlanmasıdır. Hastaların büyük bir kısmına bu testler klinikte rutin olarak uygulanmalıdır.

2.3. Nörokardiyojenik Senkopun Patofizyolojisi

Nörokardiyojenik senkop bilinç ve postür kaybıyla sonuçlanan nöral refleksleri başlatan çeşitli klinik durumları (Vazovagal senkop, karotis sinus sendromu, miksiyon senkopu, öksürük senkopu) kapsayan bir terimdir (22–24). Nörokardiyojenik senkop sınıflandırılması Tablo 4’de gösterilmiştir (25).

Tablo 4. Nörokardiyojenik Senkop Sınıflandırılması

- Vazovagal senkop (Emosyonel senkop)
- Karotis sinus senkopu
- Postural senkop
- İntratorasik basınç artısına bağlı senkop
 - Öksürük senkopu
 - Hapşırık senkopu
 - Halterci senkopu
 - Valsalva manevrasına bağlı senkop
- Glossofarengial nöralji
- Orofarenjial/özofajial girişimlere bağlı senkop
- Dalgıç senkopu
- Gastrointestinal girişimlere bağlı senkop
- Özofagus/nazofarenksin uyarılmasına bağlı senkop
 - Yutma senkopu
- Gastrointestinal sistemin uyarılmasına bağlı senkop
 - Rektal muayene sırasında gelişen senkop
 - Kusma senkopu
 - Defekasyon senkopu
- Postmikturasyon senkopu
- İlaçlarla gelişen senkop
 - Nitrogliserine bağlı senkop
 - İzoproterenole bağlı senkop
- Sempatolitik ajanlara (bretilyum, guanetidin) bağlı senkop



Şekil 2. Vazovagal Senkop Patofizyolojisi.

Bu hastaların çoğunda altta yatan kardiyak hastalık yoktur. Kan basıncı düzeyleri ve kontrol mekanizmaları ataklar dışında ki dönemlerde genellikle normaldir. Bu bulgular kan basıncı düzenlenmesindeki otonomik yetersizliğin ataklar dışında görülmediğini veya ancak özellikli testlerle ortaya konulabileceğini göstermektedir (26). Senkop atakları sırasında bilinç kaybına yol açan asıl mekanizma kan basıncını kontrol eden kardiyovasküler reflekslerdeki değişime bağlı arteriyolar dilatasyon ve kalp yavaşlaması ile oluşan sistemik hipotansiyondur (Şekil 2). Nörokardiyojenik senkopların çoğunda ortak sonuç sistemik vasküler dirençte azalma (vazodepresör cevap) ve kalp hızında uygunsuz yavaşlamaya (kardiyoinhibitör komponent) bağlı yetersiz serebrovasküler hipoperfüzyondur. Tetikleyici faktörler ve reseptör bölgelerinin ayrı olması nedenler arasındaki temel farktır. Uzun süre ayakta kalma, sıcak, kötü bir koku ve görüntü, beklenmeyen bir ağrı, kan verme, dehidratasyon ve fizik egzersiz nörokardiyojenik senkopun iyi bilinen nedenleridir. Karotis sinus stimülasyonu, solunum yolları, gastrointestinal ve ürogenital stimülasyon, öksürük, glossofaringeal

nöralji de benzer bradikardik-hipotansif ataklara sebep olarak senkopa neden olurlar. Karotis sinus sendromunda nöral refleksleri tetikleyen sinyallerin orijini karotis arter mekanoreseptörleri (baroreseptörler)dir. Nörokardiyojenik senkoplar içinde en sık görülen tipi emosyonel ve uzun süre ayakta kalma gibi ortostatik streslere bağlı oluşan senkoplardır. Spontan oluşan veya provokasyonla gelişen santral perfüzyon azalmasına bağlı hipotansiyon arteriyel baroreseptörler tarafından algılanır. Bu reseptörlerden kalkan afferent sinyaller medullaya gönderilir. Medulladaki parasempatik aktiviteyi (nükleus ambiguus ve vagusun dorsal motor nükleusu) ve sempatik aktiviteyi yöneten (rostral ventromediyal ve ventrolateral medulla) nükleus ve nöron grupları baroreseptörlerden gelen sinyallere göre yanıt oluştururlar. Kan basıncında düşme sonucu baroreseptörlerden medullaya gönderilen sinyallerin azalması refleks sempatik aktiviteyi artırır. Bu artış tilt testi sırasında katekolamin ölçümleri ve kalp hızı değişiklikleri ile yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (27-29). Ancak nörokardiyojenik senkoplu hastalarda belirli bir noktada normal kompensatuvar yanıt değişmekte ve paradoks olarak sempatik aktivite azalmakta ve parasempatik aktivite artmaktadır. Ancak bu olayı tetikleyen mekanizmanın ne olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (30,31). Sempatik tonusun artışının volüm azalması olan ventrikülde miyokardiyal inotropik etkinin aşırı artışına yol açacağı ve kontraktilite aşırı artışının mekanoreseptörleri aktive ederek Bezold-Jarisch refleksi benzeri mekanizma ile hipotansiyon ve bradikardiye neden olacağı ventriküler teoride ileri sürülmüştür (31). Fakat bu ventriküler mekanoreseptörlere, ventriküler hipovolemiye ve artmış sempatik tona dayanan teori deneysel gözlemlerle kanıtlanamamış ve pek çok yönden eleştiriler almıştır. Ventriküler mekanoreseptörlerin aktive olduğu hipotezi yönünden afferent sinir kayıtlarında geri bildirimde belirgin artış gösterilememesi (32), denerve kalplerde dahi sempatik geri çekilmenin olabilmesi (33) ve kalp transplantı yapılmış hastalarda da nörokardiyojenik senkopun oluşturulabilmesi (34) en önemli eleştiri nedenleri olmuştur. Ventriküler hipovolemi iddiası yönünden ise ekokardiyografilerde ilk başta sol ventrikül boyutlarının küçüldüğü saptanırken (35,36) sonraki çalışmalarda bunun gösterilememesi ve kalp boşluklarının boyutlarında belirgin farklar saptanmaması nedeniyle eleştirilmiştir (37,38). Sempatik tonus artışı teorisi yönünden senkop esnasında plazma norepinefrin düzeyleri ve kullanımı tam olarak saptanamamış ve birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir (36,39-41). Sempatik sinir kayıtlarında senkop

öncesi kas dokusunda sempatik sinir aktivasyonunda artış gösterilememiş (42–44) hatta bir çalışmada kas sempatik sinir aktivitesinin HUTT esnasında künt bir şekilde artarak progresif olarak azaldığı ve senkop öncesi tamamen kaybolduğu ve bunun noradrenalin kullanımında azalma ile beraber olduğu saptanmıştır (42). Yine kalp hızı değişkenliğinin spektral analizinde vagal kardiyak aktivitede artış bulunurken kardiyak sempatik tonus artmış/azalmış/değişmemiş olarak değişken sonuçlar elde edilmiştir (45–47). Sempatik tonusun yohimbin ile manipulasyonu yoluyla sempatik tonun artırılmasının hastaları nörokardiyojenik senkoptan korurken aksine sempatik tonusu azaltan klonidine ile tilt sonucu oluşan senkopun artması nedeniyle sempatik tonus artışının senkopa neden olduğu teoride eleştirilmiştir (44). Bazı araştırmacılar baroreseptör disfonksiyonun nörokardiyojenik senkopun nedeni olduğunu öne sürmüşlerdir (41,42,48). Çeşitli çalışmalarda nörokardiyojenik senkoplu hastalarda kardiyak ve sempatik barorefleks yanıtlarının azaldığı veya arttığı ya da normalken ayakta uzun süre kalkmakla değişerek azaldığı veya sadece bayılma döneminde kalpten kaynaklanan refleksle azaldığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bu hastalarda yerçekimi sonucu oluşan değişiklikleri algılamada ve kompanse etmede bir çeşit barorefleks disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (49–57). Kan volümünde azalma teorisinde ise nörokardiyojenik senkoplularda kan volümünün düşük olduğunu, tuz ve fludrokortizonla hastanın düzeltildiğine dair kanıtları öne sürmüşse de senkopun oluşması için total kan volümünden çok kan volümünün yeniden dağılımının önemli olduğu görülmektedir (58–61). Nörokardiyojenik senkopun patofizyolojisi için ileri sürülen bir mekanizma da nörohormonal teoridir (39,340,41). Pek çok hormonun etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Epinefrinin nörokardiyojenik senkop hastalarında arttığı gösterilmişse de deneysel çalışmalarda sadece bu artışla senkop oluşturulamamıştır ve sadece strese yanıt olarak artıp artmadığı da belli değildir (62). Serotonin reuptake inhibitörlerinin nörokardiyojenik senkopta tedavide başarılı olabileceğinden yola çıkarak senkop öncesi serotoninin artarak senkopa yol açtığını öne sürülmüş ve selektif serotonin reuptake inhibitörü ilaçlarının serotonin reseptörlerinin sensitivitesini azaltarak başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Deneysel çalışmalarda serotoninin etkisi olduğu gösterilememiş ve serotonin reuptake inhibitörleri ile tilt testi ile oluşturulan senkopun ortadan kaldırılamadığı saptanmıştır (63–65). Renin, vazopressin, beta endorfin, endotelin ve nitrik oksid nörohormonal teoride ileri sürülen hormonlardandır

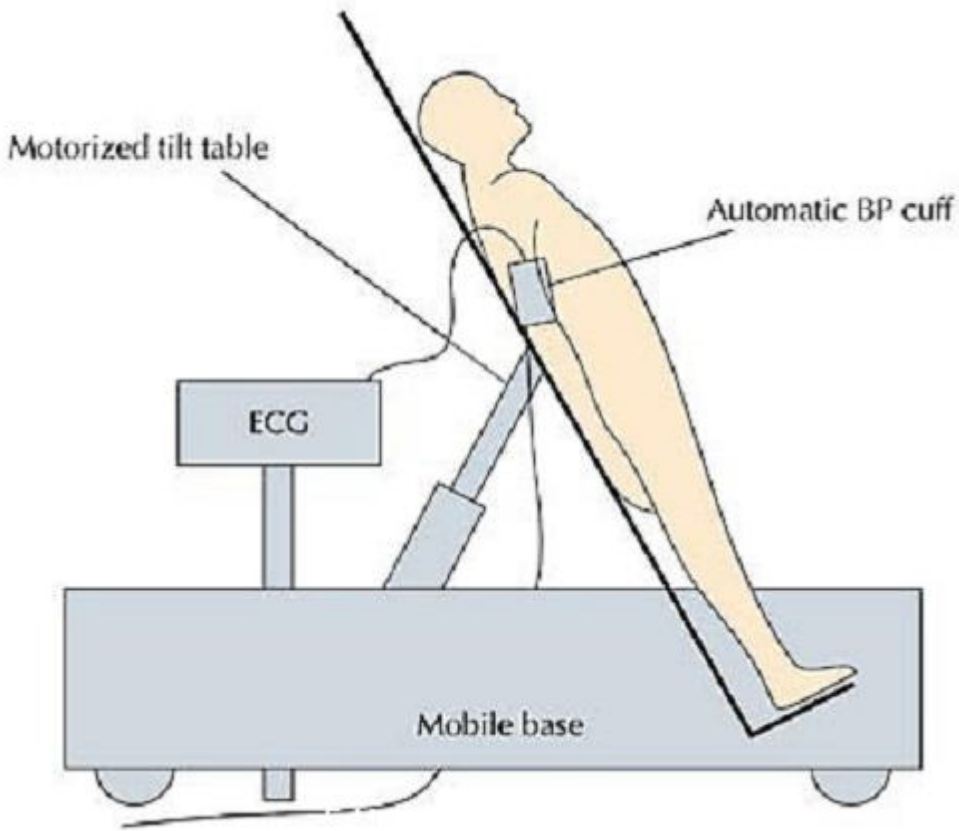
ve nörokardiyojenik senkop öncesi plazma düzeyleri artmış saptansa da diğer çalışmalarda bu doğrulanmamış ve antagonistleri ile senkopun önlendiği gösterilememiştir (40,66–69). Aktif vazodilatasyon teorisinde nörokardiyojenik senkoptaki hipotansiyondan kolinerjik stimulasyon sorumlu tutulmuşsa da aktif bir sempatik kolinerjik mekanizma gösterilememiş ve deneysel çalışmalar çelişkili olarak sonuçlanmıştır (34–45,66,70–72). Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda esneme ve hiperventilasyon olduğu gözlenmiş bunun sempatik sinir aktivitesini azalttığı ve vasodepresör tonu arttırdığı ileri sürülmüştür. Ancak senkoptaki vazomotor instabilitenin solunumdaki değişikliklerden etkilenmediği gösterilmiştir (73–76). Nörokardiyojenik senkop hastalarında serebral kan akımında azalma ve serebral vazokonstriksiyon olduğu gösterilmiştir ve depresör cevap esnasında bozulan serebral otheregülasyon nedeniyle anormal baroreseptör yanıtı olduğu ileri sürülmüştür. Yine vazovagal reaksiyon geliştiren kişilerde senkoptan önce beynin sol tarafında EEG’de yavaş dalga aktivitesi olduğu ve bu bulgunun otonom disfonksiyon nedeniyle tansiyonu düşen ve vazovagal reaksiyon geliştirmeyenlerde olmadığı da gözlenmiştir. Bu bulgular santral sinir sisteminin patogeneizde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (77,78). Sonuçta nörokardiyojenik senkopta santral veya periferel baroreseptör refleksi anormallikleri nörohormonal mekanizmalarda değişimler ve beyindeki etkiler nedeniyle senkop oluşmaktadır. Ancak olayı neyin tetiklediği halen tam olarak açığa kavuşmamıştır (30–31). Yeni yapılan bir çalışmada H(2)S plazma seviyesinin POTS ve VVS hastaların ayırt olasılığını öngörmek için yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları vardır (79). Vazovagal senkoplu çocukların GNB3C825T allel sıklığının araştırıldığı bir çalışmada VVS patofizyolojisi daha iyi anlaşılması için önemli bir değer ve moleküler biyolojik mekanizmaları için bir dayanak oluşturduğu bildirilmiştir (80). Arg492Cys (ADRA1A gene), Ser49Gly and Arg389Gly (ADRB1), Arg16Gly and Gln27Glu (ADRB2), 825C/T (GNB3), -1021C/T (DBH) and S/L (SLC6A4) gibi genetik varyantların incelendiği bir çalışmada bu söz konusu genetik varyantların hem HUTT testi sonuçlarına hem de yeni senkop atakları ile herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Sempatik aktivite etkileyen bu polimorfizmlerinin hiçbirinin vazovagal senkoplu hasta için önemli bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (81). Bir çalışmada progresif ortostatik stres verilen hastada presenkop noktasına kadar kardiyovasküler sistemin cevabının 4 safhada incelenebileceği saptanmıştır (82). Birinci faz kompanzasyon

safhasıdır. Diyastolik basınç periferik vasküler rezistansta belirgin bir artışla beraber artar ve kalp hızı değişkenliği (vagal aktivite olarak alındığında) azalır. Kalbin baroreseptör refleksi olan duyarlılığı azalır. İkinci faz taşikardi fazıdır bu safhada kalp hızı giderek artar vasküler rezistansta daha da ileri bir derecede değişiklik olmaz. Üçüncü faz instabilite fazıdır bu safhada kan basıncı ve kalp hızında değişiklikler görülür. Kardiyak vagal aktivite ve barorefleksi duyarlılığı halen düşüktür. Dördüncü faz presenkop fazıdır. Bu safhada kalp hızı ve kan basıncı aniden düşer. %71 hastada önce hipotansiyon, %14 hastada bradikardi önce olur. Kalp hızı değişkenliğine göre vagal aktivite artar ve baroreseptör duyarlılığı da artar. Ancak bu ikisinin artışı tansiyondaki azalmadan sonra görülür. Bu cevapların şiddeti ve zamanlaması değişse de ve sıklıkla üst üste olabilseler de her hastada bu dört faz izlenir. Nörokardiyojenik senkopun kesin mekanizmalarının ve özellikle vazovagal yanıtı başlatan nedenin bulunması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

2.4. Head-up Tilt Table Testi (Eğik Masa Testi)

Tilt testi son ilk olarak 1986 yılında bilinmeyen kaynaklı senkoplu hastaların değerlendirilmesinde Kenny tarafından kullanıldı. Head-up tilt table testi (HUTT) nörokardiyojenik senkopa duyarlılığın saptanmasında oldukça etkili olduğu saptanmıştır (3-5). HUTT testiyle vazovagal senkopun oluşmasını kolaylaştıran ortostatik bir ortam oluşmakta ve özellikle yapısal kalp hastalığı bulunmayan kişilerde görülen senkopun tanısında değeri yüksektir. Açıklanamayan senkopla ilgili yapılan bazı çalışmalarda testin hastaların %40-70'inde tanısal olduğu saptanmıştır (5,6). Tilt testiyle hastalığın patofizyolojisi ve potansiyel olarak yararlı olduğu düşünülen tedavi seçenekleri daha iyi anlaşılmıştır (7,8). Tilt testi hastanın vazovagal senkopa duyarlılığının saptanmasında kullanılan provokatif bir testtir. Mekanizması ortostatik bir uyarının, kanın alt ekstremitelerde göllenmesine yol açarak duyarlı kişilerde yaklaşık 20 dakika içerisinde vazovagal senkop oluşturmasıdır. Tetikleyici mekanizmanın kanın alt ekstremitelerde göllenmesi nedeniyle oluşan nispi santral hipovolemiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu refleksin afferent kolu hipovolemi nedeniyle yeterince dolu olmayan kalp boşluklarının güçlü bir şekilde kasılması ile aktive olan sol ventriküler ya da sağ atrial mekanoreseptörler aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu mekanoreseptörlerce elde edilen bilgi vagal efferent C lifleri ile beyin sapına iletilerek, sempatik vazomotor

tonusun çekilmesi ve vagal uyarı aracılığıyla bradikardi meydana gelmesidir. HUTT testi sırasında uyarılmış yanıtın spontan vazovagal senkop epizodu ile hemen tamamen aynı olduğu gösterilmiştir (7). Amerikan Kardiyoloji Koleji açıklanamayan senkoplu hastaların değerlendirilmesinde HUTT testinin kullanımı hakkında bir kılavuz yayınlamıştır (17). Bu kılavuzda HUTT testinin endikasyonları ve rölatif kontraendikasyonları tanımlanmıştır (Tablo 5,6).



Şekil 3. Eğik Masa Testi Düzenegi.

Tablo 5. HUTT Testi Kılavuzu**Sınıf I endikasyonlar:**

- Fiziksel hasar açısından yüksek risk taşıyan hastalarda ve meslek gruplarında tek bir senkop atağı sonrası
- Organik kalp hastalığı varlığında kardiyak diğer sebepler dışlandıktan sonra veya organik kalp hastalığı olmayanlarda rekürren epizod olan hastalarda
- Klinik olarak nörokardiyojenik senkopa hassasiyetin tespitinin önemli olduğu durumlarda

Sınıf II endikasyonlar:

- Senkopu oluşturan hemodinamik paternin anlaşılması tedavi yaklaşımını değiştirecekse
- Senkopu epilepsideki sıçrama hareketlerinden ayırt etmek için
- Rekürren açıklanamayan düşmeleri olan hastaları değerlendirmek için
- Rekürren presenkopun veya baş dönmesi olan hastalarda teşhis amaçlı

Sınıf III endikasyonlar(Tilt testi önerilmeyen durumlar):

- Tedavinin değerlendirilmesi amacıyla kullanımı
- Tek epizodu olup yüksek riskli olmayan fiziksel hasar tehlikesi olmayan durumlarda kullanımı
- Açık bir şekilde vazovagal özellikleri olup da nörokardiyojenik senkop hassasiyetinin gösterilmesinin tedaviyi etkilemeyeceği durumlarda.

Yapısal kalp hastalığı bulunmayan açıklanamayan senkoplu hastalarda ilk tanısal test olarak tilt testi kullanılabilir. Vazovagal senkopu olan bütün hastalara tilt testi yapılmamalıdır. Özellikle genç senkop öncesi baş dönmesi bulantı terleme semptomlarını içeren uzun bir prodromal dönemi bulunan yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda bu semptomlar vazovagal senkopu düşündürür ve daha ileri araştırmaya gerek kalmayabilir. Ancak başta yaşlı hastalar olmak üzere bazı hastalarda uyarıcı ve prodromal belirtiler olmadan vazovagal senkop ve bilinç kaybı oluşmakta bu durum da senkop tanısını güçleştirmektedir. Böyle durumlarda tilt testi önemli bir tanı aracı olmaktadır. Öykü ile tanı konulabilen senkoplu hastalarda mesleki nedenler nedeniyle tanının belgelenmesi gerektiği durumlarda tilt testi yapılması gerekebilir.

Tablo 6. HUTT Testinin Rölatif Kontrendikasyonları (17,83):

- Klinik olarak ciddi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna eşlik eden senkop
- Ciddi mitral darlığı varlığında oluşan senkop
- Bilinen kritik proksimal koroner arter darlığında görülen senkop
- Bilinen kritik serebrovasküler darlıklarla ilişkili olan senkop.

HUTT uygulamasında laboratuvarlar arasında farklılıklar bulunsa da test sıklıkla iki aşamalı olarak yapılmaktadır (14,83). Uzun süreli olan ilaçsız tilt periyodu olan

birinci dönemi kısa süreli provokatif farmakolojik bir ajanın kullanıldığı ikinci dönem izler. Hasta test öncesi en az 2–3 saatlik aç olmalı, test sakin, rahat ve fazla aydınlık olmayan bir odada yapılmalıdır. Test öncesi hastalar özellikle damar yolunun da açıldığı durumlarda 20–45 dakika, damar yolu açılmaz ise 5 dakika istirahat etmelidir. Kan basıncı ve EKG takibi yapılmalıdır. İdeal olarak kan basıncı izlemi vurudan vuruya izlenilmelidir ancak birçok laboratuarda sfingomanometre yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Tilt masasına 60–70 derece eğim verilmeli ve hasta düşmemesi için emniyet kemeri ile hafifçe bağlanmalı ve ayak desteği sağlanmalıdır (Şekil 3). Yatay durumdan dikey duruma getirildikten sonra testin tamamlanması gereken klinik durumlar oluştuğunda masa 10–15 saniyede yatay duruma alınabilmelidir. Bugün için farmakolojik girişim uygulanmaksızın en az 20 en fazla 45 dakika pasif fazdan sonra ilaç provokasyonu olarak intravenöz isoproterenol veya isoprenaline (1–3 ug/dakika dozunda kalp hızını bazalin %20-25'inin üzerine çıkaracak şekilde verilir) veya sublingual nitroglicerine (sabit 400 ug sprej şeklinde veya isosorbide dinitrat sublingual 5 mg) pasif faz negatif ise uygulanır ve ilaç verildikten sonra 15–20 dakika test sürdürülür. Tilt testinin sonlanım noktası tolere edilemeyen hipotansiyon ve postural tonusun sağlanamaması ile birlikte senkop ya da presenkop gelişmesidir. HUTT sırasında ölümcül ventriküler aritmi gelişme ihtimali son derece düşük olsa da her tilt laboratuvarında resüstasyon araç ve gereçlerin hazır bulunmalıdır. Test ilaçsız yapılacaksa gerektiğinde bir hekime ulaşmak koşulu ile tecrübeli bir hemşire ya da teknisyen testi yapabilir ancak provokatif ajan kullanılacaksa tilt testinde hekim bulunmalıdır. İlaçsız yapılan tilt testinin tanısal değeri %30–50 oranındadır ve bu oran açıklanamayan senkoplu hastalarda tanısal değerlendirmede herhangi bir testten önemli derecede yüksektir. Normal kişilerde ilaçsız testte pozitif tilt oranı %5–15 iken ilaçlı yapılan durumlarda % 15-25'dir (84,85). Negatif bir testin tekrarlanabilirliği %85-94'tür (83), pozitif bir testin tekrarlanabilirliği ise % 3–7 günlük dönem sonrasında yapılan testlerde %62–80 (86,87), farmakolojik ajan izoproterenol kullanımında %67–88 oranında bulunmuştur (88). Sonuçta basta negatif olan testin pozitifleşme oranı düşük iken pozitif testin tekrarlanabilme oranı kabaca %80 civarındadır. HUTT testinin dezavantajları ise uygulama süresinin uzun oluşu, ilaç kullanıldığı zaman doktora ihtiyaç göstermesi nadir de olsa uzun asistoli oluşabilmesi nedeniyle resüstasyon ihtiyacı doğabilmesi nedeniyle düşük de olsa risk taşıması ve hastanın senkopu yeniden

yaşamasıdır. Vazovagal senkop için Vazovagal Senkop Uluslararası Çalışmasında (VASIS) Sutton ve arkadaşları (89) tarafından kullanılan sınıflama şekli yaygın bir biçimde kabul görmüştür. Tilt testi sırasında kan basıncı ve kalp atım hızında görülen değişikliklerin esas alındığı sınıflamada; karışık, kardiyoinhibitör ve saf vazovagal olmak üzere 3 tip yanıt tanımlanmıştır. Bu şekilde bir sınıflama hem senkopa neden olan mekanizmanın aydınlatılmasında hem de mümkün olduğunca ‘en doğru’ tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yol gösterici olmuştur. Tilt testi sırasında hastalarda gelişebilecek başlıca 3 tip senkop tanımlanmıştır (90).

2.5. Tip 1 Karışık Tip (Mikst tip) Vazovagal Senkop

Bu olgularda tilt testi sırasında hem bradikardi hem de hipotansiyon görülür. Ancak bradikardiden önce hipotansiyon görülür. Senkop oluşmadan birkaç dakika önce bazı prodromal belirtiler ortaya çıkar; hastanın yüzü solar, soğuk bir terleme başlar, pupillalar dilate olur, derin derin nefes almaya başlar. Kan basıncı başlangıçta bir miktar yükselir, daha sonra progresif olarak düşer. Benzer olarak, başlangıçta kalp hızında da artış olurken, bir süre sonra azalma olur. Hasta yavaş yavaş konsantrasyon gücünü yitirir, devamında postüral tonus kaybolur sonra düşme olur. Senkop anında kalp hızının dakikada 40’ın altına inmez. Kalp hızının dakikada 40’ın altına indiği ciddi bradikardi 10 saniyeden kısa sürer. Hastalarda 3 saniyeden daha kısa süreli asistoli durumlarda meydana gelebilmektedir. Yaşlı hastalarda genelde prodromal belirtilere sık rastlanmaz. Yaşlılarda kan basıncındaki düşüş kritik düzeye erişdikten oldukça kısa bir süre içerisinde ani bilinç kaybı ve senkop gelişir bu sık karşılaşılan durumlardır.

2.6. Tip 2 Kardiyoinhibitör Vazovagal Senkop

Senkop sırasında ciddi bradikardi ya da asistolinin olur ve iki alttipi vardır.

Tip2A:Asistoli olmaksızın bradikardi gelişen kardiyoinhibitör tip olup, bunda testin başlangıcında kalp hızı artar, daha sonra ise bradikardi gelişir. Mix tip vazovagal senkoptan farkı burada bradikardi süresi daha uzundur. Bu olgularda kalp hızı dakikada 40’ın altına inmesi 10 saniyeden daha uzun sürmekte, ancak 3 saniyeden daha uzun süreli asistoli görülmemektedir. Olguların kan basınçlarının başlangıçta yüksek olduğu ve kalp hızında azalma olmadan önce düştüğü saptanır.

Tip2B:Asistolinin eşlik ettiği kardiyo inhibitör tip olup bu olgularda başlangıçta kalp hızı artar, ancak daha sonra 3 saniyeden daha uzun süreli asistoli oluşur. Kan basıncı test sırasında önce yükselir, kalp hızındaki belirgin yavaşlama anında ya da bu yavaşlamanın ardından sistolik kan basıncı düşüklüğü izlenir.

2.7. Tip 3 Saf Vazovagal Senkop

Bu klinik durumda belirgin bradikardi olmaksızın hipotansiyon vardır. Test esnasında kalp hızı progresif olarak artar. Senkop geliştiği anda kalp hızında %10'dan daha fazla bir azalma olmaz. Burada senkopun nedeni kan basıncındaki düşmedir. Tilt testi esnasında gözlenebilecek diğer klinik durumlar ise ortostatik hipotansiyon, disotonomik yanıt, postural ortostatik taşikardi sendromu ve kronotropik inkompetanstr.

Ortostatik Hipotansiyon: HUTT sırasında 60 derecelik masa açısında masa kaldırıldıktan sonraki pozisyonda 3 dakika içerisinde sistolik kan basıncında 20 mmHg'den veya diastolik kan basıncında 10 mmHg'den daha fazla düşmesi olarak tanımlanır (91).

Disotonomik Yanıt: Bu durumda baş yukarı pozisyonda oluşan hemodinamik strese kardiyovasküler sistemin adaptasyonundaki bozukluk nedeniyle oluşur. Bu kişiler tilt testi esnasındaki venöz dönüş azalmasını kompanze edemezler ve kompanzasyondaki bozulma ciddi bir noktaya geldiğinde ortostatik hipotansiyon gelişir. Ancak bu gelişme ani olmaz test esnasında kan basıncında progresif bir azalma dikkati çeker. Bunun yavaş gelişmesinin nedeni alt ekstremitelerde venöz göllenme için belirli bir zaman gerekmektedir. Genellikle kalp hızında değişiklik olmaz. Otonom sinir sistemi ile ilgili bozukluklarda görülür.

Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu: HUTT testinde masanın kaldırılmasından ilk birkaç dakikadan sonra ve test süresi boyunca senkop gelişmeden önce hastalarda kalp hızında belirgin artış (>130 atım/dakika) izlenmesidir. Taşikardiye genellikle kan basıncında progresif azalma eşlik eder. Olgulardaki en önemli bulguları baş dönmesi, göz kararması, halsizlik ve near senkop tablosu oluşturur. Belirgin hipotansiyon olan olgularda senkop gelişebilmektedir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte beta reseptör hipersensitivitesi, plazma volümünde azalma,

uygunsuz venöz göllenme, otonomik disfonksiyon gibi değişik faktörler sorumlu tutulmaktadır (92).

Kronotropik İnkomprensans: Daha çok yapısal kalp hastalığı olan yaşlılarda izlenen bir durumdur. Bunlarda test süresince kalp hızında artış gözlenmez (Tilt öncesinin %10'undan fazla artış olmaz). Senkop esnasında kan basıncında ani bir düşüş izlenir. Bu tür olgularda sinus düğümünde bozukluk olduğu düşünülmektedir.

2.8. Vazovagal Senkop Tanısında Kullanılan Diğer Yöntemler

Vazovagal senkop tanısında en sık kullanılan yöntem tilt testi olmakla birlikte diğer alternatif yöntemler de nörokardiyojenik senkop tanısı için önerilmektedir.

Karotid Sinus Masajı: Karotis arter bifürkasyonun olduğu yerdeki basıncın kalp hızını yavaşlattığı ve kan basıncını düşürdüğü göstermiştir. Bu bölgeye masaj yapıldığında >3 saniyelik ventriküler duraklaması ve/veya sistolik kan basıncında >50 mmHg'lik düşüş karotis sinüs hipersensivitesi olarak tanımlanır. Spontan senkop ile ilişkilendirildiğinde, karotis sinüs hipersensivitesi karotis sinüs senkopunu tanımlar. Karotis sinüs senkopu tanısı için hasta sırustu ya da dik pozisyonda devamlı kalp hızı monitorisasyonu ve periyodik aralıklarla kan basıncı ölçümü yapılmalı 10 saniyelik sol ve sağ karotis sinüs masajıyla spontan semptomların görülmesi gerekir. Bu sayede vazodepresör bileşenleride değerlendirilmiş olur. Karotis sinüs masajıyla nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Son 3 ay içinde GİA veya inme geçirenlerde, karotis üfürümü olup Karotis Doppler ile önemli darlığın ekarte edilemediği hastalarda karotis sinüs masajı yapılmamalıdır.

Efor Testi: Efor testiyle başlatılan senkop nadir görülür. Efor sırasında yada efordan kısa süre sonra senkop atağı yaşayan hastalara mutlaka efor testi yapılmalıdır. Senkop efor testi sırasında veya efor testinden kısa süre sonra oluşabildiği için efor testi sırasında ve toparlama evresinde kalp hızı ve kan basıncı yakın takip edilmelidir. Test sırasında oluşan senkop genelde kardiyak nedenlerle oluşurken toparlama döneminde oluşan senkop nöral nedenlere bağlı oluşmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 18–70 yaş arası Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kardiyoloji polikliniğine 13.01.2011–21.11.2011 tarihleri arasında senkop şikayeti ile başvuran Head-up tilt table testi (HUTT) yapılmasına karar verilen hastalar çalışmaya alındı. Bilinen koroner arter hastalığı, arteriyel hipertansiyon, sol ventrikül duvar anomaliliği, ejeksiyon fraksiyonu(EF)%50'nin altında, primer kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı, EKG'de dal bloğu ve atriyoventriküler bloğu, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, ekokardiyografik ve elektrokardiografi (EKG) görüntüleri bozuk olmayan hastalar çalışmaya alındı. Bütün hastalar sinüs ritminde idi ve herhangi bir ilaç tedavisi almayanlar çalışmaya alındı.

3.2. Head-up Tilt Table Testi Metodu

Tüm hastalara en az 4 saatlik açlık sonrası Head-up Tilt Table Testi (HUTT) hazırlandı. Tüm hastalara antekübital ven yolu ile damar yolu açıldı. Tüm hastalara devamlı EKG monitorizasyonu (DII derivasyonu) ve otomatik arteriyel kan basıncı ölçmek için manşon takıldı. Bazal kalp hızı ve kan basıncı elde edildikten sonra tüm hastalara standart HUTT Westminster protokolü uygulandı (93). Pasif faz 70 derece eğimli tilt masasında en az 20 dakika(dk) pasif tilt sonrası negatif olanlarda 0.4 mg nitrogliserin sublingual uygulandı ve test senkop oluşuncaya ya da protokol sonlanıncaya kadar (ilaç uygulandıktan 25 dk. toplam 45 dk.).Senkop veya presenkop ile beraber sistolik arteriyel kan basıncının 80 mmHg altında olması ve/veya bradikardi veya asisitoli gelişmesi pozitif yanıt olarak kabul edildi. Vazovagal senkop, Vasovagal Syncope International Study göre sınıflandırıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara çalışma protokolü hakkında bilgi verildikten sonra yazılı ve sözlü onayları alındı. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 27/01/2011 tarih ve 01-2011/13 sayılı numaralı onayı alınarak yapıldı.

3.3. Konvansiyonel Ekokardiyografik Muayene

Tüm hastalara HUTT yapıldıktan sonra, aynı gün içerisinde, hastanın klinik durumunu bilmeyen bir kardiyolog tarafından transtorasik ekokardiyografi çekildi. Ekokardiyografik incelemeler hastalar sol lateral ve sırt üstü pozisyonlarda yatırılarak yapıldı, (Vivid 7 GE Horten Norway 2–4 MHz transducer) cihazı ve DII derivasyonunun sürekli monitorizasyonu ile inceleme yapıldı. American Society of Echocardiografi'nin kılavuzlarına göre ölçüm ve değerlendirilmeler yapıldı. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, interventriküler septum diyastolik çapı ve posterior duvar diyastolik çapı, parasternal uzun eksen görüntülemeye M-mod yöntemi kullanılarak ölçüldü. Sol atriyum antero-posterior çap parasternal uzun eksen görüntüsünde, sistol sonunda aortun arka duvarı ile sol atriyum arka duvarı arasındaki mesafe ölçüldü. Apikal 4 boşluk görüntülemeye sample volume mitral yaprakçık uçlarının arasına yerleştirilerek PW akım Doppler yöntemi ile mitral iç akım hız-zaman eğrisi elde edildi. Bu eğriden, erken diyastolik E dalgası ve geç diyastolde sol atriyumun kasılması ile oluşan A dalgalarının pik zirve hızları ölçüldü. Tüm bu ölçümler üç ardışık kalp siklusundan yapıldı ve ortalamaları alındı.

3.4. Doku Doppler Görüntüleme ve Atriyal Elektromekanik İleti

Doku Doppler ekokardiyografi 3,5–4,0 MHz frekanslı transdüserlerle spektral pulsed Doppler sinyal filtresini Nyquist limiti 15–20 cm/saniye oluncaya kadar ayarlanarak ve minimal optimal gain kullanılarak yapıldı. Monitör hızı miyokardiyal velositelerin spektral görüntüleri optimal olacak şekilde 50–100 mm/saniye arasında ayarlandı. PW Doppler cursor apikal dört boşluk görüntülemeye sol ventrikül lateral, mitral anulus, septal mitral anulus ve sağ ventrikül triküspit annülüsüne yerleştirilerek doku Doppler görüntüleri elde edildi. PW Doppler cursor, Doppler açısı dik olacak şekilde yerleştirildi. Diyastol sırasında başlayan ilk negatif miyokardiyal velosite Em dalgası, ikinci negatif miyokardiyal velosite ise Am dalgası olarak isimlendirildi. Sistol sırasında izlenen pozitif düşük amplitüdü ilk miyokardiyal velosite izovolemik kontraksiyon (IVC) dalgası, pozitif yöndeki daha yüksek amplitüdü ve ikinci dalga ise ventriküler ejeksiyon sırasındaki miyokardiyal velosite (Sm) dalgası olarak isimlendirildi. Pik sistolik (Sm) ve erken (Em) ve geç (Am) diastolik akımlar sol ventrikül lateral mitral anulus ile sağ ventrikül triküspit anulus bölgelerinden elde

edildi. EKG'deki P dalgası başlangıcından doku Doppler trasesindeki Am dalgası başlangıcına kadar geçen süre (PA) atriyal elektromekanik iletide gecikme olarak isimlendirilir. Buna göre her üç bölgedeki atriyal elektromekanik ileti gecikmeleri ölçüldü. Yüzey EKG'deki P dalgasının başından geç diastolik dalga (Am dalgası) başlangıcına kadar geçen süre olarak sağ ventriküler triküspit annulus (PA-RA), interatriyal septum (PA-septum), lateral mitral annulus (PA- LA) duvardan ölçüldü. Sol ventrikül lateral mitral anulus ile sağ ventrikül triküspit anulus bölgelerinden ölçülen PA sürelerinin farkı ekokardiyografik interatriyal iletim gecikmesi (PA-LA)-(PA-RA), septum ve lateral nitral anulus PA süreleri arasındaki fark sol atriyal elektromekanik ileti gecikmesi (Septum-PA)-(PA-LA) ve septal mitral anulus ile sağ ventrikül triküspit anulus PA süreleri arasındaki fark ise ekokardiyografik intraatriyal iletim gecikmesi (Septum-PA) olarak tanımlandı (Şekil 3). E/Em oranı bulunarak tahmini LV doluş basıncı elde edildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Head-up tilt table testi sonucunda vazovagal senkop gelişen hastalar ile test sonucu negatif olanlar normal dağılım gösterenler student t-testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Numerik değişkenler ortalama±standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. İntra- ve interatriyal ileti gecikmelerinin değerlendirildiği farklı yöntemler arasındaki uyum Pearson korelasyon analiziyle değerlendirildi. Gerekli hallerde basit doğrusal regresyon yöntemi kullanıldı. Değişkenlerin ve testlerin değerlendirilmesinde SPSS 15,0 istatistik programı kullanıldı. İstatiksel analizlerde $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan HUTT testinde vazovagal senkop gelişen (HUTT+) 29 hastanın ve HUTT testi normal olan (HUTT -) 23 kontrol grubu bireyin yaş ve cinsiyet açısından dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir. Yaş ortalaması HUTT testinde vazovagal senkop gelişen grupta $30,6 \pm 15,9$ /yıl kontrol grubunda $34,7 \pm 16,3$ /yıl saptanmıştır ($p > 0,05$). HUTT testinde vazovagal senkop gelişen grup ile kontrol grubu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde vazovagal grubunda 24 kadın ve 5 erkek hasta var iken kontrol grubunda 6 kadın 17 erkek vardı ($p = 0,0001$). HUTT(+) olan grupta kontrol grubuna göre daha çok kadın cinsiyette görüldü ($p < 0,0001$). HUTT(+) olan hasta grubu daha kısa boylu ($p = 0,006$) ve düşük VYA ($p = 0,05$) sahiptiler. Ekokardiyografik olarak HUTT(+) hastalarda aort çapı kontrol grubuna göre daha az ölçüldü ($p = 0,01$). Doku Doppler görüntüleme mitral annulus septal bölgede alınan erken diyastolik akımlar (Em) ($p = 0,02$) ve pik sistolik (Sm) akımlar anlamlı olarak artmış izlendi ($p = 0,05$) (Tablo 9). Konvensiyonel Doppler akımla mitral erken diyastolik akım Em HUTT+ hastalarda anlamlı oranda daha yüksek saptandı. Sol atriyum çapı, sağ atriyum çapı, sol ventrikül çapı, boy, yaş, kilo, açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HUTT testinde vazovagal senkop gelişen grup ile test sonucu normal olan kontrol grup atriyal elektromekanik iletide gecikme yönünden karşılaştırıldığında İnteratriyal elektromekanik gecikme (PA-RA)-(PA-LA) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmaz iken ($p > 0,05$), intraatriyal elektromekanik gecikme ($p < 0,01$) ve sol atriyum elektromekanik iletide gecikme (Septum-PA)-(PA-LA) yönünden gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Korelasyon analizinde interatriyal elektromekanik ileti gecikmesi (PA-RA)-(PA-LA) ile sağ atriyum çapı ($r = -0,290$, $p = 0,043$), aort çapı ($r = -0,396$, $p = 0,03$), boy ($r = -0,395$, $p = 0,05$) ve yaş ($r = -0,424$, $p = 0,002$) arasında negatif bir korelasyon olduğunu saptadık. İnteratriyal elektromekanik ileti gecikmesi (PA-RA)-(PA-LA) ile yaş arasında pozitif ($r = -0,355$, $p = 0,011$), E/E’ ile ($r = -0,427$, $p = 0,003$) ve intraatriyal elektromekanik ileti gecikmesi (Septum-PA)-(PA-LA) ($r = -0,436$, $p = 0,001$) ile negatif bir korelasyon

varlığını saptadık. Sol atriyal elektromekanik ileti gecikmesi (Septum-PA)-(PA-LA) ile intraatriyal elektromekanik ileti gecikmesi (Septum-PA)-(PA-RA) ($r=-0,486$, $p=0.001$) arasında negatif bir ilişki var iken, interatriyal elektromekanik ileti gecikmesi (PA-RA)-(PA-LA) ile pozitif bir korelasyon varlığını gösterdik ($r=0.507$, $p=0.001$) (Şekil 4,5).Multivariate analizde HUTT + ile klinik ve ekokardiyografik özelliklerin etkisinin değerlendirildiği sonuçlar Tablo'10 da gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların özellikleri ve bazal ekokardiyografik bulguları (HUTT+:Head-up tilt testi pozitif hastalar, HUTT-:Head-up tilt testi negatif hastalar)

	HUTT(+)(n=29)	HUTT(-)(n=23)	P(değer)
Cinsiyet(Kadın/Erkek)	24/5	6/17	0.0001
Yaş(yıl)	30.6±15.9	34.7±16.3	AD
Boy(cm)	165.1±7.6	171.4±8.0	0.006
Kilo(kg)	67.0±13.8	73.3±14.2	AD
VYA(kg/m ²)	24.6±5.6	27.9±6.2	0.05
Aort Çapı(cm)	28.1±3.8	30.9±4.0	0.01
SolVentrikül Çapı(cm)	41.8±3.8	42.7±3.3	AD
Sol Atriyum Çapı(cm)	29.8±3.4	31.2±4.4	AD
Sağ Atriyum Çapı(cm)	31.7±3.9	31.1±7.4	AD

VYA: Vücut yüzey alanı, AD: Anlamlı değil, $p<0.05$

Tablo 8. Hastaların doku Doppler ile ölçülen atriyal elektromekanik ileti bulguları (HUTT+:Head-up tilt testi pozitif hastalar, HUTT-:Head-up tilt testi negatif hastalar).

	HUTT(+)(n=29)	HUTT(-)(n=23)	P(değer)
PA-RA	38.5±6.5	36.5±6.8	AD
PA-Septum	28.8±6.7	33.1±7.1	0.03
PA-LA	49.5±9.0	44.1±7.5	0.02
(PA-RA)-(PA-LA)	11.0±7.3	7.5±10.7	AD
(PA-septum)-(PA-RA)	9.7±7.8	3.4±9.4	0.01
(PA-LA)-(PA-septum)	20.7±9.4	11.0±5.4	0.0001

PA:Yüzey elektrogramda P dalgası başlangıcından doku doppler ile ölçülen Am dalgası başlangıcına kadar geçen süre, PA-RA:Sağ ventriküler triküspit annulus,PA-septum:İnteratriyal septum,PA-LA: Lateral mitral annulus, (PA-RA)-(PA-LA):İnteratriyal elektromekanik iletide gecikme,(PA-septum)-(PA-RA):İnteratriyal elektromekanik iletide gecikme, (PA-LA)-(PA-septum):Sol atriyal elektromekanik iletide gecikme,AD:Anlamlı değil, $p<0.05$.

Tablo 9. Hastaların doku Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografik bulguları (HUTT+:Head-up tilt testi pozitif hastalar, HUTT-:Head-up tilt testi negatif hastalar)

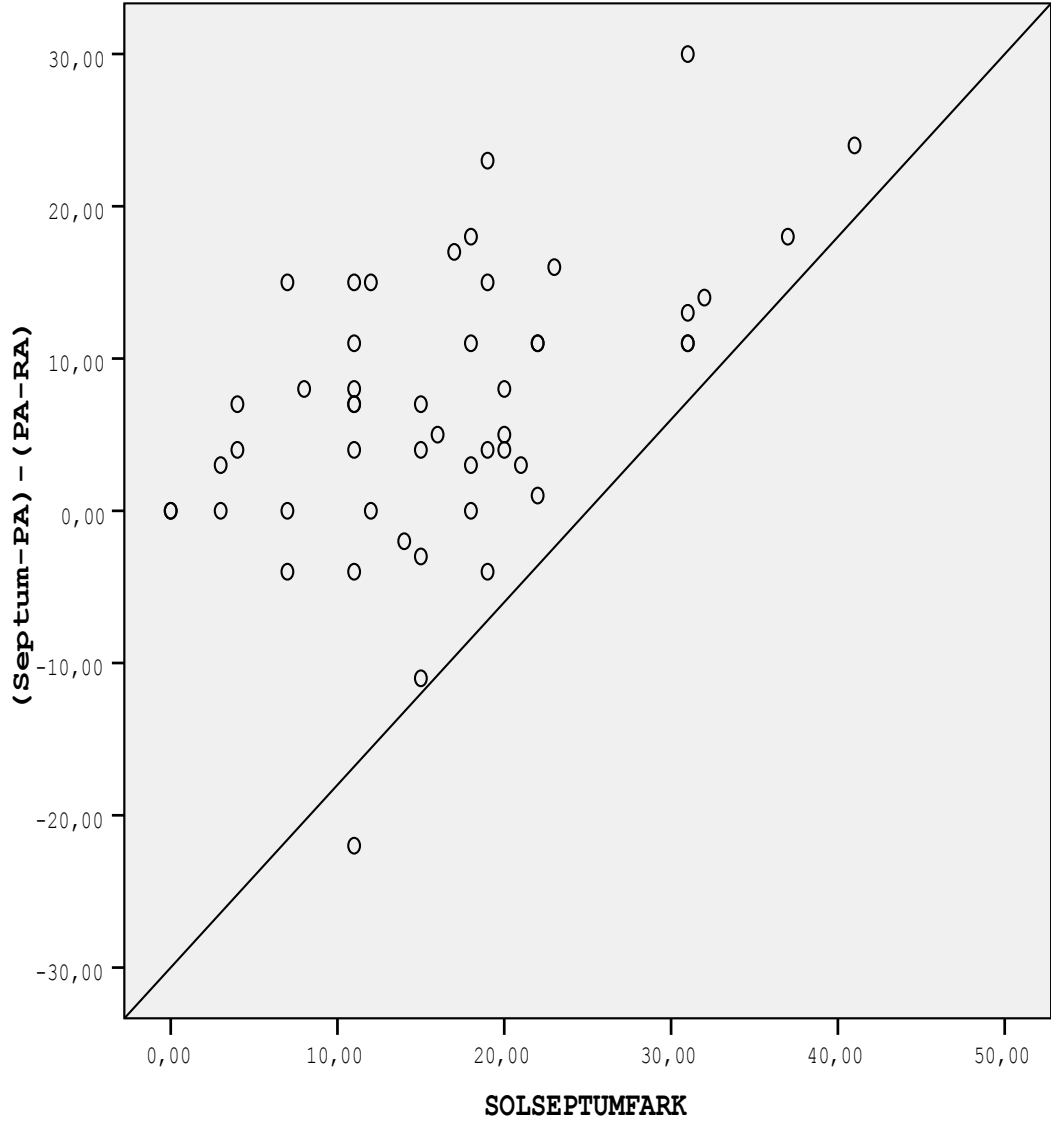
	HUTT(+)(n=29)	HUTT(-)(n=23)	P(değer)
Lateral(cm/sn)			
Sm	12.5±3.0	12.8±3.4	AD
Em	18.3±5.0	16.3±5.4	AD
Am	13.4±4.8	12.6±3.1	AD
Septal(cm/sn)			
Sm	10.6±2.4	9.3±1.7	0.02
Em	16.3±3.5	13.3±5.5	0.05
Am	11.5±3.7	10.6±2.7	AD
Triküspit (cm/sn)			
Sm	16.5±2.3	15.3±3.2	AD
Em	18.1±3.2	15.0±3.4	0.02
Am	16.8±4.1	15.3 ±3.7	AD
E/Em	3.0±0.9	3.1±1.0	AD
Mitral E(m/sn)	0.83±0.1	0.69±0.1	0.03
Mitral A(m/sn)	0.64±0.1	0.63±0.1	AD
Mitral E/A	1.3±0.3	1.1±0.4	AD

E:Mitral erken diyastolik akım, A:Mitral geç diastolik akım, Sm: Sistolik miyokardiyal akım, Em: Erken miyokardiyal diastolik akım, Am: Geç miyokardiyal diastolik akım, AD: Anlamli değil, p<0.05.

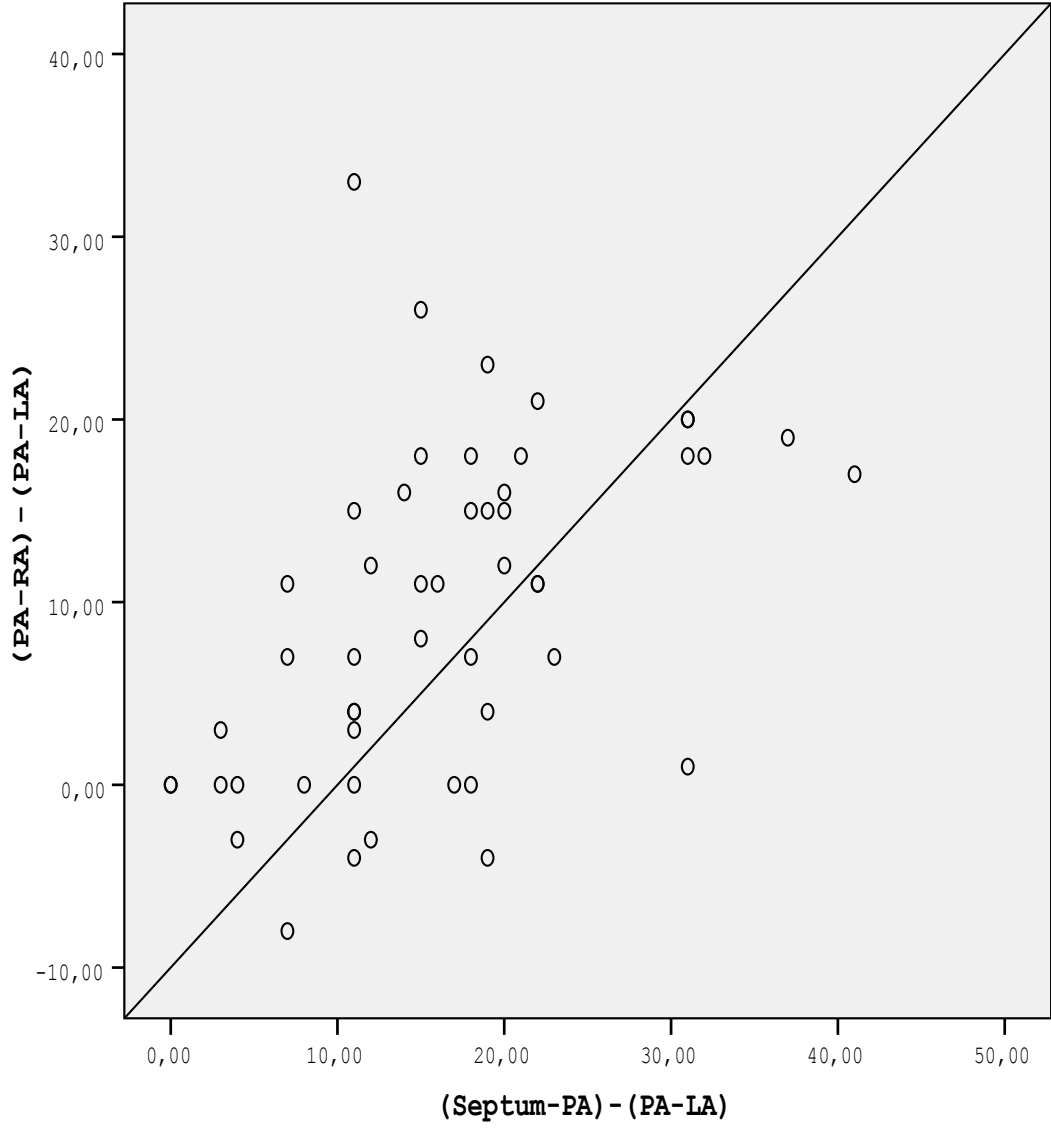
Tablo 10. Multivariete analiz ile Head-up Tilt Table Testi ile demografik ve Doppler ekokardiyografi ile ilişkisi.

	β	T	p
PA-LA	-0.343	-1.778	0.083
PA-SEPTUM	0.442	3.137	0.003
(PA-Septum)-(PA-RA)	0.002	0.011	0.991
Aort Çapı	-0.265	-1.462	0.151
Boy	-0.277	-1.551	0.129
VYA	0.247	1.125	0.267

PA: Yüzey elektrogramda P dalgası başlangıcından doku doppler ile ölçülen Am dalgası başlangıcına kadar geçen süre, PA-septum: İnteratriyal septum, PA-LA: Lateral mitral annulus,(PA-septum)-(PA-RA):İnteratriyal elektromekanik iletide gecikme, VYA: Vücut yüzey alanı, AD: Anlamli değil, p<0.05.



Şekil 4. Sol atriyum elektromekanik iletide gecikme (Septum-PA)-(PA-LA) ile intraatriyal elektromekanik iletide (Septum-PA)-(PA-RA) gecikme arasındaki ilişki.



Şekil 5. Sol atriyum elektromekanik iletide gecikme $(\text{Septum-PA}) - (\text{PA-LA})$ ile interatriyal elektromekanik iletide gecikme $(\text{PA-RA}) - (\text{PA-LA})$ arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Atriyal iletim sürelerinin ölçülmesi vazovagal senkoplu hastaların belirlenmesinde önemli olabilir. İnteratriyal bloğu değerlendirmede yüzey elektrogramda P dalga süresi ve morfolojisi birçok klinik durumda kullanılmıştır. Elektrofizyolojik olarak atriyal iletim sürelerinin ölçümü invaziv bir yöntem olduğundan her hastada kullanılabilmesi olanaklı değildir. Atriyal elektromekanik iletim gecikmelerini değerlendirmek amacıyla yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu çalışma ile daha önce bazı çalışmalarda kullanılmış olan doku Doppler yöntemi ile atriyal iletim sürelerinin ölçülerek elektromekanik iletide gecikmenin olup olmadığı ve bu yöntemin doğruluğunu test ederek bu ölçümün NKS hastalarda kullanılabilecek bir yöntem olup olmadığını göstermeyi amaçladık. Nörokardiyojenik senkoplu hastaların sinüs nodu ve atriyoventriküler nodun elektrofizyolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmada Hafif sinüs nod disfonksiyonu, anormal atriyoventriküler iletim ve karotis aşırı duyarlılık (CSH) prevalansı vazovagal reaksiyon türü ne olursa olsun VVS ile hastalar arasında benzer bulunmuştur. SND ve CSH kardiyoinhibitör vazovagal reaksiyon patogenezinde önemli bir rol oynamadığı saptanmıştır (94). Rein ve ark. elektrokardiyografik P dalgası başlangıcından doku Doppler A dalgası başlangıcına kadar geçen süreyi atriyal elektromekanik iletide gecikme olarak tanımlamışlardır ve bu tekniği kullanarak yaptıkları çalışmada normal bireylerde sağ atriyal kontraksiyonun sol atriyal kontraksiyondan 22 ± 15 ms erken olduğunu saptamışlardır (10). Pekdemir ve ark. (95) mitral annüler kalsifikasyonu olanlarda, Yağmur ve ark. (96) obstrüktif uyku apne sendromu olanlarda, interatriyal elektromekanik ileti gecikmesinin ve intraelektromekanik ileti gecikmesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış olduğunu saptamışlardır. Ermiş ve ark. (97) prehipertansif hastalarda yaptıkları bir çalışmada interatriyal ve intra-elektromekanik ileti gecikmesinin anlamlı olarak uzamış olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak, VVS hastalarda ekokardiyografik olarak değerlendirilen intraatriyal ileti süresi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular VVS hastaların değerlendirilmesinin elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak ucuz, kolay ve hızlı bir şekilde

belirlenmesine olanak sağlayabilir (95–97). Karabağ ve ark. Behçet hastalarında yaptıkları bir çalışmada intra ve interatriyal elektromekanik iletide gecikmenin kontrol grubuna göre daha fazla uzamış olduğu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sol atriyal elektromekanik iletide gecikmede uzama saptamamış olmalarına rağmen bizim yaptığımız çalışmada sol atriyal elektromekanik iletide gecikmenin kontrol grubuna HUTT ile vazovagal senkop gelişen hastalarda daha fazla uzama yani elektromekanik iletide gecikmenin daha fazla olduğunu saptadık (98). Çağırıcı ve ark. yaptıkları bir çalışmalarında da elektromekanik ileti gecikme süresi ve artan P dalga süresinde uzamanın apne-hipopne indeksi ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (99). VVS refleks yanıtın mekanizması tartışmalıdır, ancak intratorasik dolaşan hacminin azalması ile merkezi mekanoreseptörlerin aşırı uyarımının kısmen tetiklediği düşünülmektedir (100-101). Uzun süreli ayakta duruş, yerçekiminin etkisi ile vücutta etkili dolaşan kan hacminin yer değiştirmesi ve dağılımı nedeniyle ortostatik stres ortaya çıkarır. Ortostatik stres sırasında 10 saniye içinde vücudun alt kısmında yaklaşık 500 – 1000 ml kan göllenir ve bunun sonucunda venöz dönüşte belirgin bir azalma ve bunun sonucunda da atım hacminde azalma olur (102). Bu noktada periferik vasküler konstriksiyon ve kalp hızında artış meydana gelerek kardiyak outputun devamını sağlar. Bu süreçte arkus aortada veya sinüs karotiste kalp duvarlarında ve akciğerlerde yer alan atriyal mekanoreseptör önemli rol oynar. VVS hastalarında bu kompensatuvar mekanizmalar bozulmuştur. Bu bozukluk, merkezi ya da periferik mekanoreseptörlerin kardiyovasküler modülasyon merkezine afferent duyuşal sinir trafiğini başlatmak için uygunsuz efferent sempatik ve vagal yanıtları gönderdiği tahmin edilmektedir (25). Vazovagal senkopun tanısında HUTT testinin sensitivite ve spesifitesi kullanılan protokole uygulanan medikasyona göre değişiklik göstermektedir. Westminster protokolünde ilaçsız 60 derece açıda 45 dakika ilk olarak %75 sensitivite ve %93 spesifitesi olduğu bildirilmiştir (103). Vazovagal senkop gelişen hastalarda artmış sol ventrikül (SV), fraksiyonel kısalma (FS) ile ilişkili olduğu HUTT sırasında gösterilmiştir. Bunun SV mekanoreseptörün uyarılması sonucu refleks bradikardi, hipotansiyon ve / veya yol açtığı hipotezi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, FS afterload ve preloada bağımlı olmasından dolayı gerçek LV kontraktilitesini temsil etmez. Açıklanamamış senkop vakalarında azalmış ESS, SV volumü ve kalp boşluklarının fonksiyonu HUTT(+) kişilerde saptanmıştır. Bu veriler, LV mekanoreseptörlerin

paradoksik aktivasyonun nöral kardiyojenik senkopun oluşmasında rol oynuyor olduğu kabul edilirse de HUTT'in ilk döneminde SV hiperkontraktilite veya artmış olan sistolik duvar stresi ile tetiklenmez olduğunu düşündürmektedir (104). Kalp hızı toparlanma egzersiz ilk dakika sonra, esas olarak, parasempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Yapılan bir çalışmada, kalp hızı toparlanma vazovagal senkop tanısı için parasempatik tonus bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (105). Gerek mitral içe akım eğrisindeki E dalgası gerekse de lateral veya septal mitral anulusun doku Doppler ekokardiyografideki Em dalgası, ventrikülün erken diyastolde aktif olarak gevşemesiyle birlikte hızlı ventrikül dolumu sırasında ortaya çıkmaktadır. Em bilindiği gibi miyokardiyal gevşeme özelliğini yansıtmaktadır. Bu çalışmamızda erken diastolik mitral annuler akım Em HUTT(+) grupta HUTT(-) gruba göre daha fazla bulduk (106). Bundan dolayı daha yüksek Em daha iyi diastolik fonksiyonla ilişkilidir. Head-up tilt tarafından tetiklenen senkop, miyokard kuvvetli kasılması ve sol ventrikül sistol sonu boyutları önemli bir azalma ile ilişkilidir. Bu sol ventrikülün hiperkontraktilitesi head-up tilt tarafından tetiklenen senkop patogenezinde önemli bir rol oynayabilir (107). Vazovagal senkoplu hastalarda HUTT normal bireylere göre end diastolik volüm indeksindeki azalma oranı normal bireylere göre daha hızlı olmuş. Tilt sırasında atım indeksi ve ejeksiyon fraksiyonu vazovagal grupta daha belirgin azalma görülürken bunun muhtemel nedeni test sırasında venöz sistemdeki kan hacminin daha fazla periferik venöz sisteme göçü ve ventriküler kasılma sırasında erken bir vagal etkinin varlığı nedeniyle oluştuğunu bildirmiştir (108). Çalışma grubumuzda yaş kontrol grubuna göre daha genç olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Daha önce yapılmış bir çalışmada senkopun daha çok gençlerde görüldüğü bildirilmiştir. Ergenlik dönemindeki, boyda hızlı büyümenin görülmesinin bu dönemde daha fazla VVS görülmesini açıklayabilir. Ortalama yaşları 41,9/yıl olan romatoid artritli 41 hastanın doku Doppler ile elektromekanik ileti gecikmelerinin ve bozulmuş sol atriyal mekanik işlevlerinin romatoid artritli hastalarda subklinik kardiyak tutulumun erken bir belirtisi olabileceği bildirilmiştir (109). Bizim çalışmamızda HUTT ile vazovagal senkop gelişen grupta kadın cinsiyet sayısı daha fazla idi. Literatürde de vazovagal senkop daha çok kadın cinsiyette görüldüğüne dair birçok çalışma vardır. HUTT ile vazovagal senkop tanısı konulan 1051 hastanın incelendiği bir çalışmada kadın hastaların hayatları boyunca erkek hastalardan daha çok ve süre senkop atakları

yaşadıklarının görüldüğü bildirilmiştir (110). Senkop ile başvuran 3002 hastanın retrospektif incelendiği bir çalışmada 151 kısa tilt testi, 282 uzamış tilt testi yapılan hastalarda vasovagal senkop tanısı konan hastalarda ortalama yaş 30 yıl (19–44 yıl) olarak bulunmuş ve toplam hastaların %75 kadın hasta olduğu bildirilmiştir (111). Bir çalışmada VVS yaşa bağlı dağılımında 20-29 yaşlarında ve 70-79 yaş aralıklarında daha çok senkop görülmüş ve klinik olarak 70-79 yaş grubundaki hastalarda ki bulguların daha farklı olduğu yaşlı hasta grubunda daha az tipik hikaye anamnezi verdiğini bildirmişlerdir (112). Sınırlı intrakardiyak volüm rezervinin VVS mekanizmasında önemli bir rol oynayabileceği Azalmış sol atriyum volümünün HUTT ile indüklenen VVS için bağımsız bir belirleyici olduğu bildirilmiştir (113). Bizim yaptığımız çalışmada sol atriyumun çapları hasta grubunda daha küçük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlam ifade etmemekteydi. Vazovagal senkoplu hastalarda sıvının yer değiştirmesinin EKG de P dalgası üzerine etkisinin olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, HUTT öncesi ve sonrası dalga süresinde HUTT pozitif hasta grubunda EKG'deki P dalga süresinin azaldığı ve bununda vazovagal senkoptaki venöz göllenmeye ve atriyal volumdeki dinamik değişikliklerin neden olabileceği öngörülmüştür (114–115). Prospektif bir çalışmada, nörokardiyojenik senkoplu hastalarda bozulmuş aortanın elastik özellikleri olduğunu göstermiştir. Bu verilerin sonucunda, aort sertlik artışın nörokardiyojenik senkoplu hastalarda sorumlu belirleyicilerinden biri olduğunu düşündürmektedir (116). Bizim çalışmamızda aort çapları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda, HUTT ile vazovagal senkop gelişen hastalarda doku Doppler yöntemi ile ölçülen intraatriyal elektromekanik iletim gecikmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, interatriyal elektromekanik iletim gecikmeleri arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Sol atriyal elektromekanik iletim gecikmeleri arasında güçlü derecede ve istatistiksel olarak önemli pozitif korelasyon saptandı. Bunun sonucunda nörokardiyojenik senkop patofizyolojisinde atriyal elektromekanik ileti gecikmesinin olabileceğini göstermiş olduk.

7. KAYNAKLAR

1. Savage DD, Corwin L Mc Gee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke*. 1985; 16:626–629.
2. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, Rowe JW, Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med*.1985;55: 45–54.
3. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al Tilt table testing for assessing syncope *J Am Coll Cardiol*.1996;28:263–275.
4. Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R, Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986;1:1352–1355.
5. Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet*. 1989;1;658-660.
6. Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, Castle LW. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin. *PACE*. 1998;11:1202–1214.
7. Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation neurally mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols *PACE*. 1991;14;1528–1537.
8. Fitzpatrick A, Williams T, Ahmed R, Echocardiographic and endocrine changes during vasovagal syncope induced by prolonged head-up tilt. *Eur J Pacing Electrophysiol*. 1992;2:121–128.
9. Barletta G, Del Bene R, Fantini F. The normal sequence of right and left atrial conduction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*.2001;6:222–228.

10. Rein A, O'Donnell CP, Colan SD, Marx GR. Tissue velocity Doppler assessment of atrial and ventricular electromechanical coupling and atrioventricular time intervals in normal subjects. *Am J Cardiol.* 2003;92:1347–1350.
11. Acar G, Sayarlioglu M, Akcay A, Sokmen A, Sokmen G, Altun B, et al. Assessment of atrial electromechanical coupling characteristics in patients with ankylosing spondylitis. *Echocardiography.* 2009;26:549–57.
12. Deniz A, Yavuz B, Ciftci O, Sahnler ML, Aytemir K, Tokgozoglu L, et al. Left atrial conduction time detected by tissue Doppler imaging increases in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Clinical Cardiology.* 2006;29:3-27.
13. Rowell LB. *Human Cardiovascular Control.* Oxford, Oxford, University Press, 1999; 22:428–436.
14. Hainsworth R. Syncope and fainting: Classification and pathophysiologic basis. In: Mathias CJ, Bannister R eds. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of autonomic nervous system.* Fourth edition, Oxford, Oxford University Press. 1999;33:428–436.
15. Sheldon R, Killiam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:773–779.
16. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1999; 84:3-9.
17. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on Management (Diagnosis and treatment) of Syncope – Update 2004 The task force on Syncope, European Society of Cardiology. *Europace.* 2004;6:467–537.
18. Silverstein MD, Singer DE, Mulley A, et al. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982;248:1185-1189.
19. Martin GJ, Adams SL, Martin HG et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med.* 1984; 13: 499–504.
20. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968; 38:61–67.

21. Mc Kenna W, Deanfield J, Faraqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol.*1981; 47:532–538.
22. Grubb BP Neurocardiogenic syncope, In Grubbb BP, Olshansky B (eds). *Syncope Mechanism and management*, Armonk, NY. Futura Publishing Co. Inc. 1998;24:73–106.
23. Benditt DG, Erikson M, Gammage MD, Markowitz T, Sutton R, A synopsis: Neurocardiogenic syncope an international symposium, 1996. *PACE.* 1997;20 :851–860.
24. Benditt DG, Lurie KG, Adler SW, Sakaguchi S, Rationale and methodology of headup tilt table testing for evaluation of neurally mediated (cardioneurogenic) syncope. In Zipes DP, Jalife J eds):*Cardiac electrophysiology from cell-to bedside*. W. B Saunders Company, Philadelphia, 1995;20:1115–1128.
25. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *PACE.* 1997;20:572–584.
26. Kosinski D, Geubb BP, Temesy-Armos P.Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *PACE.* 1995;18:716–724.
27. Sra J, Jazayeri M, Murthy V et al. Sequential catecholamine changes during upright tilt: Possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope(abstract) *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:216.
28. Schiller L, Shultz J, Sakaguchi S et al. Catecholamine responses to upright tilt differ in elderly and young patients with neurally mediated syncope (abstract) *PACE.* 1994;17: 812.
29. Lazeri C, Villa GL, Barletta G, Fracnchi F. 24 hour heart rate variability in patients with vasovagal syncope. *PACE.* 2000;23: 463–468.
30. Hainsworth R Pathophysiology of syncope *Clin Auton Res.*2004; 14 : 18-24.

31. Mosqueda –Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez R The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope *Circulation* 2000; 102:2898–2906.
32. Oberg B, Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: a possible cause of vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand.* 1972;85:164–173.
33. Morita H, Vatner SF. Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res.* 1985;57:788–793.
34. Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ, et al. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant patient. *N Engl J Med.* 1990;322:602–604.
35. Shaleev Y, Gal R, Tchou PJ. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:746–751.
36. Fitzpatrick AP, Williams T, Ahmed R, et al. Echocardiographic and endocrine changes during vasovagal syncope induced by prolonged head-up tilt. *Eur J Pacing Electrophysiol.* 1992;2:121–128.
37. Novak V, Honos G, Schondorf R. Is the heart empty at syncope? *J Auton Nerv Syst.* 1996;60:83–92.
38. Lee TM, Chen MF, Su SF, et al. Excessive myocardial contraction in vasovagal syncope demonstrated by echocardiography during head-up tilt. *Clin Cardiol.* 1996;19:137–140.
39. Sra JS, Murthy V, Natale A, et al. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol.* 1994;73:33–37.
40. Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, et al. Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am Heart J.* 1982;104:1071–1075.
41. Jacobs MC, Goldstein DS, Willemsen JJ, et al. Neurohumoral antecedents of vasodepressor reactions. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:754–761.

42. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest.* 1997;99:2736–2744.
43. Hayoz D, Noll G, Passino C, et al. Progressive withdrawal of muscle nerve sympathetic activity preceding vasovagal syncope during lower-body negative pressure. *Clin Sci.* 1996;91:50–51.
44. Mosqueda-Garcia R, Fernandez-Violante R, Snell M, et al. Yohimbine in neurally mediated syncope: pathophysiological implications. *J Clin Invest.* 1998;102:1824–1830.
45. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1994;74:1258–1262.
46. Furlan R, Piazza S, Dell’Orto S, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation.* 1998;98:1756–1761.
47. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation.* 1990;81:1803–1810.
48. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, et al. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:788–794.
49. Castenfors J, Sjostrand T. Circulatory control via vagal afferents: adjustments of heart rate to variations of blood volume in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1972;84:347–354.
50. Wahbha MMAE, Morley CA, Al-Shamma YMH, et al. Cardiovascular reflex responses in patients with unexplained syncope. *Clin Sci.* 1989;77:547–553.
51. Alder PSJ, France C, Ditto B. Baroreflex sensitivity at rest and during stress in individuals with a history of vasovagal syncope. *J Psychosom Res.* 1991;35:591–597.

52. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, et al. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1193–1198.
53. Thomson HL, Wright K, Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation.* 1997;95:395–400.
54. Victor RG, Thoren P, Morgan DA, et al. Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. *Circ Res.* 1989;64:686–694.
55. Eckberg DL, Harkins SW, Fritsch JM, et al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Inv.* 1986;78:366–374.
56. Wallin BG, Sundlof G, Delius W. The effect of carotid sinus nerve stimulation on muscle and skin nerve sympathetic activity in man. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1975;358:101–110.
57. Landgren S. On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors. *Acta Physiol Scan.* 1952;26:1–34.
58. Bergenwald L, Freyschuss U, Sjostrand T. The mechanism of orthostatic and hemorrhagic fainting. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37:209–216.
59. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart.* 1996;75:134–140.
60. Scott WA, Pongiglione G, Bromberg BI, et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1995;76:400–402.
61. Jaeger FJ, Maloney JD, Castle LW, et al. Is absolute hypovolemia a risk factor for vasovagal response to head-up tilt? *PACE.* 1993;16:743–750.

62. Calkins H, Kadish A, Sousa J, et al. Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope. *Am J Cardiol.* 1991;67:207–209.
63. Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin Auton Res.* 1995;5:251–255.
64. Morgan DA, Thoren P, Wilczynski EA, et al. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. *Am J Physiol.* 1988;255:496–502.
65. Matzen S, Secher NH, Knigge U, et al. Effect of serotonin receptor blockade on endocrine and cardiovascular responses to head-up tilt in humans. *Acta Physiol Scand.* 1993;149:163–176.
66. Riegger GA, Wagner A. Excessive secretion of vasopressin during vasovagal reaction. *Am Heart J.* 1991;121:602–603.
67. Perna GP, Ficola U, Salvatori MP, et al. Increase of plasma beta endorphins in vasodepressor syncope. *Am J Cardiol.* 1990;65:929–930.
68. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? *Lancet.* 1991;338:1542–1545.
69. Smith ML, Carlson MD, Thames MD. Naloxone does not prevent vasovagal syncope during simulated orthostasis in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1993;45:1–9.
70. Dietz NM, Halliwill JR, Spielmann JM, et al. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol.* 1997;82:1785–1793.
71. Barcroft H, Edholm OG. On the vasodilation in human skeletal muscle during posthemorrhagic fainting. *J Physiol.* 1945;104:161–175.
72. Burke D, Sundlof G, Wallin BG. Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man. *J Physiol.* 1977;272:399–414.

73. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med.* 1984;13:499–504.
74. Askenasy JJ, Askenasy N. Inhibition of muscle sympathetic activity during yawning. *Clin Auton Res.* 1996;6:237–239.
75. Hainsworth R. Fainting. In: Bannister R, ed. *Autonomic Failure: a Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System.* Oxford: Oxford University Press; 1988;26:142.
76. Lipsitz LA, Morin R, Gagnon M, et al. Vasomotor instability preceding tilt-induced syncope: does respiration play a role? *J Appl Physiol.* 1997;83:383–390.
77. McHenry LC, Fazekas LC, Sullivan JF. Cerebral hemodynamics of syncope. *Am J Med Sci.* 1961;241:173–178.
78. Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. *Circulation.* 1991;84: 1157–1164.
79. Zhang F, Li X, Stella C, Chen L, Liao Y, Tang C, Jin H, Du J. Plasma Hydrogen Sulfide in Differential Diagnosis between Vasovagal Syncope and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Children. *J Pediatr.* 2012;160:227–31.
80. Huang YJ, Bao LM, Wang JY, Huang M. Association between the polymorphism of GNB3C825T gene and vasovagal syncope in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2010;48:896–9.
81. Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S. Lack of association between genetic polymorphisms affecting sympathetic activity and tilt-induced vasovagal syncope. *Auton Neurosci.* 2010; 24;155:98–103.
82. Julu P.O.O.P., Cooper V. L., S. Hansen and R. Hainsworth Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans *J Physiol* 2003;1:299-311.
83. Esquivias GB, Martinez-Rubio A Tilt Table test: State of the Art. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* 2003;3:239-252.

84. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dineli M, Mureddu R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol.*1995;76:267-272.
85. Petersen ME, Sutton R, The normal response to prolonged passive head-up tilt testing *Heart.*2000;84:509–14.
86. Raviele A, Gasparini G, DiPede F et al. Usefulness of head up tilt table test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol.*1990;65:1322–1327.
87. Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, et al. Reproducibility of a positive passive head upright tilt test at a seven day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol.*1993;72:469–471.
88. Fish FA, Strasburger JF, Benson W. Reproducibility of a symptomatic response to upright test in young patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol.*1992;70:605-609.
89. Sutton R, Petersen M, Brignole M, et al. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol.*1992;2:180.
90. Brignole M, Menozzi C, Rosso AD et al. New classification of hemodynamics of vasovagal syncope: beyond VAS_S classification. *Europace.*2000;2:66.
91. Consensus Committee of the American Society and American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy *J Neurol Sci.*1996;144:318.
92. Bloomfield DM, Sheldon R, Grubb BP, et al. Panel Consensus. Putting it together: a new treatment algorithm for vasovagal syncope and related disorders. *Am J Cardiol.* 1999;84:33.
93. Sutton R, Bloomfield DM. Indications, methodology and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol.* 1999;84:10–9.

94. Pietrucha AZ, Wnuk M, Wojewódka-Zak E, Wegrzynowska M, Mroczek-Czernecka D, Bzukała I, Konduracka E, Piwowska W. Evaluation of sinus and atrioventricular nodes function in patients with vasovagal syncope. *PACE*. 2009;32:158–162.
95. Pekdemir H, Cansel M, Yağmur J, Acikgoz N, Ermis N, Kurtoglu E, et. al. Assessment of atrial conduction time by tissue Doppler echocardiography and P-wave dispersion in patients with mitral annulus calcification. *J Electrocardiol* 2010; 43: 339–343.
96. Yağmur J, Yetkin O, Cansel M, Acikgoz N, Ermiş N, Karakuş Y, et. al. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011;28:50-52.
97. Ermiş N, Açıkgoz N, Yaşar E, Taşolar H, Yağmur J, Cansel M, et.al. Evaluation of atrial conduction time by P wave dispersion and tissue Doppler echocardiography in prehypertensive patients. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38: 525–530.
98. Karabag T, Aydin M, Dogan SM, Koca R, Buyukuysal C, Sayin MR, et. al. Investigation of the atrial electromechanical delay duration in Behcet patients by tissue Doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;42:86-92.
99. Cagirci G, Cay S, Gulsoy KG, Bayindir C, Vural MG, Firat H, et. al. Tissue Doppler atrial conduction times and electrocardiogram interlead P-wave durations with varying severity of obstructive sleep apnea. *J Electrocardiol.* 2011;44:478–82.
100. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation* 2005;111:2997–3006.
101. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000;343:1856–62.
102. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1–10.
103. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head up tilt teting in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*, 1991.17;125–130.

104. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz SM, Okin PM, Devereux RB, et al. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000; 22;101:777–83.
105. Kocabaş U, Kaya EB, Aytemir K, Yorgun H, Kepez A, Aksoy H, et. al. A novel method for the diagnosis of neurocardiogenic syncope: heart rate recovery index. *Cardiology*. 2009;114:50–5.
106. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474–80.
107. Shalev Y, Gal R, Tchou PJ, Anderson AJ, Avitall B, Akhtar M, et. al. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:746–51.
108. Yamanouchi Y, Jaalouk S, Shehadeh AA, Jaeger F, Goren H, Fouad-Tarazi FM. Changes in left ventricular volume during head-up tilt in patients with vasovagal syncope: an echocardiographic study. *Am Heart J*. 1996;131:73-80.
109. Acar G, Sayarlioğlu M, Akçay A, Sökmen A, Sökmen G, Yalçintaş S, et. al. Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37:447–53.
110. Park J, Jang SY, Yim HR, On YK, Huh J, Shin DH, et. al. Gender difference in patients with recurrent neurally mediated syncope. *Yonsei Med J*. 2010;51:499–503.
111. Cooke J, Carew S, Costelloe A, Sheehy T, Quinn C, Lyons D. The changing face of orthostatic and neurocardiogenic syncope with age. *QJM*. 2011;104:689–95.
112. Duncan GW, Tan MP, Newton JL, Reeve P, Parry SW. Vasovagal syncope in the older person: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing*. 2010;39:465–70.
113. Moon J, Shim J, Park JH, Hwang HJ, Joung B, Ha JW, et. al. Small left atrial volume is an independent predictor for fainting during head-up tilt test: The

impact of intracardiac volume reserve in vasovagal syncope. *Int J Cardiol.* 2011;16:28-40.

114. Haider J, Kalus JS, White CM, Narula DD, Guertin DC, Caron MF, et. al. The effect of head-upright tilt table testing for vasovagal syncope on P-wave duration. *J Electrocardiol.* 2002;35:303–306.
115. Mitro P, Spegár J. Dynamic changes of P-wave duration and P-wave axis during head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:742–746.
116. Sucu MM, Davutoglu V, Akcay M, Yiğiter R, Al B. Aortic elastic properties of patients with neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:1417–1421.

8. EKLER

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda intraatrial iletinin doku dopler yöntemi ile değerlendirilmesi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Doç.Dr.Murat SUCU G.Ü.Tıp Fak. Kardiyoloji A.D.				
	YARDIMCI ARAŞTIRICI UNVANI/ADI-SOYADI	Arş.Gör.Dr.Ökkeş UKU G.Ü.Tıp Fak. Kardiyoloji A.D.				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
DESTEKLEYİCİ						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/Tarihi	Dili			
	PROTOKOL	-	-			
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-	-			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	-			
	OLGU RAPOR FORMU	-	-			
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01/2011-13		Tarih:27.01.2011			
	Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 27.01.2011 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı-Soyadı/ Etik Kurul Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	Kardiyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Kardiyoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Serdar ÜŞÜMEZ Raportör/Üye	Diş Hekimi	G.Ü. Diş Hek. Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Ercan SİVASLI Üye	Pediyatri	G.Ü.Tıp Fak. Pediyatri A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Fizyoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	G.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz.Ahmet BOŞNAK Üye	Eczacı	G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı

* Araştırma ile ilişki

** Toplantıda Bulunma

Elden teslim oldu
Dr. Şehin Aksoy
A.Ş.