

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI



ÇOCUKLUK ÇAĞI VAZOVAGAL SENKOP ETYOPATOGENEZİNDE
NÖRON SPESİFİK ENOLAZ, S100 BETA PROTEİN ve ERİTROPOİETİN'İN
ROLÜ

TEZ YÖNETİCİSİ:
DOÇ. DR. ŞEREF OLGAR

DR. AHMET KÖSE
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ
KAHRAMANMARAŞ

2013

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK KARDİYOLOJİ BİLİM DALI



ÇOCUKLUK ÇAĞI VAZOVAGAL SENKOP ETYOPATOGENEZİNDE
NÖRON SPESİFİK ENOLAZ, S100 BETA PROTEİN ve ERİTROPOİETİN'İN
ROLÜ

TEZ YÖNETİCİSİ:

DOÇ. DR. ŞEREF OLGAR

DR. AHMET KÖSE

TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ

2013

ÖNSÖZ

Eğitimim ve tez çalışmamın kurgulama aşamasından bitimine kadar harcadığı emek ve desteği için başta Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı Başkanı tez yöneticisi hocam Doç. Dr. Şeref Olğar'a olmak üzere Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz Dilber, Doç. Dr. Ekrem Güler ve Doç. Dr. Mehmet Davutoğlu'na, Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çelik, Uz. Dr. Yöntem Yaman ve uzmanlık öğrencisi Eda Ganiyusufoğlu'na uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak yetişmemi sağlayan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, acı tatlı en güzel anıları ve dostlukları paylaştığım sevgili meslektaşlarım, hemşire, laborant ve tüm personel arkadaşlarıma,

Şu ana kadar ki yaşamım boyunca, her koşulda, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve eğitimim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili annem Gülizar Köse ve babam Ali Köse'ye, uzmanlık eğitimim boyunca bana her koşulda katlanan, çalışmamda beni cesaretlendiren ve yardımlarını esirgemeyen eşim Eylem Köse'ye ve hayatımın anlamı olan çocuklarım Ali Behram, Gülizar Berra ve Elif Naz'a teşekkür ediyorum.

Dr. Ahmet KÖSE
Kahramanmaraş,2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR		i
İÇİNDEKİLER		ii
ŞEKİLLER LİSTESİ		iv
TABLolar LİSTESİ		vi
GRAFİKLER LİSTESİ		viii
KISALTMALAR LİSTESİ		ix
ÖZET		xi
ABSTRACT		xiii
1	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2	GENEL BİLGİLER	3
2.1	Senkobun Tanımı	3
2.2	Senkobun Tarihçesi	5
2.3	Senkobun Epidemiyolojisi	5
2.4	Senkobun Patofizyolojisi	6
2.5	Senkop Sınıflandırması ve Nedenleri	10
2.5.1	Non-Kardiyak Senkop Nedenleri	10
2.5.1.1	Ortostatik Tolerans Bozukluğu Grubu	10
2.5.1.1.1	Vazovagal senkop	14
2.5.1.1.2	Ortostatik Hipotansiyon	14
2.5.1.1.3	Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu	15

2.5.2	Kardiyak Senkop Nedenleri	15
2.5.2.1	Bradikardi	17
2.5.2.2	Taşikardi	18
2.5.2.3	Uzun QT Sendromu	19
2.5.2.4	Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi/Kardiyomiyopatisi	23
2.5.2.5	Brugada Sendromu	29
2.5.2.6	Hipertrofik Kardiyomiyopati	32
2.5.3	Senkopun Nöropsikiyatrik Nedenleri	34
2.6.	Tilt Testi	35
2.7	Senkopta Tedavi	43
2.8	Senkop ve Nöronal Hasarlanma	44
3.	MATERYAL VE METOD	48
4.	BULGULAR	53
5.	TARTIŞMA	75
5.1	SONUÇ ve ÖNERİLER	87
6.	KAYNAKLAR	92
7.	EKLER	110

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1	Geçici bilinç kaybının kapsamı	3
Şekil 2.2	Geçici bilinç kaybı olan hastaya yaklaşım şeması	4
Şekil 2.3	Nöral ilişkili senkop sendromlarında reseptör aktivasyonları	8
Şekil 2.4	Nöral ilişkili senkop mekanizması	9
Şekil 2.5	Senkop sınıflandırmasının patofizyolojik temeli	10
Şekil 2.6	Ortostatik tolerans bozuklukları	13
Şekil 2.7	Ortostatik hipotansiyona algoritmik yaklaşım	15
Şekil 2.8	UQTS'lu bir hastamızda polimorfik ventriküler taşikardi (torsades de pointes)	19
Şekil 2.9	UQTS'da T dalga değişiklikleri	21
Şekil 2.10	Sağ göğüs derivasyonlarında epsilon dalgası ve holterde SOEKG'de pozitif geç potansiyeller	25
Şekil 2.11	ARVD'nin anjiyokardiyografi özellikleri	26
Şekil 2.12	ARVD'li hastanın MRİ özellikleri	27
Şekil 2.13	Sağ ventrikül miyokardında fibröz-yağlı değişiklikler	28
Şekil 2.14	Brugada sendromunda EKG bulguları	31
Şekil 2.15	Brugada sendromlu hastalara tanı ve tedavi yaklaşımı	32
Şekil 2.16	Sakomerin komponentleri	33
Şekil 2.17	Hipertrofik kardiyomiyopatide sol ventrikül değişiklikleri ve komplikasyonlar	34
Şekil 2.18	Vazovagal senkoplu hastalarda tilt testi sırasında oluşan otonomik ve hemodinamik değişiklikler	37
Şekil 2.19	Tilt testi masasındaki bir vakamızın görüntüsü	40
Şekil 2.20a	Tilt testine hemodinamik cevap, Mikst tip (Tip 1) vazovagal cevap	41
Şekil 2.20b	Tilt testine hemodinamik cevap, Asistolili kardiyoinhibitör tip (Tip 2B) vazovagal cevap	42
Şekil 2.20c	Tilt testine hemodinamik cevap, Vazodepressör tip (Tip 3) vazovagal cevap	42
Şekil 2.20d	Tilt testine anormal hemodinamik cevap, Postural ortostatik taşikardi sendromu	42
Şekil 2.21	Senkopta farmakolojik tedavi yaklaşımı	44

Şekil 3.1	Kliniğimizde uygulanan ‘‘Head up’’ tilt masası testi protokolu	49
Şekil 4.1	HUTT sonucu ile vakaların test öncesi EPO düzeyleri arasındaki ilişkisi.	65
Şekil 4.2	HUTT sonucu ile vakaların test sonrası EPO düzeyleri arasındaki ilişki	66

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1	Senkop nedenleri	11
Tablo 2.2	Senkoplu hastalarda potansiyel kalp hastalığı düşündüren durumlar	16
Tablo 2.3	Senkopun kardiyak nedenleri	17
Tablo 2.4	Edinsel UQTS'a neden olan başlıca ilaçlar	20
Tablo 2.5	Uzun QT sendromu klinik skorlanması	22
Tablo 2.6	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomyopatisi tanı kriterleri	24
Tablo 2.7	Ailevi ARVD'nin tanı kriterlerinde önerilen değişiklikler	27
Tablo 2.8	Brugada sendromu için tanı kriterleri	30
Tablo 2.9	Tilt testi için öneriler	38
Tablo 2.10	sırasında oluşan pozitif cevap tipleri	39
Tablo 2.11	Nörokardiyojenik senkopta ilaç tedavisi	45
Tablo 2.12	Beyin hasarının biyokimyasal göstergeleri	47
Tablo 3.1	Çalışma gruplarını oluşturmada kullanılan vaka seçim kriterleri.	52
Tablo 4.1	Vakaların antropometrik özellikleri	53
Tablo 4.2	Tilt testi yapılan vakaların özellikleri	55
Tablo 4.3	Provakasyonlu veya pasif evrede tilt testi pozitif olan hastaların demografik verileri.	56
Tablo 4.4	Tilt testi negatif olanlar ile pasif veya provakasyonlu evrede testi pozitif olanların demografik verileri.	57
Tablo 4.5	Kardiyoinhibitör senkop ve diğer senkop tiplerinin demografik özellikleri.	58
Tablo 4.6	Senkoplu hastaların senkop tipine göre demografik verileri	59
Tablo 4.7	Mikst tip ile kardiyoinhibitör senkoplu vakaların demografik verileri.	60
Tablo 4.8	HUTT pozitifliğinin tipine göre demografik özellikler	62
Tablo 4.9	Tilt testi pozitifliği sırasında senkop evresi, EKG ve kan basıncı değişikliklerine göre vakaların demografik özellikleri.	63
Tablo 4.10	Tilt testi pozitif veya negatif olan vakalar ve kontrol grubunun test öncesi ve sonrası EPO düzeyleri.	66
Tablo 4.11	Senkop tiplerine göre vakaların tilt testi öncesi ve sonrası EPO değerleri	67

Tablo 4.12	Tilt testi pozitifliği sırasında senkop evresi, EKG ve kan basıncı değişikliklerine göre test öncesi ve sonrası EPO değerleri	68
Tablo 4.13	Tilt testi pozitif veya negatif olan vakaların ve kontrol grubunun test öncesi ve sonrası NSE, S100B düzeyleri	70
Tablo 4.14	Senkop tiplerine göre vakaların tilt testi öncesi ve sonrası S100B ve NSE değerleri	73
Tablo 4.15	Tilt testi pozitifliği sırasında senkop evresi, EKG ve kan basıncı değişikliklerine göre test öncesi ve sonrası NSE, S100B değerleri	74

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1	Tilt testi yapılan vakaların yaş-PR süresi ilişkisi	54
Grafik 4.2	Vakalarımızın yaşı ile tilt testi öncesi EPO seviyesi arasındaki ilişki.	64
Grafik 4.3	Tilt testi yapılan vakaların yaşı ile test öncesi serum NSE düzeyi arasındaki ilişki.	69
Grafik 4.4	Senkop gelişme süresi ile tilt testi öncesi S100B arasındaki ilişki.	72

KISALTMALAR LİSTESİ

AKÖ	Ani kardiyak ölüm
ANF	Otonomik sinir yetmezliği
ANS	Otonom sinir sistemi
AS	Aort stenozu
ARVD	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BH4	Tetrahidrobiopterin
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CO	Karbonmonoksit
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ECMO	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EPO	Eritropoietin
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
EEG	Elektroensefalografi
GBK	Geçici Bilinç Kaybı
GFAP	Glial fibriller asidik protein
GMP	Guanozin monofosfat
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HIF	Hipoksi ile indüklenen faktör
HUTT	Head Up tilt testi
HCMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
İBY	İstismara bağlı beyin yaralanması
KB	Kan basıncı
KH	Kalp hızı
LV	Sol ventrikül
LVEDV	Sol ventrikül end diastolik volümü
LBBB	Sol dal bloğu
Mİ	Miyokard infarktüsü
MRI	Manyetik rezonans inceleme

MBP	Miyelin basic protein
NSE	Nöron spesifik enolaz
NE	Norepinefrin
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
OH	Ortostatik hipotansiyon
QTc	Düzeltilmiş QT mesafesi
PKC	Protein kinaz-c
ROP	Prematüre retinopatisi
RV	Sağ ventrikül
RVEF	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
S100B	S100 beta protein
SF	Serum fizyolojik
SVT	Supraventriküler taşikardi
SSS	Santral sinir sistemi
SOEKG	Sinyal ortalamalı elektrokardiyogram
TA	Tansiyon arteriyel
TBH	Travmatik beyin hasarı
TGF-B1	Tranforming growth factor beta
TTE	Transtoraksik ekokardiyografi
UQTS	Uzun QT sendromu
UCH-L1	Ubikitin C-terminal hidrolaz L1
VF	Ventriküler fibrillasyon
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VVS	Vazovagal senkop
VT	Ventriküler taşikardi

ÖZET

Amaç: Senkop, serebral perfüzyon yetersizliği sonucu oluşan, kendiliğinden kısa sürede düzelen, ani şuur ve postür tonus kaybı ile karakterize klinik bir tablodur. Çocukluk çağı senkoplarının çoğunluğunu iyi prognozlu vazovagal senkop oluşturmaktadır. Çocukluk çağında senkop sonrası oluşan beyin dokusu hipoperfüzyonunun nöronal hasarlanma yapıp yapmadığı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Hipoksiye ve iskemik olaylara cevap olarak sekrete edilen eritropoietin (EPO)'nun tansiyon etyopatogenezindeki rolünden şüphelenilmektedir. Bu çalışmada EPO'in senkop etyopatogenezindeki rolü ve nöronal hasarlanmanın biyokimyasal göstergeleri olan nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100 beta proteini (S100B) düzeyi çalışıldı. Bu amaçla senkop geçiren hastalardan head-up tilt testi (HUTT)'den önce ve sonra, kontrol vakalarından ise başvuru sırasında serum örneği elde edildi.

Gereç Ve Yöntem: Çalışmaya Sütçü İmam Üniversitesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi'ne bayılma ve baş dönmesi nedeniyle başvuran ve senkop nedeni açıklanamadığı için HUTT yapılan 7-18 yaş arası 76'sı kız, 62'si erkek toplam 138 çocuk ve ergen hasta ile senkop yakınması olmayan, kardiyolojik ve nörolojik yönden sağlıklı 40 kontrol vakası dahil edildi. Vakaların dosya kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Vakalar HUTT yapılanlar ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Vakaların yaşı, boyu, vücut ağırlığı, elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından QTc, PR süreleri, ekokardiyografik değerlendirme sonucu, senkop sayısı, başvuru şikayeti, HUTT öncesi başlangıç nabızı ile sistolik ve diyastolik kan basınçları, HUTT sonucu, pozitiflik var ise senkop tipi, senkop evresi, senkopun oluştuğu dakika ve nabız ile senkop sırasındaki kan basınçları kaydedildi.

Bulgular: Vakaların yaş ortalaması HUTT yapılanlarda 12.64 ± 2.46 , kontrol grubunda ise 11.32 ± 2.46 yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan senkoplu vakalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve vücut ağırlığı yönünden istatistiksel fark olmamakla birlikte ($p > 0.05$), kontrol grubunun yaşları daha küçük ($p < 0.05$), boyları daha kısa idi ($p < 0.05$). Ayrıca hasta grubunun başlangıç sistolik ($p < 0.05$) ve diyastolik ($p < 0.05$) kan basınçları kontrol grubundan daha yüksekti. Bununla birlikte kontrol grubu daha anemikti ($p < 0.05$). Kontrol grubundaki bu hemoglobin düşüklüğü bu grubun yaşlarının senkoplu gruptan yaklaşık bir yaş küçük olması ve senkoplu grubun EPO değerlerinin yüksekliğiyle ilişkilendirildi. Başvuru sırasında alınan EKG kayıtlarından yapılan

değerlendirmede ise nabız ($p>0.05$), PR suresi ($p>0.05$), QTc ($p>0.05$) arasında farklılık olmadığı görüldü.

HUTT yapılan bütün vakaların test öncesi ve sonrası EPO, NSE ve S100B değerleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu farklılığın olmaması; ilk muayene ile HUTT yapılana kadar geçen sürenin fazla olmasına, örneklerin erken alınmasına bağlandı. Ayrıca test öncesi S100B düzeyleri HUTT pozitif olan vakalarda negatif olan vakalardan daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu farklılık pozitif vakaların nöral dokularının aralıklı olarak hipoperfüzyona maruz kalmasına bağlandı. Test öncesi EPO düzeyi HUTT pozitif olan vakalarda negatif olan vakalardan daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Bunun nedeni EPO'ün tansiyonu yükseltmek için kompansantris mekanizma olarak salınmasına bağlı olabilir. Vazodepressör senkoplu vakaların test öncesi EPO değerleri mikst tip senkoplu vakalara göre daha yüksekti ($p<0.05$). EPO'ün bu vakalardaki yüksekliği kan basıncının düşmesine bağlı hipoperfüzyona cevap olabilir. İlaçla provakasyon sonrası HUTT pozitif olan hastaların test öncesi S100B seviyeleri pasif evrede bayılanlardan daha yüksekti ($p<0.05$). Bu farklılık provakasyona maruz kalanların daha uzun süre ayakta kalması ve hipoperfüzyon sürelerinin uzaması ile ilgili olabilir. Ayrıca HUTT sırasında kan basıncı ölçülebilenlerle ölçülemeyenler, asistoli gelişenlerle gelişmeyenler arasında EPO, NSE, S100B değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Farklılığın olmaması kan numunelerinin HUTT sonlandırıldıktan hemen sonra alınması ve bu sitokinlerin yarılanma ömürlerinin uzun olması ile ilgili olabilir.

Sonuç: Senkop şikayeti olan çocuklarda EPO artarak kan basıncını yükseltmekte ve koruyucu rol oynamaktadır. HUTT ile oluşturulan senkop atakları sırasında oluşan serebral hipoperfüzyonun ciddi beyin hasarına yol açmadığı düşünülmektedir. EPO'ün artması ve oluşan atonik durum senkop sırasında beyin için muhtemelen koruyucu rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vazovagal senkop, nöron spesifik enolaz, S-100 beta protein, eritropoietin, serebral hipoperfüzyon

ABSTRACT

Aim: Syncope is a clinical condition characterized by a sudden loss of consciousness and postural tone for a short time due to failure of cerebral perfusion. Vasovagal syncope with good prognosis constitute the majority of childhood syncopes. There is no study about neuronal damage caused by the brain tissue hypoperfusion after syncope in childhood. Erythropoietin (EPO) that is secreted in response to hypoxia and ischemic events believed to be involved in the etiopathogenesis of the blood pressure. In this study, the role of EPO in the etiopathogenesis of syncope and biochemical markers of neuronal injury, neuron-specific enolase (NSE) and S100 beta protein (S100B) levels were studied. Serum samples were obtained before and after head up tilt table test (HUTT) from patients with syncope and at time of admission from control cases for this purpose.

Materials And Methods: 76 girls, 62 male with a total of 138 children and adolescents patients between the ages of 7-18 admitted to the Pediatric Cardiology Unit of Kahramanmaraş Sütçü İmam University with fainting and dizziness without an obvious causes and healthy control group without syncope of 40 cases were included. The records of the patients were evaluated retrospectively. The patients were evaluated into 2 groups as a control and HUTT done group. Age, height, body weight of the patients, QTc, PR times from electrocardiogram (ECG) recordings, echocardiographic evaluation, the number of syncope, complaint, pulse rate, systolic and diastolic blood pressures of the pre-HUTT were recorded. If there was positivity as a result of HUTT, type of syncope, the phase of syncope, the time when syncope occurred, blood pressures and pulse rates during syncope were recorded.

Results: The mean age of patients in HUTT done group and control group were 12.64 ± 2.46 years and 11.32 ± 2.46 years respectively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, and body weight ($p > 0.05$) but the mean age of the control group was smaller ($p < 0.05$), and the mean length was shorter ($p < 0.05$). Also the patient's initial systolic ($p < 0.05$) and diastolic ($p < 0.05$) blood pressures were higher than the control group. However, in the control group, the anemic cases were higher (< 0.05). Decreased hemoglobin in the control group might be related to the younger age of this group and height EPO values in group with syncope. There was no statistically significant difference between two groups regarding the heart rate ($p > 0.05$), PR duration ($p > 0.05$) and QTc interval ($p > 0.05$) from ECG recordings obtained during the evaluation. There was no statistically significant differences in

EPO, NSE and S100B values before and after HUTT ($p > 0.05$). The absence of this difference might be due to the long period between the first examination to performing HUTT and taking of samples early. Also the levels of S100B before the test were significantly higher in HUTT positive cases than negative cases ($p < 0.05$). This difference is attributed to positive cases of neural tissues exposed to intermittent hypoperfusion. The EPO levels before the test were significantly higher in cases with positive HUTT ($p, 0.05$). The reason for this may be due to release of EPO to raise blood pressure. The EPO values of vasodepressor type syncope cases were higher than the mixed type syncope cases before the test ($p < 0.05$). In these cases, the high level of EPO might be due to decrease of blood pressure in response to hypoperfusion. Patients with positive HUTT after drug provocation had higher S100B levels before test than patients who had syncope at a passive stage ($p < 0.05$). This difference may be associated with longer standing time and prolongation of hypoperfusion time of cases those exposed to provocations. There was no statistically significant difference in EPO, NSE, S100B values between patients with measurable-unmeasurable blood pressure and with asystole developed-asystole non-developed ones during HUTT ($p > 0.05$). Testing of blood samples taken immediately after termination of HUTT and the long half-life of these cytokines may cause the absence of difference.

Conclusion: In children who are suffering from syncope, blood pressure rise as a result of increased EPO and play a protective role. Cerebral hypoperfusion created with syncope during HUTT is thought to not cause serious brain damage. Increase in level of EPO and atonic state of the brain during syncope are likely to play a protective role.

Key Words: Vasovagal syncope, neuron specific enolase, S100B protein, erythropoietin, cerebral hypoperfusion

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Senkop, ani bilinç ve tonus kaybı ile karakterize, serebral dolaşımın yetersizliği sonucu geliştiğine inanılan bir klinik tablodur (1). Oldukça sık rastlanan bir durum olup hastaneye yatış nedenlerinin %1-6'sını, pediatrik acil servis başvurularının da %1'ini oluşturmaktadır. Framingham çalışmasında ömür boyunca erkeklerin % 3, kadınların ise %3.5'inde bir kez senkop şikayeti olduğu tespit edilmiştir (2,3). Hatta çalışmalarda toplumun yaklaşık yarısının hayatları boyunca en az bir kez sık rastlanan bu tabloyu geçirdiği gösterilmiştir (2). Özellikle ergenlik döneminde ve 50 yaş üstünde sıklığı artan senkop, çocukluk çağında da sık görülen bir olaydır. Çocukların %15'inde ergenlik dönemi bitmeden önce senkop görüldüğü, ortaokul ve lise çağındaki öğrenciler geriye dönük incelendiğinde ise %47'sinin geçmişte senkop geçirdiği tespit edilmiştir (2).

Bu yaygın tablonun en sık nedeni nöral olmasına rağmen vakaların % 40'ının nedeni belirsizdir. Etkilenen hastaların % 30'u bu atağı tekrar yaşamaktadır (2). Hatalığın tanısında ve açıklanamayan senkop ataklarında HUTT sıklıkla kullanılmaktadır. Çünkü HUTT vazovagal senkopun doğasını göstermekte ve atakların oluşmasını tetiklemektedir. HUTT vazovagal senkopun oluşmasını kolaylaştıran ortostatik bir ortam sağlamakta ve özellikle kardiyak yönden sağlıklı kimselerde görülen senkopun etyolojisinin araştırılmasında yüksek tanı değeri taşımaktadır (4,5).

Son yıllarda kronik böbrek hastalarında oluşan aneminin tedavisindeki rolü açıklanan EPO'nin antioksidan özelliklerinin yanında birçok hastalığın etyopatogenezinde ve tedavisinde hemodinamik etkileri gösterilmiştir. Özellikle anemiye, hipoksiye ve iskemik olaylara cevap olarak sekrete edilen EPO'nin hipertansiyon etyopatogenezindeki rolünden de şüphelenilmektedir. Bu çalışmada EPO'nin senkop etyopatogenezindeki rolünün araştırılması amaçlandı (6-10).

Çocukluk çağında senkop sırasında oluşan beyin dokusu hipoperfüzyonunun nöronal hasarlanma yapıp yapmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle çocuk kardiyoloji polikliniklerine sık bir başvuru nedeni olan senkopun etyolojisini aydınlatmak amacıyla nöronal hasarlanmanın biyokimyasal göstergeleri olan nöron spesifik enolaz (NSE) ve S100 beta proteini (S100B) düzeyi bakıldı.

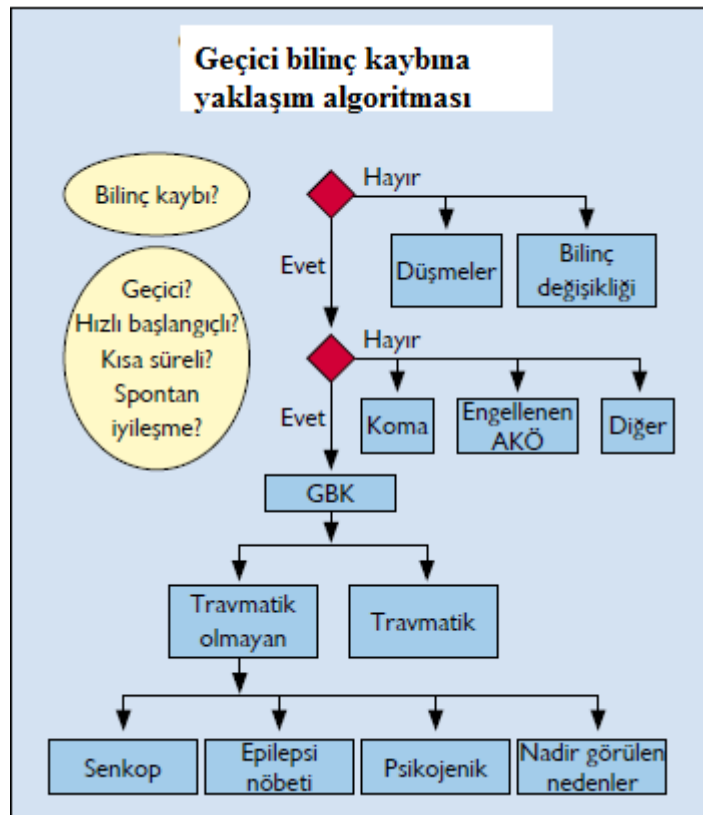
Çalışmamızda kliniğimize senkop nedeniyle başvurmuş ve ekokardiyografik değerlendirmesinde yapısal kardiyak anomali saptanmayan, elektrokardiyografisi normal olan hastalar senkop sırasında merkezi sinir sistemindeki nöronal hasar

yönünden değerlendirildi. Bu amaçla hastalardan HUTT öncesi ve sonrası alınan serum numunelerinden önemli bir santral sinir sistemi hasarı göstergesi olan NSE ve S-100B ile birlikte EPO düzeyleri saptandı ve aynı yaş grubundan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Senkop şikayeti ile başvuran hastalarda senkop sıklığı araştırıldı, HUTT ile değerlendirilen vakalardaki tilt testi sonuçları yorumlandı, senkop şikayeti olan ancak HUTT pozitif olan ve olmayan vakalar arasındaki farklılıkların belirlenmesi amaçlandı. Aynı zamanda HUTT sonucu oluşan hemodinamik değişikliklerle EPO,S100B ve NSE'nin ilişkisinin saptanması, S100B ve NSE ile EPO arasındaki ilişki tespit edilmeye çalışıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Senkobun Tanımı

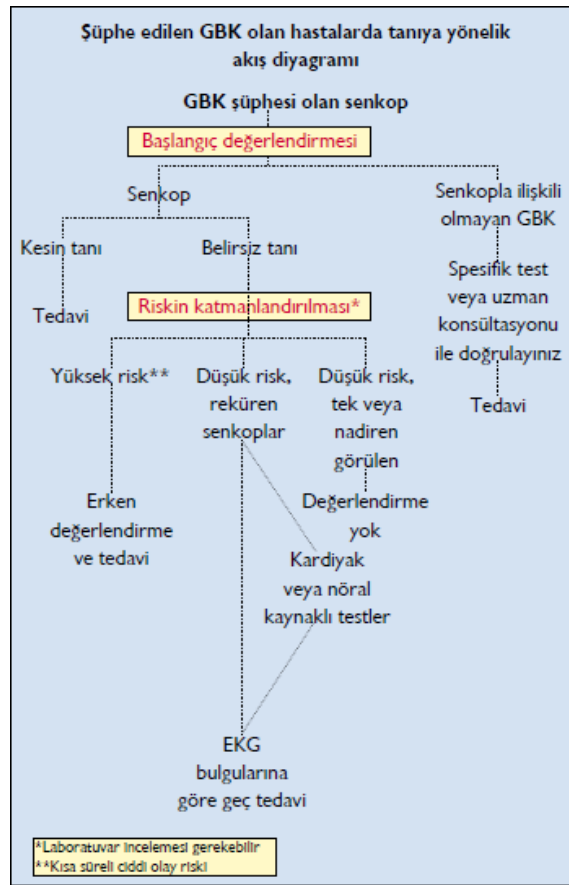
Senkop ilk olarak geçici global serebral hipoperfüzyondan kaynaklanan ve spontan tam olarak düzelen ani bilinç ve postural tonus kaybı olarak tanımlanmıştır (11). Fakat ilerleyen dönemlerde bu tanım mekanizmadan bağımsız, kendinden sınırlı bilinç kaybı ile karakterize tüm bozuklukları kapsayan durumlar için de kullanılmıştır (12). Bu geçici bilinç kaybı (GBK) diğer serebral hipoperfüzyona neden olan durumlardan (epilepsi, serebral konküzyon vs.) farklılık göstermektedir. GBK'nın kapsadığı klinik durumlar **Şekil 2.1**'de algoritmik olarak verilmiştir (13). Bu farklılıklar ani başlaması, kısa sürmesi, kendiliğinden hızlı ve tam olarak düzelmesi, herhangi bir yerden destek alınmadığı takdirde postural tonus kaybına bağlı olarak düşme görülmesi, sekel bırakmamasıdır (14). Öncül bulgusu ve hafif şekli olan presenkop ise postural tonus kaybı ve bilinç kaybı olmadan oluşan bayılma hissi olarak tarif edilmektedir (15).



Şekil.2.1 Geçici bilinç kaybının kapsamı(13).

Senkobun önemli özelliklerinden biri aniden ayağa kalkma (ortostaz), uzun süre ayakta kalma, uzun süreli açlık, kan aldırma, kan görme, yorgunluk, ağrı, aşırı sıcaklık ve korku gibi fiziksel veya duygusal streslerle ortaya çıkmasıdır. Valsalva manevrası ve/veya parasempatik aktivasyonu oluşturan miksiyon, defekasyon, öksürük, hapşırma, ve ağır yük kaldırma gibi aktivasyonlar da senkop oluşmasını kolaylaştırabilmektedir. Çoğu vakada olayın başlangıcında sıklıkla baş dönmesi, güçsüzlük, çevrenin uzaklaşması gibi hislerle birlikte tonus kaybı ile yavaş bir şekilde yere düşme gerçekleşmektedir. Bilinç kaybı genellikle birkaç saniye ile dakika arasında sürmektedir (16).

Hastalığın tanısında fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre çeşitli algoritmalar kullanılmıştır. Türk Kardiyoloji derneğinin 2009 yılındaki en son güncellemesine göre senkoplu vakaya yaklaşım şeması **şekil 2.2**'de gösterilmiştir (13).



Şekil 2.2 Geçici bilinç kaybı olan hastaya yaklaşım şeması(13).

2.2 Senkobun Tarihçesi

İlk olarak William Harvey tarafından flebotomi sırasında dolaşımın vazovagal cevabı gözlemlenmiş (17) ve Foster tarafından vagal kaynaklı inhibisyonun neden olduğu bradikardinin bilincin korunması için gerekli serebral perfüzyonu azalttığı fikri ortaya atılmıştır. Kalp kaynaklı depressör refleks kavramı ise 1867 yılında Bezold tarafından gözlemlenmiş ve 1937'de Jarisch tarafından kanıta dayandırılmıştır (18,19). Bu dönemden sonra ise hastalığın tanısında HUTT'nin kullanımı gündeme gelmiştir (20). 1918'de Cotton ve Lewis bugün de kullanılan senkopal reaksiyonun klinik karakteristiklerini yayınlamışlardır (21). Ancak 1932 yılına kadar bradikardi, hipotansiyon ve senkop olarak tanımlanan bu reaksiyona Lewis tarafından vazovagal senkop ismi verilmiştir (22). 1957 yılında Weissler ve ark tarafından HUTT yapılsa da 1986 yılında bir grup İngiliz kardiyolog ile birlikte Kenny ve Sutton HUTT ile ilgili ilk makaleyi yayınlamışlardır (23).

HUTT nedeni bilinmeyen senkoplu hastaların etyolojik değerlendirmesinde başvurulan ve kabul gören yöntemlerden birisidir. HUTT'nin spesifitesi yüksek olsa da sensitivitesinin tartışılır olmasından dolayı başlangıçta izoproterenol gibi farmakolojik maddelerle tilt testinin tanı değerinin artırılması amaçlanmıştır (24,25,26). İzoproterenol ile ilgili katekolaminerjik komplikasyonlardan (ventriküler aritmi gibi) dolayı başka ilaçlar denenmiş ve ilk olarak Raviele ve ark. (27) damardan nitrogliserin infüzyonu ile uyarılmış HUTT uygulamışlar ve sonuçta izoproterenol ile eşit spesifitede olduğunu hatta daha hassas olabileceğini göstermişler. Bundan sonraki çalışmalarda yine Raviele ve ark. (28) daha hızlı ve kolay bir protokol olarak ilaçsız HUTT'nden sonra dilaltı nitrogliserin uygulamasını denemişler ve damardan uygulama ile benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

2.3 Senkobun Epidemiyolojisi

Senkop çocuk ve adölesanların %15-25'ini etkileyen sık bir problemdir (29). Bu bulgu 10-12 yaşından önce sık değildir, ergen dönemde kızlarda oldukça sıktır ve 15-19 yaş arasında pik yapmaktadır (30,31). Daha küçük çocuklarda ise (özellikle 6 yaş öncesi) atipik nöbetler, kardiyak aritmi ve nefes tutma nöbetleri nedeniyle görülür (11).

2.4 Senkobun Patofizyolojisi

Serebral perfüzyonun yeterli bir şekilde sağlanması için bazı kontrol mekanizmalarının iyi çalışıyor olması gerektiği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar;

1.Serebrovasküler otonöregülasyon özelliği sayesinde farklı perfüzyon basınçlarında bile serebral kan akımını sürdürmek mümkün olmaktadır.

2.Oksijen basıncı düştüğünde veya karbondioksit basıncı yükseldiğinde lokal mekanizmalarla serebral damarlarda vazodilatasyon meydana gelir.

3.Serebral kan akımını korumak amacıyla arteriyel baroreseptörler tarafından kalp hızı, kontraktilesi ve sistemik vasküler direnç ayarlanır.

4.Renal ve hormonal mekanizmalar dolaşan kan hacmini düzenlerler (32).

Sağlıklı bireylerde bilincin devamlılığı için ortalama bir kan basıncı ve beyin kan akımının devamlılığı zorunludur (33) Bilincin idamesi için 100 gr beyin dokusu başına dakikada 3-5 ml oksijen gerektiği belirtilmektedir(34). Serebral oksijen sağlanmasındaki akut %20'lik bir düşüşün bilinç kaybına neden olabileceği gösterilmiştir (35). Serebral otonöregülasyon mekanizmaları sayesinde farklı perfüzyon basınçlarında bile serebral kan akımının devamı sağlanabilmektedir. Serebral perfüzyon genelde arteriyel kan basıncına bağımlıdır. HUTT çalışmalarında yapılan gözlemlerde sistolik kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşmesinin senkopa yol açtığı gösterilmiştir (36).

Kan basıncı; kalp debisi ve periferik vasküler direncin azalmasıyla etkilenmektedir. Debinin düşmesi; refleks, aritmi, pulmoner emboli, ve volüm depleksiyonuyla oluşmaktadır. Refleks senkop kardiyoinhibitör bir refleks olarak kabul edilmekte olup artan parasempatik uyarı sonucu sinüs hızında azalma ve/veya uzamış PR aralığı ve ileri atriyoventriküler blok ile karakterize klinik tabloya neden olmaktadır (37).

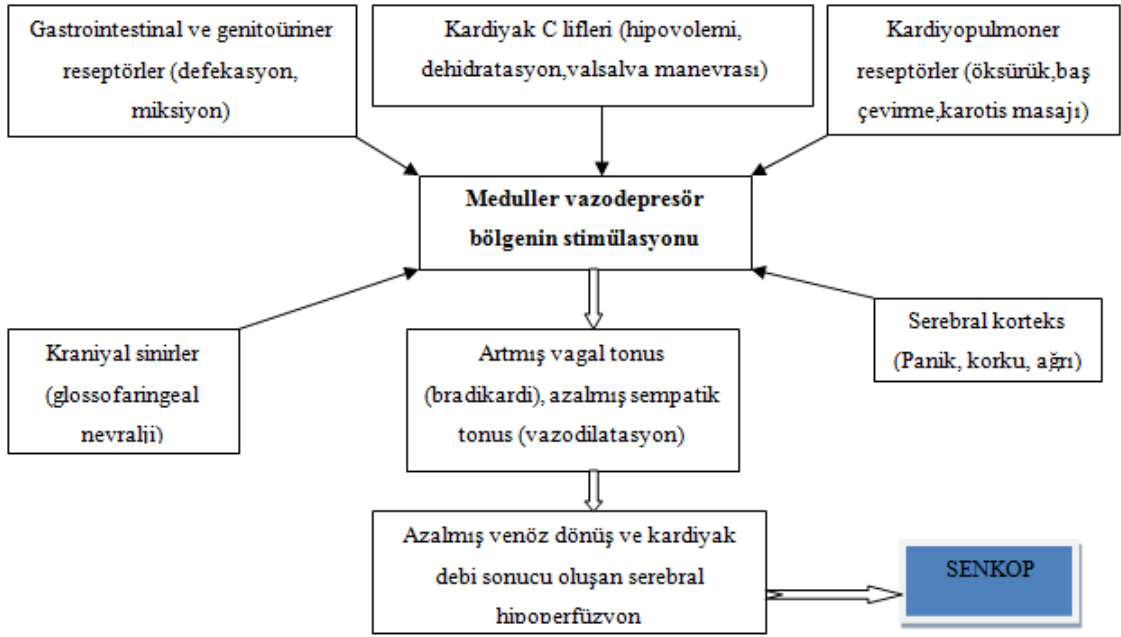
Aritmi, pulmoner emboli/ hipertansiyonun da içinde bulunduğu yapısal bozukluklar da perfüzyon bozukluğu nedeni olarak bilinmektedir. Özellikle bradikardiler (konjenital, sekonder), taşikardiler (atrial ve ventriküler), uzun QT sendromu (UQTS), kısa QT sendromu, Brugada sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, Wolf-Parkinson-White sendromu gibi bir çok durumda perfüzyon bozukluğu görülme riski artmaktadır (38). Pulmoner embolinin de vazovagal refleksi tetikleyerek, ventrikül yetersizliği, bozulmuş sol ventrikül dolumu ve arteriyel hipotansiyon yoluyla perfüzyon bozukluğuna yol açtığı belirtilmektedir.(39). Hatta

erişkin pulmoner hipertansiyonunda senkop ile başvurunun sağ kalp fonksiyonunda kötüleşme ve kötü prognoz için bağımsız bir belirleyici olduğu kabul edilmiştir (40). Çocukluk çağında idiyopatik pulmoner hipertansiyonda senkop ile başvurunun erişkinlerden daha sık olduğu gözlemlenmiştir (41). Kalp debisinin nispeten sabit olduğu koşullarda, egzersiz ile oluşturulan periferik vazodilatasyon nedeniyle sistemik kan basıncında bir düşüş beklenebilir. Bundan dolayı primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda yüksek pulmoner vasküler rezistans varlığında egzersizle kalp debisi azalarak senkop atağı ortaya çıkabilmektedir (42).

Volüm eksikliği veya venöz göllenmeye bağlı yetersiz venöz dönüş varlığı önemli bir perfüzyon bozukluğu nedenidir. Ayakta duruş pozisyonunda beklemelerde çekim kuvvetleri sayesinde vücudun alt kısmının genişleyebilen venlerinde 500-800 ml kan göllendiği ve plazmanın interstisyel alana hareket etmesiyle venöz dönüşün azaldığı bilinmektedir. Bunun sonucunda oluşan kalp debisi ve kan basıncındaki azalmanın arteriyel ve kardiyopulmoner bölgedeki baroreseptörler tarafından algılandığı gösterilmiştir. Baroreseptörlerden kaynaklanan sinyaller ile de sempatik ve parasempatik değişikliklerle perfüzyonun bozulduğu ileri sürülmektedir (43). Ayrıca hipovolemi ve diğer preloadu azaltan durumların varlığında sempatik tonusun arttığı, kardiyak C lifleri uyarılmasıyla miyokardiyal inotropi ve kronotropinin arttığı ve refleks olarak ventrikülün aşırı kasıldığı ve perfüzyonun bozulduğu sanılmaktadır. Artmış parasempatik tonus (bradikardi) ve azalmış sempatik tonusun (hipotansiyon) kardiyak debiyi azaltarak perfüzyon bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir (44,45,46).

Serebral perfüzyonun azalmasına neden olan diğer bir faktör ise periferik vasküler direncin düşmesidir. Bu direnç düşüklüğü refleks olabildiği gibi ilaç ve otonom sinir sistemindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluklarla da oluşmaktadır (13).

Vazovagal (nörokardiyojenik) senkop olarak da adlandırılan durumda ağrı veya emosyonel stresin tetikleme ile parasempatik anormal stimülasyon sonucu perfüzyon bozulur. Parasempatik hiperstimülasyon vazodilatasyon, azalmış venöz dönüş ile birlikte azalmış kardiyak debi, azalmış miyokardiyal kontraktilite ve bradikardiye neden olur. Sonuçta bradikardi ve vazodilatasyon birlikteliği belirgin hipotansiyona neden olur. Oluşan hipotansiyon sonucunda (47) beyin sapındaki vazodepresör merkez, kardiyopulmoner baroreseptörler, kardiyak C lifleri (mekanoreseptörler), gastrointestinal ve genitoüriner mekanoreseptörler, kranial sinirler ve serebral korteks etkilenir (**Şekil 2.3**) (48).

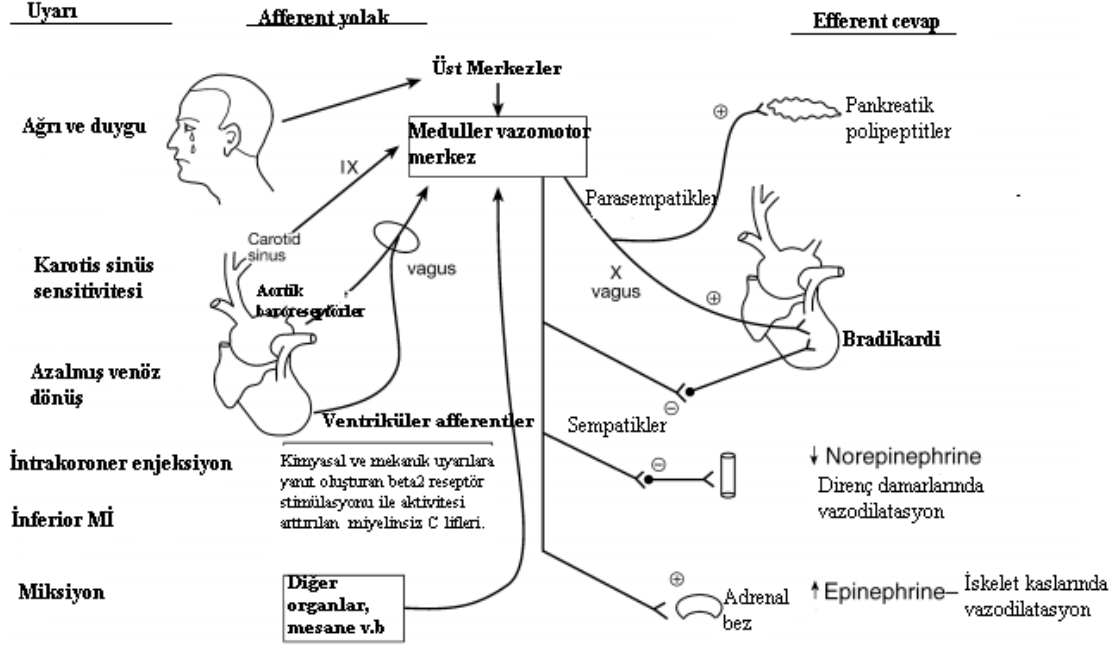


Şekil 2.3 Nöral ilişkili senkopel sendromlarda reseptör aktivasyonları (48).

Son yıllarda kardiyak C liflerinin uyarılmasının vazovagal senkoba yol açtığı ileri sürülmektedir. Anormal otonomik yanıt sonucu artan vagal tonus ve vazodilatasyon ile bradikardi ve kardiyak dolum azalarak senkopa neden olur. Vazovagal senkop ve Bezold-Jarisch refleksi örtüşmektedir (Şekil 2.4)(48,49). Bezold-Jarisch refleksinin; nonmiyelinize vagal afferent yolların eşlik ettiği kardiyak reseptörlerin neden olduğu inhibitör bir refleks olduğuna inanılmaktadır. Bu kardiyak reseptörlerin sol ventrikül posteroinferior duvarına lokalize olduğu sanılmaktadır. Bu inhibitör kardiyak reseptörlerin gerilme, kimyasal maddeler veya ilaçlar ile uyarılması artmış parasempatik aktivite ve azalmış sempatik aktivite sonucunda refleks bradikardi, vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olduğu belirtilmektedir. Aynı reseptörlerin aktivitesinin azalmasının ise artmış sempatik aktivite ve vasküler rezistans ile birlikte artmış plazma renin aktivitesi ve vazopressin düzeyi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (50).

Diğer bir senkop ise astmatik çocuklarda persistan öksürükler sonrası rastlanılan öksürük senkobudur. Bu hastalarda sıklıkla uyumaya başladıktan çok kısa bir süre sonra aniden öksürük paroksizmi başlar ve çocuklar uyanırlar. Bundan sonra genel kas zayıflığı ile birlikte gözlerde vertikale kayma ve birkaç saniye süren klonik kas kasılması ile birlikte bilinç kaybı oluşmaktadır. Saniyeler içinde iyileşme başlar ve genellikle birkaç dakika sonra bilinç düzelir. Klinik tablonun oluşmasında paroksizmal öksürüklerle intraplevral basıncın belirgin şekilde artması ve bunun sonucunda sağ

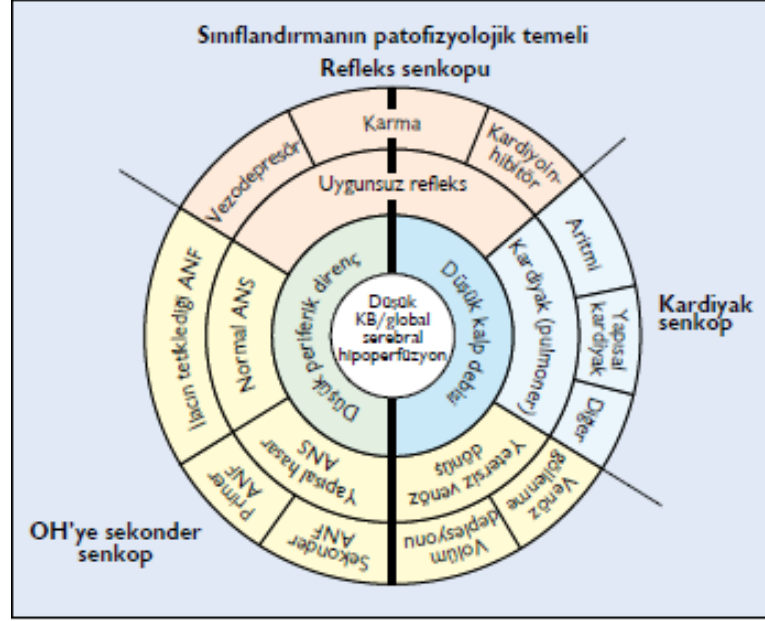
kalbe venöz dönüşün azalması sorumlu tutulmaktadır. Venöz dönüş azalması ile birlikte sağ ventrikülün diyastolde doluşu azalır ve hızlı bir şekilde kardiyak output azalır. Outputun azalması ile serebral hipoksi ve bilinç kaybının oluştuğu ileri sürülmektedir (30).



Şekil 2.4 Nöral ilişkili senkop mekanizması (). IX, glossofaringeal sinir; X, vagus siniri (49).

Sonuç olarak; kalp debisi ve periferik vasküler dirençteki düşmeye yol açan her türlü fizyolojik ve patolojik olayın varlığı uygun bireylerde global serebral hipoperfüzyon yoluyla senkopa neden olabileceği ileri sürülmektedir (13).

Senkop sınıflandırmasının patofizyolojik temeli özet olarak **şekil 2.5**'de verilmiştir(13).



Şekil 2.5 Senkop sınıflandırmasının patofizyolojik temeli (13).

2.5 Senkop Sınıflandırması ve Nedenleri

Senkoplar sınıflandırılırken etyopatogeneze göre başlıca 4 grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar; kardiyak, nonkardiyak, metabolik ve nöropsikiyatrik olarak ayrılmakta olup en sık gözlemlenenler nonkardiyak tipteki senkoplardır. (Tablo 2.1) (51).

2.5.1 Non-Kardiyak Senkop Nedenleri

Çocukluk çağında senkop sıklıkla kalp dışı nedenlerle oluşmakta olup; ortostatik tolerans bozukluğu grubu, egzersiz ilişkili, durumsal senkop ve aşırı vagal tonus senkoplarından kaynaklanmaktadır.

2.5.1.1 Ortostatik Tolerans Bozukluğu Grubu

Bu grup içerisinde vazovagal senkop, ortostatik hipotansiyon ve postüral ortostatik taşikardi sendromu yer almaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Senkop Nedenleri. (51)

OTONOMİK (NON-KARDİYAK)

Ortostatik tolerans bozukluğu grubu

Vazovagal senkop (basit, nörokardiyojenik veya nöral ilişkili senkop olarak da bilinir)

Ortostatik (postural) hipotansiyon (disotonomi)

Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)

Egzersiz ilişkili senkop

Nefes tutma nöbeti

Durumsal senkop

Öksürük, işeme, defekasyon v.b.

Karotid sinüs hipersensitivitesi

Aşırı vagal tonus

KARDİYAK

Aritmiler:

Taşikardiler:

Supraventriküler taşikardi (SVT)

Atriyal flutter/fibrilasyon

Ventriküler taşikardi

UQTS

ARVD

Brugada sendromu

Bradikardiler:

Sinüs bradikardisi

Asistol

Tam kalp bloğu

Pace maker işlev bozukluğu

Obstrüktif bozukluklar:

Çıkış yolu obstrüksiyonları

Aort valvüler stenozu

Pulmoner valvüler stenoz

Hipertrofik kardiyomiyopati

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Giriş yolu obstrüksiyonları

Mitral stenoz

Perikardiyal tamponad

Konstriktif perikardit

Atriyal miksuma

Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu:

Koroner arter anomalileri

Hipertrofik kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati

Mitral valv prolapsusu (MVP)

ARVD

NÖROPSİKİYATRİK

Hiperventilasyon

Nöbetler

Migren

Tümörler

Histeri

METABOLİK

Hipoglisemik

Elektrolit bozuklukları

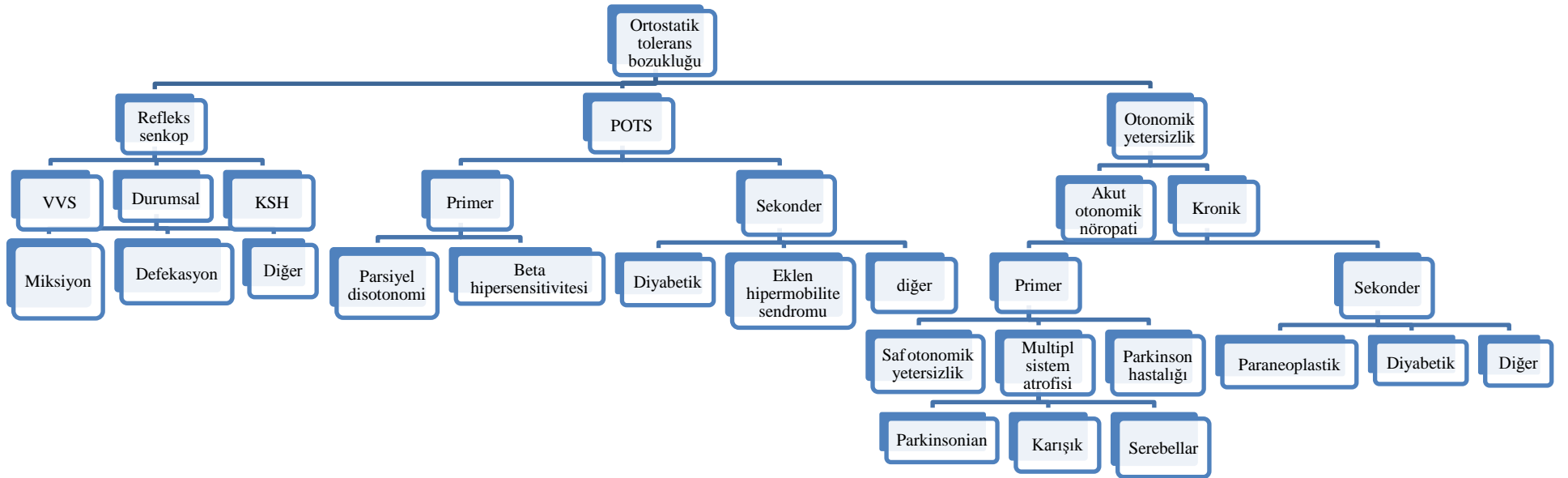
Anoreksiya nervoza

İlaçlar / toksinler

Vücutun dik duruş pozisyonuna kardiyovasküler adaptasyon için otonom sinir sistemi, yeterli kan volümü, sağlam iskelet ve solunum kas pompası gerekli olduğu bildirilmektedir (52). Normal kişilerde supin pozisyonundan ayakta dik konuma geçince diastolik kan basıncında bir miktar artış, sistolik kan basıncında 5-10 mmHg düşüş, kalp hızında ise 10-25/dk artış beklenmektedir. OH ve kardiyovagal otonomik disfonksiyonlu bazı hastalarda ise kalp hızında artış olmamaktadır (53).

Normal postürde yatarken dolaşan kanın % 25 kadarı toraksta yer almaktadır. Sağlıklı kişiler ayağa kalkınca bir dakikadan az bir sürede ortostatik stabilizasyon sağlanır. Ayağa aniden kalkıldığında 500-800 ml kan kalp seviyesinin altındaki genişleyebilen venlerde göllenir. Bu yeniden dağılım venöz dönüşü, kalbin dolma basıncını ve atım volümünü % 40'lara ulaşan oranlarda azaltır. Arkus aorta, karotid sinus, akciğer ve kalpteki reseptörlerin düşük basınç ve gerilme ile uyarılması ile medulladan sempatik deşarj artar. Sempatik stimülasyon ile damarlarda vazokonstriksiyon ve kalp hızında ani bir artma oluşur. Sonuçta erken adaptasyon mekanizmaları sayesinde kalp hızı 10-15 atım /dakika artarken diastolik kan basıncı 10 mmHg'ya kadar varan derecelerde artar ve sistolik kan basıncında önemli bir değişiklik olmaması sağlanır. Adaptasyon mekanizmaların yetersiz kalması durumlarında ise KB'da görülen bir düşüş senkopa yol açabilir (32,43,54).

Ortostatik intolerans ise ayakta durma pozisyonunda görülen dolaşım anormalliğine bağlı semptom ve belirtilerdir. Bu durumda senkoba (a) baş dönmesi/sersemlik, presenkop; (b) halsizlik, yorgunluk, letarji; (c) çarpıntı, terleme; (d) görsel bozukluklar (görmede bulanıklık, artmış parlaklık, tünel görüşü); (e) işitsel bozukluklar (işitme bozukluğu, uğultu ve çınlama) ve (f) boyunda ağrı (oksipital/paraservikal ve omuz bölgesi), alt sırt bölgesinde ağrı veya prekordiyal ağrı eşlik edebilir (55). Ortostatik tolerans bozukluklarına yaklaşım **şekil 2.6**'de gösterilmiştir (56).



Şekil 2.6 Ortostatik tolerans bozuklukları (56).

2.5.1.1.1 Vazovagal Senkop

Vazovagal senkop tüm senkop hastalarının %10-40'ını oluşturmaktadır olup (57) vazodepressör senkop, nöral aracılı senkop ve nörokardiyojenik senkop ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Kardiyoloji literatüründe bunlara ilaveten karotis sinüs sendromu, miksiyon senkobu ve benzeri durumların hepsine *refleks senkop* denilmektedir.

“*Vazovagal*” kelimesi refleksin vazodepressör sempatik efferent kısmını ifade eden ‘vazo’, kardiyoinhibitör kısmını ifade eden ‘vagal’ kelimelerinden oluşmakta olup “*nöral aracılı senkop*” olarak da tanımlanmaktadır. Bu refleks normalde dolaşımın kontrolünde yararlı olan kardiyovasküler reflekslerin bir tetikleyici nedeni ile çalışmamasından kaynaklanır. Geçici olarak bu kardiyovasküler refleksin yanıt vermediği durumlarda vazodilatasyon ve/veya bradikardiye yol açan herhangi bir durumda global olarak serebral perfüzyon bozulur ve çeşitli klinik tablolar görülür (58).

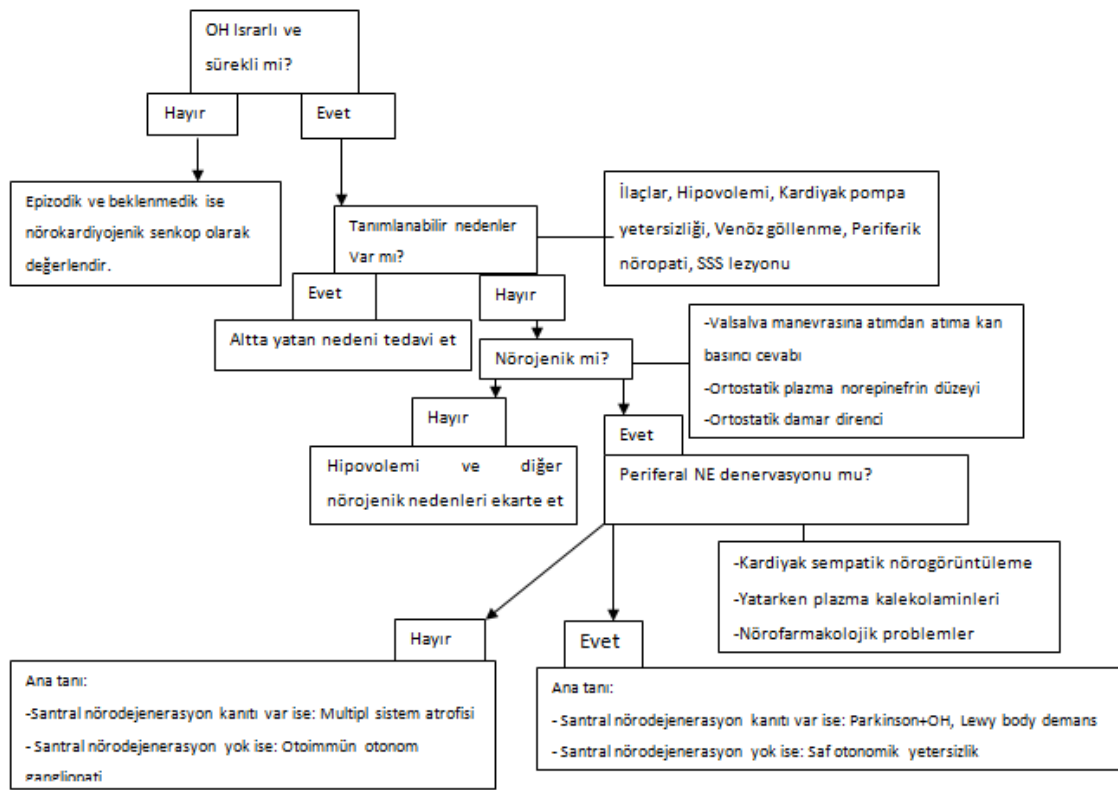
Klinik olarak vazovagal sekopta bilinç kaybından önce kişilerde baş dönmesi, bulantı, terleme, tinnitus, kalp üzerinde rahatsızlık hissi, güçsüzlük gibi semptomlar olduğu bilinmektedir. Tipik tetikleyicileri; uzun süre ayakta kalma, aniden hızlı şekilde ayağa kalkma, ağrılı girişimler, damar yolundan ilaç uygulama veya kan alma, açlık, ürinyasyon, defekasyon, öksürük gibi durumlar, kan alan veya veren ve ağrılı girişim uygulanan kişiyi izleme, ani aşırı duygulanma ve bazı ilaçların kullanımı olduğu ifade edilmektedir (59,60).

2.5.1.1.2 Ortostatik Hipotansiyon (OH)

Ayakta 3 dakika durma sonrası sistolik kan basıncında en az 20 mmHg, diyastolik kan basıncında ise en az 10 mmHg azalma olması OH olarak tanımlanmaktadır (61). Ayaktayken kan basıncında akut, beklenmedik, epizodik düşme vazovagal senkop tanımı içinde de yer almaktadır fakat OH olarak tanımlanmamaktadır. OH altında yatan nedene bağlı olarak asemptomatik olabileceği gibi, sersemlikten bilinç kaybına yol açacak kadar değişik bulgulara yol açabilmektedir. Çünkü bazı hastalarda sistolik kan basıncını 50 mmHg kadar düşmesine rağmen semptom gelişmeyebilmektedir. Bu nedenle OH'a neden olan primer neden detaylı incelenmesi önerilmektedir (**Şekil 2.7**). OH sahip hastalar kafa travması ve kalça kırığı için riskli grubu oluşturmaktadırlar (62,63).

2.5.1.1.2 Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS)

POTS dik pozisyona yanıt olarak, kalp hızının dakikada 30'dan fazla artışı veya dakikada maksimum 120'nin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hatta bazı hastalarda kalp hızı 160'ın üzerinde de seyredebilmektedir. Bu hastalarda dik pozisyona yanıt olarak ortaya çıkan belirtiler yorgunluk, baş dönmesi ve egzersiz intoleransını içermektedir. Hastalığın dik pozisyona geçince olması gereken periferik vazokonstrüktif yanıtın yetersizliği ile giden kronik otonomik yetersizliğin bir hafif formundan kaynaklandığı düşünülmektedir (32,64).



2.5.2 Kardiyak Senkop Nedenleri

Kardiyak nedenler senkopların %2-6'sından sorumlu tutulmaktadır ve kardiyak hastalık riskini düşündüren durumlar birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Massin ve ark.'ın(65)derlemesi ile kardiyak senkop riski olan durumlar **Tablo 2.2'**de gösterilmiştir. Vazovagal senkoplar ciddi hayatı tehdit edici olarak görülmesi de

özellikle egzersiz ile oluşan senkopların ani ölüm için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (66).

Tablo 2.2 Senkoplu hastalarda potansiyel kalp hastalığı düşündürülen durumlar(65).

Aile hikayesi	
	<ul style="list-style-type: none">• Erken ve bilinmeyen nedenle ani ölüm• Bilinen ailevi aritmi• UQTS• Ailevi kalp hastalığı (kardiyomiyopati v.b)• Erken miyokard infarktüsü
Önceki hikaye (özgeçmiş)	
	<ul style="list-style-type: none">• Bilinen yapısal kalp hastalığı• Bilinen aritmi• Şüpheli kalp hastalığı (son zamanlarda yorgunluk, egzersiz intoleransı)
Senkop anındaki hikaye:	
	<ul style="list-style-type: none">• Senkop öncesinde çarpıntı veya göğüs ağrısı• Stres veya egzersiz sırasında oluşan senkop• Yüzme havuzunda kollaps• Prodrom olmadan senkop oluşması• Senkop sırasında kardiyopulmoner resüsitasyon gereksinimi• Nörolojik sekel ile sonlanan senkop
Anormal fizik muayene bulguları	
	<ul style="list-style-type: none">• Patolojik üfürüm varlığı• Anormal kalp sesi duyulması• İrregüler ritim
Anormal elektrokardiyogram	

Yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite ile ilişkili senkop hipertrofik kardiyomiyopati veya katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi için tipik bir özellik olup genellikle ekokardiyografi, egzersiz stres testleriyle değerlendirilmektedir (67).

Senkop ile sonuçlanmış hipersiyanotik speli olan ameliyat edilmemiş fallot teralojili (TOF) hastada bu, cerrahi müdahale zamanının geldiğini gösterir (67).

Senkop primer pulmoner hipertansiyon olan çocuklarda sık görülür. Presenkop veya senkop idiyopatik dilate kardiyomiyopati olan çocukların % 13'ünde semptom olarak bildirilmiştir (68).

Kardiyak outputu düşüren bütün hastalıklar senkop için risk oluşturmaktadır (aritmler, konjenital ve akkiz kalp hastalıkları vs) (**Tablo 2.3**) (69).

Tablo 2.3 Senkopun kardiyak nedenleri(69)

Kardiyak aritmiler

- Sinus nod disfonksiyonu (bradikardi/taşikardi sendromunu içerir)
- Atriyoventriküler ileti yolu hastalıkları
- Paroksizmal supraventriküler ve ventriküler taşikardiler.
- Kalıtsal sendromlar (Uzun QT sendromu, Brugada sendromu v.b)
- İmplante cihaz (pacemaker,ICD) malfonksiyonu
- İlaç aracılı proarritmi.

Yapısal kardiyak veya kardiyopulmoner hastalık

- Valvuler kalp hastalığı
- Akut miyokard infarktüsü veya iskemisi
- Obstrüktif kardiyomiyopati
- Atrial miksoma
- Akut aort diseksiyonu
- Perikardiyal hastalık/tamponad
- Pulmoner emboli/pulmoner hipertansiyon

2.5.2.1 Bradikardi

Çocuklarda genellikle bradikardi; konjenital AV blok, UQTS, miyokardit, kalp pili disfonksiyonu, ilaç alımı, anoreksiya nervosanın kardiyak bulgusu, uzun süreli soğuğa maruz kalma ve santral sinir sistemi travması gibi durumlarda görülmektedir. Ayrıca birinci ve ikinci derece AV blok, SA nod disfonksiyonu gibi durumlar senkopun sık sebeplerinden olmasa da tam AV blok oluşumunu yol açarak senkop için risk oluşturmaktadır (67). Ancak pediatrik hastalarda senkop nedeni olarak izole bradikardi nadiren bildirilmektedir. Vazovagal senkop sırasında geçici fakat derin sinüs duraklaması veya sürekli bradikardi oluşabilmektedir.

2.5.2.2 Taşikardi

Supraventriküler taşikardi (SVT) çocuklarda sıklıkla aksesuar yollara ve re-entry mekanizmalarına bağlı olarak gelişmekte olup nedeni bilinmeyen senkoplu hastaların % 15 kadarında SVT geliştiği tespit edilmiş. Ayrıca SVT'li hastaların yaklaşık % 20'sinde senkop gözlemlendiği ve senkop varlığının aritminin ciddiyeti, süresi ile hemodinamik değişiklikler için bir gösterge olabileceği gösterilmiştir(70). Ayrıca tedavide kullanılan ajanlara (adenozin, beta bloker, amiodaron, kalsiyum kanal blokerleri vb) bağlı olarak da hemodinamik değişiklikler, aritmi ve perfüzyon değişikliklerine neden olabilir.

Ventriküler taşikardi (VT) de ciddi bir akut hemodinamik değişiklik nedeni olup senkop hastalarının % 11'inden VT sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını bozması, miyokarda iskemi-nekroz bulgularına yol açması nedeniyle bütün senkop vakalarında ekarte edilmesi gerektiği savunulmaktadır. Hemodinamisi iyi olan hastalarda medikal ilaçlarla, hemodinamisi bozulanlarda ise kardiyoversiyon ile tedavi önerilmektedir (71). Ayrıca SVT gibi durumların uzun süreli tedavisinde kullanılan ilaçların ciddi aritmi ve hemodinamik değişikliklere yol açıcı özelliklerinden dolayı senkop yönünden dikkatli izlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

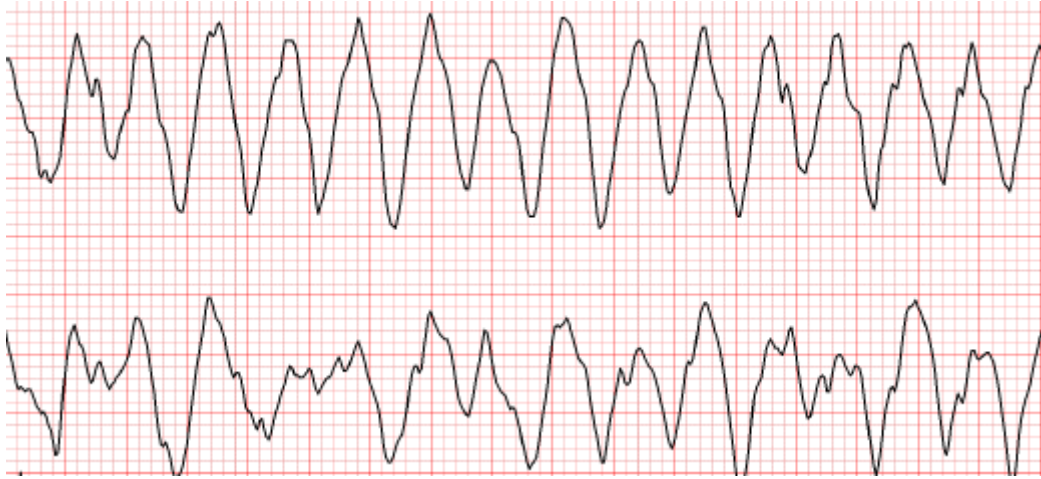
Tam AV blok veya ventriküler taşikardi, ventrikülleri içeren cerrahi yapılan hastalarda örneğin TOF'lu veya ventriküler septal defektli hastalarda senkop nedeni olabilir. Ventriküler taşikardiden şüpheleniliyorsa elektrofizyolojik testler yararlı olabilir. Sustained ventriküler taşikardili veya nonsustained fakat semptomatik ventriküler taşikardili hastalar tedavi edilmelidir (67).

“Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi” anatomik olarak normal kalpde ventriküler taşikardi nedeni olan diğer bir iyon kanal hastalığıdır ve kalsiyum kanallarındaki bozuklukla ilişkilendirilmektedir (72). Bazı ailelerde kalsiyum salınımında rol oynayan *“ryanodin”* veya bunun düzenleyici proteini olan *“calsequestrin”* bozukluğu bulunmuştur (73). Vakalarının üçte birinde ailesel senkop ve ailesel ani ölüm hikayesinin olduğu, yapısal kalp anomalisinin olmadığı ve artmış adrenerjik aktivite (jumping, aşırı heyecan verici aktiviteler, enerji içecekleri vs) ile indüklenen polimorfik ventriküler taşikardilerle seyreden klinik bir durumdur. *Ryanodin reseptör* geninde defekte bağlı hücre içi kalsiyum düzeyinin arttığı ve aritmilerin bunun sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Aritmiler hastalarda efor testi veya isoproterenol infüzyonu ile kalp hızı 120/dk üzerine çıkartılarak indüklenebilmektedir. Bu tanıyı alan hastalarda da ağır spor etkinliklerinin kısıtlanması önerilmektedir (72,73,74).

2.5.2.3 Uzun QT Sendromu

Ani kardiyak ölümler veya senkopla beraber gözlenen bir repolarizasyon bozukluğu olup idiyopatik, iyatrojenik veya konjenital sebeplerle ortaya çıkmaktadır. Ani kardiyak ölümler genellikle malign ventriküler taşikardiler nedeni ile meydana gelmektedir (**Şekil 2.8**).



Şekil 2.8 UQTS'lu bir hastamızda polimorfik ventriküler taşikardi (torsades de pointes)

Edinsel UQTS'nin altındaki iyonik mekanizma konjenital olan tiptekine benzerdir, bu bireylerin QT uzamasına genetik yatkınlıkları olduğuna inanılır. Edinsel UQTS sıklığını vermek zor olmakla beraber genellikle spesifik ilaçlar (sıklıkla antiaritmikler) (**Tablo 2.4**), hipokalemi, hipomagnezemi, ağır diyare ve aşırı kusma, anoreksiya ve bulimia elektrolit inbalansına neden olarak, subaraknoid kanama, iskemik kalp hastalığı ve hipertiroidi başlıca nedenleridir (51,75).

Tablo 2.4 Edinsel UQTS'a neden olan başlıca ilaçlar (75).

Antiaritmik ilaçlar	<i>Sınıf IA:</i> Kinidin, prokainamid, disopiramid
	<i>Sınıf III:</i> Dofetilid, ibutilid, sotalol, amiodaron
	<i>Sınıf IV:</i> Verapamil
GİS motilitesini arttıran ilaçlar	Sisaprid
Antimikrobikler	Makrolidler
	Eritromisin
	Klaritromisin
	Florokinolonlar
	Antiprotozoaller
	Pentamidin
	Antimalaryeller
	Klorokin
Antipsikotikler	Fenotiyazin nöroleptikler
	Tioridazin
	Klorpromazin
	Bütirofenon nöroleptikler
	Haloperidol
Çeşitli diğer ilaçlar	Arsenik triksid
	Methadon

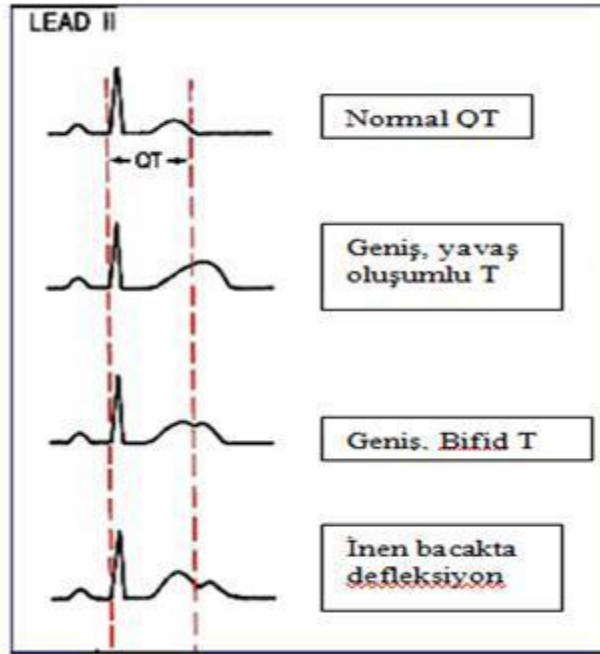
Konjenital UQTS; QT aralığının uzamasına yol açan bir kalp kanalopatisi olup miyokard hücrelerindeki sodyum ve potasyum kanallarını regüle eden altı gendeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır (76). Ayrıca sodyum kanal kinetiğini etkileyen bir sitoskeletal gen olan **Ankyrin B**'deki mutasyonlar da benzer tip tabloya neden olmaktadır (76). Son zamanlarda bu yedi genle ilişkili 150'den fazla mutasyon bildirilmiştir ve genotipin klinik sendromların tipini belirlediği gösterilmiştir (76). En sık görülen tipleri UQTS₁, UQTS₂ ve UQTS₃ olup UQTS₁ ile UQTS₂ potasyum kanallarındaki mutasyonlardan (KCNQ₁ ve KCNH₂ genleri) UQTS₃ ise sodyum kanalı genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (77).

QT uzaması sağlıklı populasyonun %2.5'inde saptanmaktadır (78). Ayrıca UQTS sahip hastaların %10-15'inde QT aralığı normal saptandığından UQTS'nin teşhisi zordur (78).

UQTS tanısı senkopal bir olay sonrasında çekilen EKG'de QT'nin uzun olduğunun gösterilmesi ve QT'yi uzatan edinsel nedenlerin olmadığı gösterilmesi ile konulur. Böyle hastaların birinci derece aile üyelerinin etkilenip etkilenmediği EKG ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Genç bir kişide açıklanmayan ani ölüm meydana geldiğinde de tüm aile üyelerinin taranması tavsiye edilmektedir. Nadiren de asemptomatik olan UQTS'lu hasta başka bir sebeple çekilen EKG'sinde QT'nin uzun saptanmasıyla tanı konulmaktadır (79).

QTc uzunluğunun sınırda olduğu durumlarda müsbet aile hikayesi de yoksa tanı zor konabilmektedir. Ortaya çıkış bulguları genelde egzersiz veya korku ile ortaya çıkan

senkop atakları şeklindedir. Aile tarafından tanımlanan senkop hikayesi iyi alınmazsa, hastalarda gereksiz inceleme ve tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Rutin EKG ile QTc hesaplanması bazen yeterli olmayabilir. Birlikte T dalgası değişiklikleri, T dalgasında çentiklenme saptanabilmektedir (**Şekil 2.9**). Ayrıca 24 saatlik Holter kayıtları tanıda yardımcı olabilmektedir. Ancak uykuda çocuklar için normal QTc değerleri bilinmediğinden yorumu zordur. Tanı için egzersiz testi de kullanılabilir. Egzersiz sırasında normalde kalp hızı artarken QT aralığı kısalır, ancak bu hastalarda uzama olmaktadır. Egzersiz testi uygulanması zor olmakla birlikte tanıda kullanılabilirliği önerilmektedir. Schwartz'a (80) göre özellikle egzersizin birinci dakikasından sonra yapılan ölçüm duyarlı bir gösterge olabilmektedir (80,81).



Şekil.2.9UQTS'da T dalga değişiklikleri (82).

UQTS₁ ve UQTS₂ adrenerjik uyarılara hassasiyet göstermektedir. UQTS₁'de olay (klinik) genellikle egzersizle tetiklenirken, UQTS₂'de ani uyarılma ve duygusal stres ile tetiklenmektedir. Dominant geçişli tipleri Romano-Ward sendromu, resesif geçiş gösteren tipler ise konjenital sağırılık ile birlikte göstermekte olup bunlar Jervell ve Lange-Nielsen sendromudur (76,77). Yüzeysel EKG ile yapılan bir çalışmada: QTc \geq 500 msn, UQTS₁ ve UQTS₂, UQTS₃'olan erkekler yüksek riskli; QTc<500 msn olan, UQTS₁ ve UQTS₂' olan erkekler ise düşük riskli olarak değerlendirilmiştir (83).

Hastalarda kliniğin çok değişken olması nedeniyle Schwartz ve arkadaşları tanı için bazı major ve minör kriterler önermiş, çocuklarda bu kriterler modifiye edilmiştir (**Tablo 2.5**) (80).QT aralığı ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini yansıtmakta olup kalp hızı ile ters orantılı olarak değişmektedir (84). Kalbin hızlanması QT aralığının kısalmasına neden olurken, bradikardi QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızının mutlaka hesaplanması önerilmektedir. Düzeltilmiş QT mesafesi (corrected QT/ QTc) kalp hızı dikkate alınarak hesaplanmış bir değerdir ve en sık olarak 1918 yılında tanımlanan Bazett formülü ile hesaplanır.

Düzeltilmiş QT (QTc): Bazett formülü: $QT (QTc) / \sqrt{RR}$

Tablo2.5 Uzun QT sendromu klinik skorlanması (80,84).

EKG Bulguları ⁵	Puanlar	
A. QTc*	>0.48 sn	3
	0.46-0.47 sn	2
	0.45sn (erkek)	1
	B. Torsade de pointes (TdP) **	2
	C. T dalgasında değişiklikler	1
	D. Çentikli T dalgası (3 derivasyonda)	1
E. Yaşa göre düşük kalp hızı ^a	0.5	
Klinik Hikaye	A. senkop	
	Stres ile**	2
	Stressiz	1
B. Konjenital sağırılık	0.5	
Aile hikayesi [~]	A. Ailede tanımlanmış UQTS***	1
	B. Ailede 30 yaş altında ani kardiyak ölüm hikayesi	0.5
⁵ Bu EKG değişikliklerine neden olacak ilaç kullanımı veya ek hastalık olmamalı. * Bazzet formülü ile hesaplanan QT **TdP ve stres sırasında senkop varsa sadece birisi alınır. ***Schwartz skorlamasına veya genetik tanıya göre [~] Aynı aile üyesi hem A ve hem de B'de sayılmaz ^a İstirahat kalp hızı yaşa göre 2 persantilin altında, 3 yaşa kadar değerlendirilir (85). Toplam puan <1: Düşük olasılıklı; 2-3: orta olasılıklı; >4: yüksek olasılıklı UQTS. Kesin tanı:Genetik çalışma		

UQTS₁ ve UQTS₂'nin tedavisi antiadrenerjik tedavidir. Fakat UQTS₃ hastaları vagal uyarılara ve istirahatte duyarlıdırlar. Bu tipin tedavisi de diğerlerinden farklıdır. (76,77). Genel olarak UQTS tedavisinde öncelikle ailenin detaylı bilgilendirilmesi ve edinsel UQTS'na neden olan ilaçların listesinin verilmesi gerekir. Beta blokerler, ICD (implantable cardioverter defibrillator), sol servikotorasik sempatik denervasyon tedavileri basamak halinde uygulanır.

2.5.2.4 Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi/Kardiyomiyopatisi (ARVD)

Hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerle karakterize bir kalp kası hastalığı olup yaklaşık olarak 1/2500-1/5000 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (86). Gençlerde ve atletlerde ani ölümün en sık nedenlerinden birisi olup sağ ventriküler miyokardın fibröz-yağlı değişimi sonucunda o bölgede anevrizmatik genişlemesiyle karakterizedir (86). Klinik tablo asemptomatik subklinik fazdan, ventriküler fibrillasyon ile başlayan sağ ventrikül orjinli taşikardinin neden olduğu çarpıntı, senkop, ciddi sağ ventriküler veya biventriküler pompa yetersizliğine kadar değişkenlik göstermektedir (86,87).

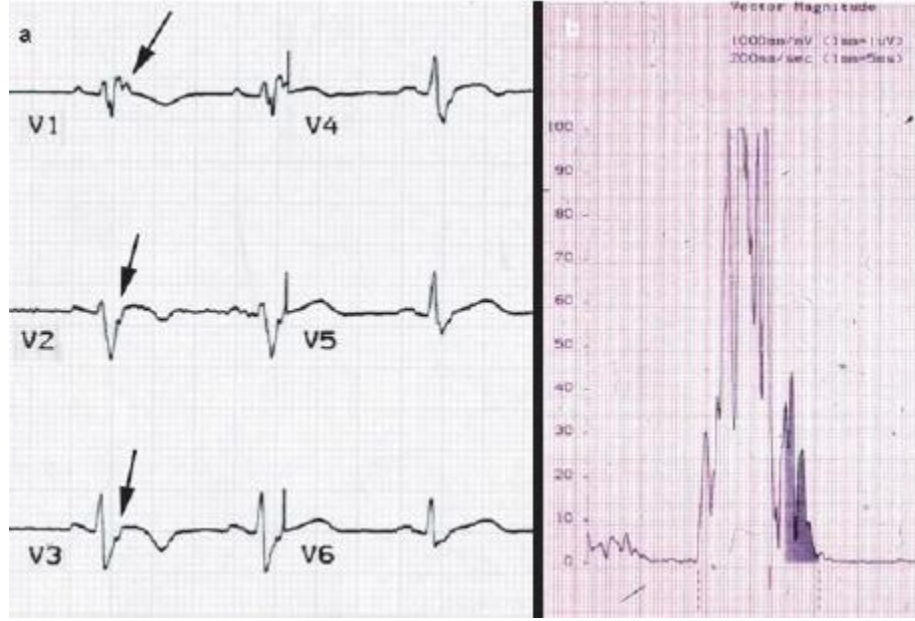
ARVD tanısı, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Miyokard ve Perikard Hastalıkları Çalışma Grubu ve Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu'nun Kardiyomyopatis Bilimsel Konseyi tarafından hazırlanan kılavuz (Task Force) kriterlerine göre konmaktadır. Bu kriterler **Tablo 2.6**'de gösterilmiştir (88). ARVD tanısı farklı gruplardan iki majör veya bir majör ve iki minör veya sadece dört minör kriter ile konulur.

ARVD hastalarının %90'a varan bir çoğunluğunda EKG bozuklukları bildirilmektedir. EKG'deki tipik bulguları yaygın prekordiyal T-dalgası negatiflikleri (V2'den sonra), V1'de bir epsilon dalgası ve V1-V3 derivasyonlarda genişlemiş ve lokalize bir QRS kompleksidir (parietal blok) (**Şekil 2.10**). V1-V3 derivasyonlarda T-dalgası negatifliği, ARVD'nin iyi bilinen bir EKG bulgusudur ve sağ dal bloku yokluğunda minör bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (89). Özellikle 12 yaşından küçük çocuklarda gözlenen normal bir varyant olan juvenil T-dalgası negatifliği 19- 45 yaş aralığındaki sağlıklı kişilerin %1-3'ünde, ARVD/C vakalarının ise %87'sinde bildirilmektedir (89).

Tablo 2.6Aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiopatisi tanı kriterleri(88).

	Majör	Minör
Yapısal veya işlevsel anomaliler	1. Hafif sol ventrikül tutulumu olan/olmayan şiddetli RV dilatasyon ve RVEF’da azalma 2. Lokalize sağ ventrikül anevrizması (diyastolik şişkinlik görülen akinetik veya diskinetik alanlar) 3. Sağ ventrikülün şiddetli segmental dilatasyonu	1. Normal sol ventrikül ve hafif global sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya EF azalması 2. Sağ ventrikülün hafif segmental dilatasyonu 3. Bölgesel sağ ventrikül hipokinezi
Dokunun özelliği	Sağ ventrikülün yağ ile infiltrasyonu ve canlı kardiyomiyosit hatları	
Elektrokardiyogramda repolarizasyon bozuklukları		Sağ prekordeyal derivasyonlarda negatif T dalgaları (V2-V3): 12 yaş üstü, ve sağ dal bloku yokluğunda
Elektrokardiyogramda depolarizasyon/iletim bozuklukları	1. V1, V2 veya V3’de lokalize QRS kompleksi süresinde uzama, süre > 110 ms, 2. V1, V2 veya V3’de epsilon dalgası	Sinyal ortalamalı EKG’de geç potansiyeller
Aritmiler		1. EKG, Holter veya egzersiz stres testinde sol dal blokuna bağlı ventrikül taşikardisi (uzun süren veya sürmeyen) 2. Sık prematüre ventrikül kontraksiyonları (Holter’de > 1000/24 saat)
Aile anamnezi	Biyopsi veya otopsi ile konfirme edilmiş ARVD hikayesi	1. Aile hikayesinde şüpheli ARVD’ye bağlı erken ani ölüm (< 35 yas) 2. Aile hikayesi mevcut kriterlere dayanarak konan klinik tanı

ARVD’nin diğer bir tipik EKG bulgusu ise QRS kompleksinin sonunda ve ST segmentinin başlangıcında bir kalp hastalığı olmayan ancak sol dal bloku morfolojisine uygun ventrikül aritmileri olan 19-45 yaş aralığındaki kişilerde V1’den sonra T-dalgası negatifliği görülen, düşük amplitüdlü uyarı sonrası elektrik potansiyelleri olan *epsilon dalgalarıdır*. ARVD hastalarının %33’ünde epsilon dalgaları, ARVD için majör tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (90).



Şekil 2.10 Sağ göğüs derivasyonlarında epsilon dalgası ve holterde SOEKG’de pozitif geç potansiyeller (86).

ARVD nedeni ile sağ ventrikülde elektriksel iletimin yavaşlaması, vakaların %64’ünde sağ prekordiyal derivasyonlarda QRS kompleksinde lokalize genişlemeye yol açabilir (≥ 110 ms). V1’den V3’e uzamış S-dalgası (≥ 55 ms) en sık gözlenen EKG bulgusu olup vakaların %95’inde görülmektedir (90).

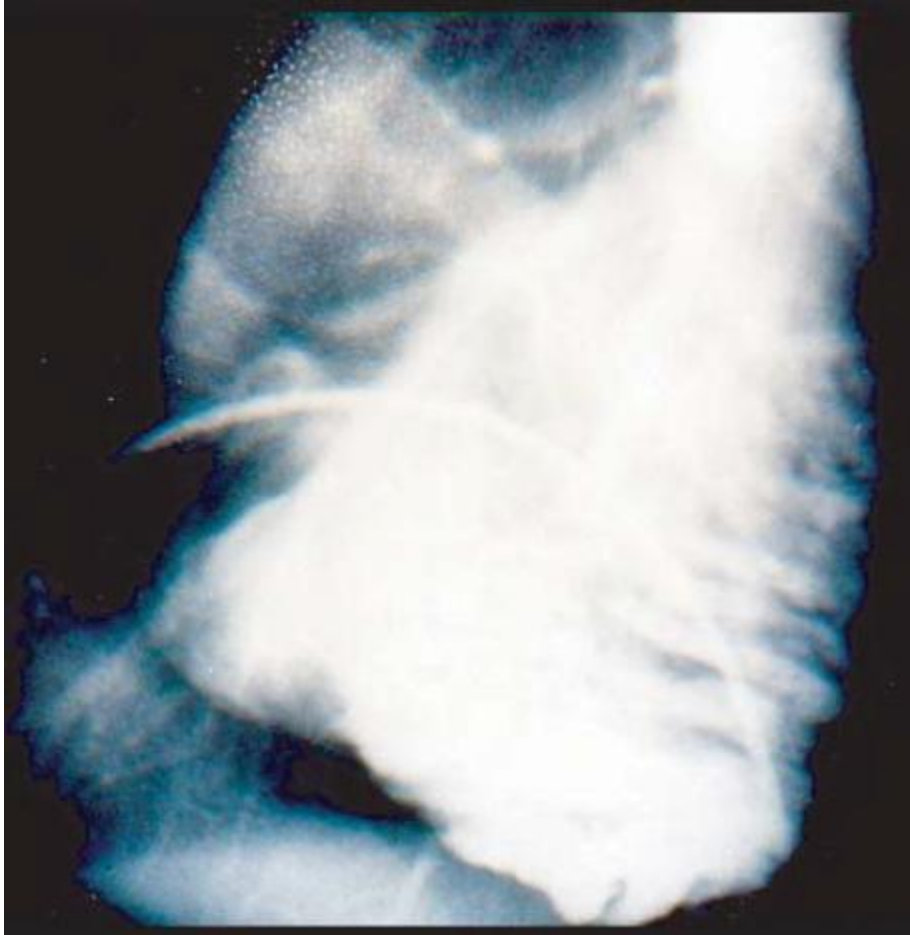
Morfolojik değişikliklerin neden olduğu kalbin geneli ve/veya bir bölgesini tutan fonksiyon bozukluğu ekokardiyografi, anjiyografi, manyetik rezonans inceleme (MRI) veya radyonüklid sintigrafi ile saptanabilmektedir. **Majör kriterler**; sol ventrikülün tutulmadığı veya hafif tutulması ile birlikte RV’de ağır dilatasyon ve sistolik fonksiyon bozukluğu; lokalize RV anevrizmaları (diyastolik fitiklaşma ile birlikte hareketsiz veya hareketleri bozuk alanların varlığı); ve ağır segmental dilatasyonun olduğu sağ ventrikülü içermektedir. **Minör kriterler** ise normal sol ventrikül ile birlikte hafif genel RV dilatasyonu ve/veya ejeksiyon fraksiyonu azalması, RV’de hafif lokal dilatasyon, RV serbest duvar ve bölgesel hareket bozukluklarını içermektedir (86).

Ekokardiyografi noninvaziv ve yaygın olarak kullanılan ve şüpheli ARVD hastaları ve yakınlarının değerlendirilmesini sağlayan faydalı bir ilk basamak tetkik olarak kabul edilmektedir (86). Tipik ekokardiyografik özelliklerin varlığında hem fonksiyonel hem de yapısal anormallikler saptanabileceği ve kontrast anjiyografi ile MRI’ye gerek kalmayacağı ifade edilmektedir (86). RV anjiyografisi ARVD tanısı için

altın standart (**Şekil 2.11**) olarak bildirilmektedir (91). İfundibuler, apikal ve subtrikupid bölgede lokalize hareketsiz/hareketleri bozuk fitiklaşmaların anjiyografik kanıtları yüksek tanı spesifitesine (>% 90) sahip olduğu bildirilmektedir (91).

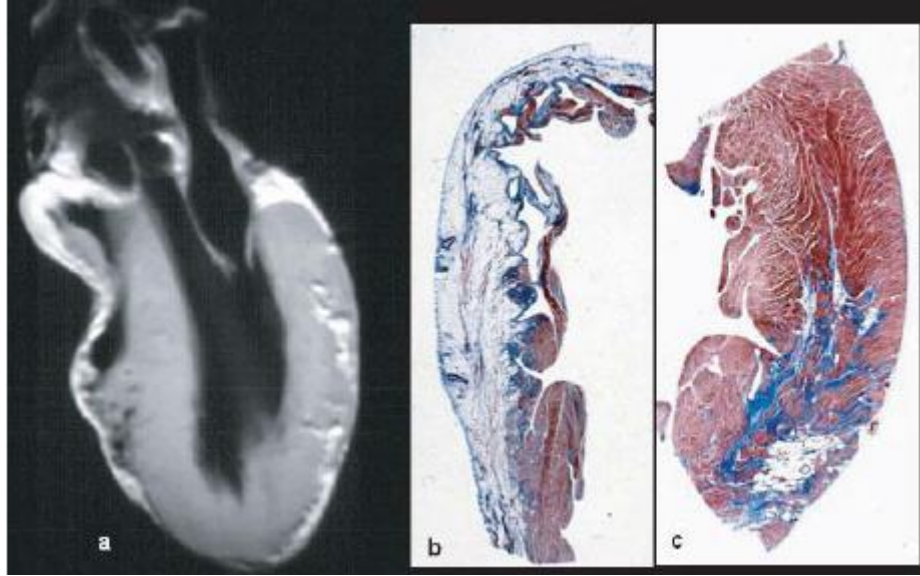
MRI hastalıklı bölgeyi kas dokusundan ayırmaya yarayan çok iyi noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (**Şekil 2.12**) (86).Son çalışmalar normal kalpte de bir miktar yağlı birikim olduğunu ve hastalıklı görüntülerdeki yağ birikimini değerlendiren kişiler arasında farklı oranlarda sonuç verdiğini gösterilmiştir (92). Sine-MRI'nın RV'ün volümü, hareketsizlikle birlikte duvar hareket bozukluğu ve anevrizma gelişimi ile ilgili tahmini bir değer verebileceği ifade edilmektedir (92).

Radyonüklid anjiyografi de RV yaygın disfonksiyonunu ve bölgesel duvar hareket bozukluğunu tespit etmede kullanılan hassas ve noninvaziv bir diğer tekniktir. RV anjiyografi ile yaklaşık %90 tanı koyma uyumu vardır (92).



Şekil 2.11ARVD'nin anjiyokardiyografi özellikleri: Trabeküler hipertrofinin oluşturduğu derin yatay çatlaklar ("kazık plakalar" profili) yanı sıra subtrikupid anevrizma ile RV dilatasyonu (91).

Mevcut tanı kriterleri kullanıldığında indeks hastaların %28'inde ailesel hastalık saptanmaktadır. Akrabalarının bir diğer %11'lik kısmında ise otozomal dominant hastalık bağlamında erken veya hafif kalp hastalık göstergesi olan minör kalp anomalileri tespit edilmektedir. Aile üyelerinde hastalığının erken tespiti için ARVD tanı kriterlerinde değişiklik yapılmış ve bu **Tablo 2.7**'de gösterilmiştir (93).

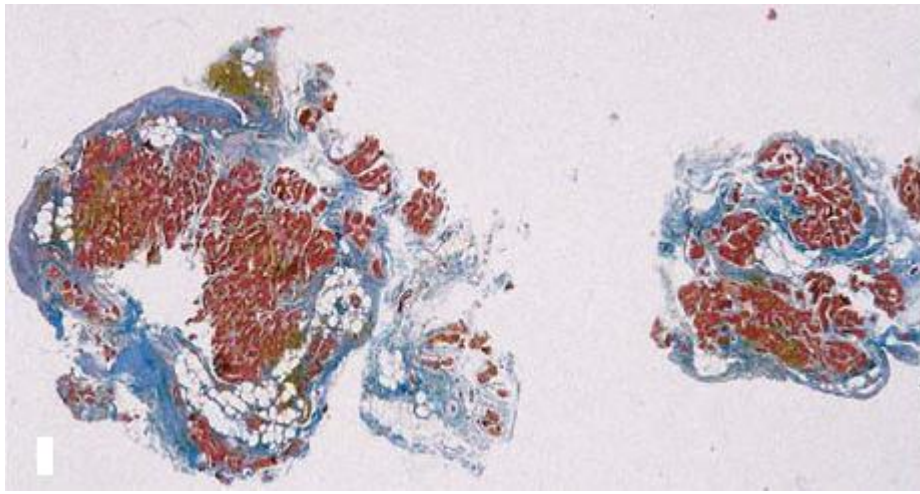


Şekil 2.12ARVD'li hastanın MRI özellikleri. a)Uzun aksta MRI'de biventriküler tutulum, b) Patolojik değerlendirmede sağ ventrikül serbest duvarında tüm duvar boyunca fibrö-yağlı değişim, c) patolojik örnekte sol ventrikül epikard altında noktasal yağlı infiltrasyon (86).

Tablo 2.7 Ailevi ARVD'nin tanı kriterlerinde önerilen değişiklikler (93).

1.EKG	Sağ göğüs derivasyonlarında (V2 ve V3) T dalga negatifliği
2.SOEKG	Sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyeller
3.Aritmi	-Holter EKG veya egzersiz testinde sol dal bloğu (LBBB) tipli VT -24 saatte 200'ün üzerinde ekstrasistol olması*
4.Sağ ventrikülün yapısal veya fonksiyonel anomalileri	-Hafif global RV dilatasyonu ve/veya EF azalması, normal sol ventrikül ile birlikte -RV'ün hafif segmental dilatasyonu -Bölgesel RV hareket azlığı
*önceki kriterlerde >1000/24 saat ekstrasistol idi.	

ARVD'nin en çarpıcı patolojik özelliği, sağ ventriküldeki kalp kasının kalp duvarının orta ve dış tabakalarının yaygın veya segmental, çok daha az bir oranda da sol ventrikül kalp kasının yağlı doku ve fibrozis ile yer değiştirmesidir (Şekil 2.13) (86). Vakaların yaklaşık üçte ikisinde, miyosit ölümü ve yangısal elemanlarla dolu yama tarzında akut miyokardit alanları görülmektedir. Sağ ventriküldeki bu değişiklikler; apoptozis ya da programlanmış hücre ölümü, yangısal kalp hastalığı ve miyokard distrofisine bağlanmaktadır. Bu mekanizmaların genetik olarak belirlenmiş, hücrelerarası adezyon (*dezmozom*) proteinleri ve hücreler arasındaki bağlantı kavşakları ile ilgili genetik bozukluklardan kaynaklanabileceği sanılmaktadır (94).



Şekil 2.13 Sağ ventrikül miyokardında fibröz-yağlı değişiklikler (86).

Hastalığın etyolojisinde ilk önce 14q23 kromozom bölgesindeki mutasyonlarsorumlu tutulmuştur (95). Ancak bugüne kadar, ARVD'de 10 farklı genetik varyantı gösterilmiştir. ARVD'de dokuz genomik bölge ve *plakoglobin* (JUP), *desmoplakin* (DSP), kalp *ryanodinreseptörü* (*RYR2*) ve *plakofilin- 2* (*PKP2*) genlerinde mutasyon tanımlanmıştır. Yeni tanımlanan PKP2, kardiyak dezmozomların esansiyel bir *armadillo*-tekrar proteinidir. PKP2 mutasyonları ARVD vakalarının %25'inde görülmesine karşın diğer mutasyonlar nadir olarak bildirilmiştir (96,97). PKP2 mutasyonları ile dezmozom işlevlerinin bozulduğu, mekanik stres altında kardiyomyositlerin öldüğü ve bunların yerini fibröz ve yağlı bir dokunun aldığı ileri sürülmektedir. Bu bulgu ile hastalığın atletler arasında daha fazla görülmesi, egzersiz sırasında ventriküler taşiaritmi ve ani ölümlerin sık olması ile özellikle sağ ventrikülün etkilenmesini açıklayabilmektedir.

ARVD'nin resesif formu olan *Naxos hastalığı* kalp kası tutulumu, palmoplantar hiperkeratoz ve yün yumağı tarzındaki saç ile karakterize bir kardiyokutanöz sendrom olarak bilinmektedir (98,99).

ARVD hastalarında ani ölüm risk faktörleri arasında ağır hastalık, senkop hikayesi ve ailede ani ölüm hikayesi sayılmaktadır (94,100,101,102).

2.5.2.5 Brugada Sendromu

Yapısal olarak normal kalplerde EKG'de sağ prekordiyal derivasyonlarda J noktası ve ST segment yüksekliği, T dalga negatifliği ile karakterize ani ölüm riskinin yüksek olduğu, kalp kasındaki sodyum kanalını kodlayan SCN5A genindeki mutasyonla seyreden bir klinik sendromdur. Bütün ani ölümlerin %4-12'sinden, yapısal olarak normal olan kalplerdeki ani ölümlerin ise yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (103). Güneydoğu Asya toplumlarında sık görülmekte ve hastalar genellikle ventriküler aritmilerle kaybedilmektedirler (104). Ayrıca SCN5A mutasyonunun UQTS₃'de olduğu, ancak bu bozukluğun sodyum geçişini azaltma yönünde etki ettiği bilinmektedir.

Sendrom tipik olarak erişkin yaşta ortaya çıkar ve ortalama ani ölüm yaşı 41±15 yaşdır (105). Tanımlanmış en küçük hasta 2 günlük, en yaşlı hasta ise 84 yaşında olup hastalık prevalansının 5/10.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Sendromun tipik EKG bulguları dinamik olduğundan hastalığın genel popülasyondaki gerçek sıklığını saptamanın oldukça güç olduğu vurgulanmaktadır (105). Yapılan bir çalışmada yaşları 16'nın altında olan 30 tane Brugada sendromlu hastanın sadece 11 tanesinde (%37) aritmi ile ilişkili belirtiler (1 kardiyak arrest, 10 senkop) saptanmıştır. Hastaların çoğunluğu (%60) asemptomatik olup bunlar, Brugada tipi EKG aile taraması sırasında saptanmıştır(106,107).

Diğer taraftan Brugada sendromu olan çocukların cinsiyet dağılımı tipik yetişkin hasta dağılımından farklıdır. Semptomatik erişkin hastaların %90 dan fazlası erkek iken semptomatik veya asemptomatik çocuk hastalarda erkek üstünlüğü saptanmamıştır (106). Otozomal dominant geçen, defektif genin erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta olması beklenirken neden taşıyıcıların, aritmi geliştirenlerinin çoğunun erişkin (ortalama yaş 34-53 yıl) ve %90'ının erkek olduğu sorusunun cevabı yoktur. Ergenlik dönemindeki hormonal değişikliklerin Brugada sendromunda zaten var olan iyon akımındaki dengesizliği daha da arttırdığı hipotezi savunulmaktadır (106,108). Avrupada 3

merkezde 15 yıl yürütülen bir çalışmada 30 Brugada sendromlu çocuğa karşılık 1500'ün üzerinde erişkin hasta saptanmıştır. Bu da semptomatik Brugada sendromunun çocuklarda nadir olduğu tezini desteklemektedir (109).

Tanı için detaylı bir aile hikayesi ile beraber açıklanamayan senkop veya presenkopla beraber çarpıntı varlığı uyarıcıdır. Vakaların %50'sinde ailesel olduğu için EKG'de prekordiyal derivasyonlarda klasik RSR¹ paterni ve ST segment yükselmesi tanı koydurucu olabilir(**Şekil 2.14**). Ancak vakaların %50'si gizli olduğu için dinlenme sırasındaki EKG kaydının tanı koydurucu olamayabileceği ifade edilmektedir. Klasik Brugada sendromunun en tipik özellikleri:

- 1-Aile hikayesinde ani ölüm
- 2-Polimorfik ventriküler taşikardi
- 3-Tipik sağ ventrikül ileti gecikmesi ve V1-V3'te ST segment yükselmesi
- 4-Kardiyak kataterizasyon, ekokardiyografi, manyetik rezonans inceleme veya miyokard biyopsisi ile yapısal kalp hastalığının belirlenememiş olması
- 5-Sınıf Ia ve Ic ilaçlarla ST segment yükselmesinin artması
- 6-Kromozom 6 üzerinde bulunan SCN5A'da mutasyona bağlı genetik defektlerin saptanmasıdır (110).

Brugada sendromunun tanısı için önerilen bir majör ve bir minör kriter varlığı yeterli görülmektedir (**Tablo 2.8**) (111).

Tablo 2.8 Brugada sendromu için tanı kriterleri (111)

Majör kriterler

- 1.Yapısal kalp hastalığı olmayıp, Brugada sendromuyla uyumlu EKG bulgularına sahip olmak
- 2.Sodyum kanal blokerlerinin uygulanmasından sonra Brugada sendromuyla uyumlu EKG bulgularının ortaya çıkması

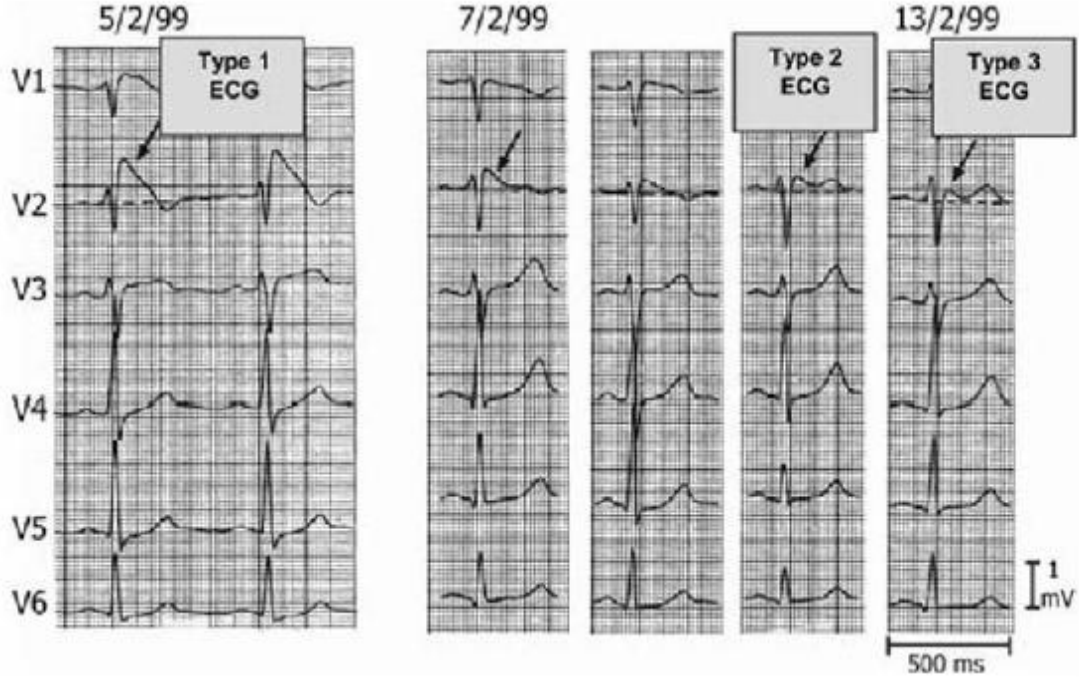
Minör kriterler

- 1.Ailede ani ölüm hikayesi,
- 2.Sebebi açıklanamayan senkop,
- 3.Dokumente edilmiş ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrillasyon atakları,
- 4.Programlanmış elektrikli uyarıyla ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrillasyon atakları,
- 5.İyon kanallarının genetik mutasyonu

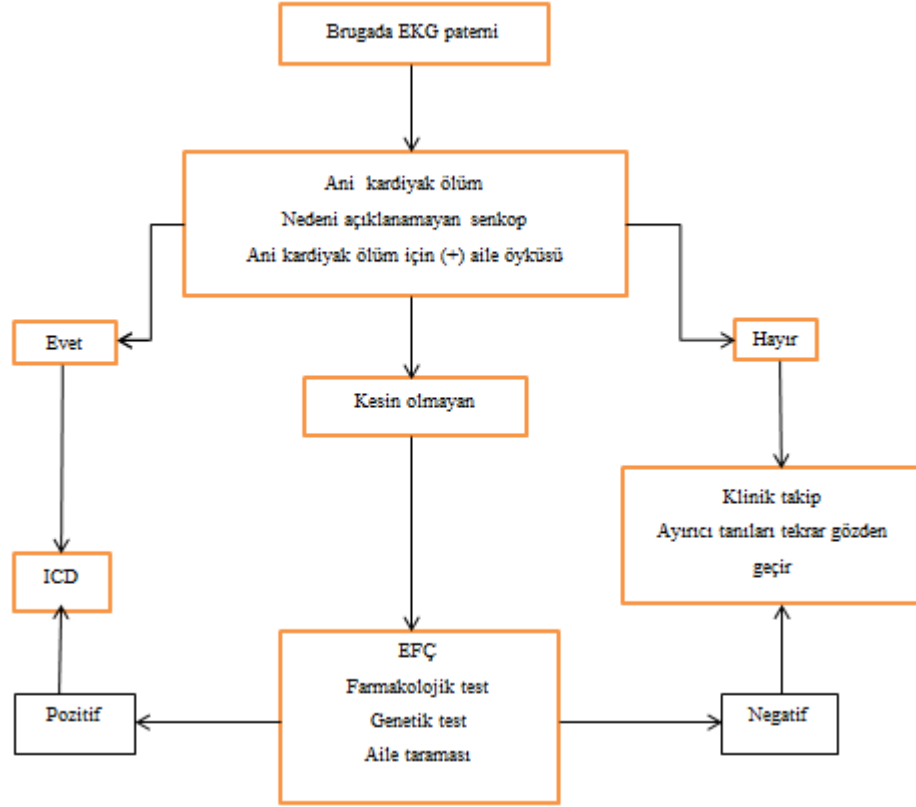
Brugada sendromunda izlenen EKG değişiklikleri dinamiktir ve gün içinde değişebilmektedir. Bu nedenle farklı zamanlarda çekilmiş olan EKG'lerde tipik bulguları yakalamak mümkündür. Ayrıca EKG değişikliklerinin belirgin olmadığı

durumlarda sodyum kanal blokerleri (flekainid, ajmalin, prokainamid, disopiramid, propafenon, pilsicainid vs), ateşli klinik durumlar, alfa adrenerjik agonistler, beta adrenerjik blokerler, trisiklik antidepresanlar, I. jenerasyon antihistaminikler ve kokain toksisitesi maskelenmiş olan EKG değişikliklerini aşıkarlaştırabildiği bildirilmektedir (112).

Brugada sendromlu hastaya yaklaşım **şekil 2.15'**de gösterilmiştir (110).



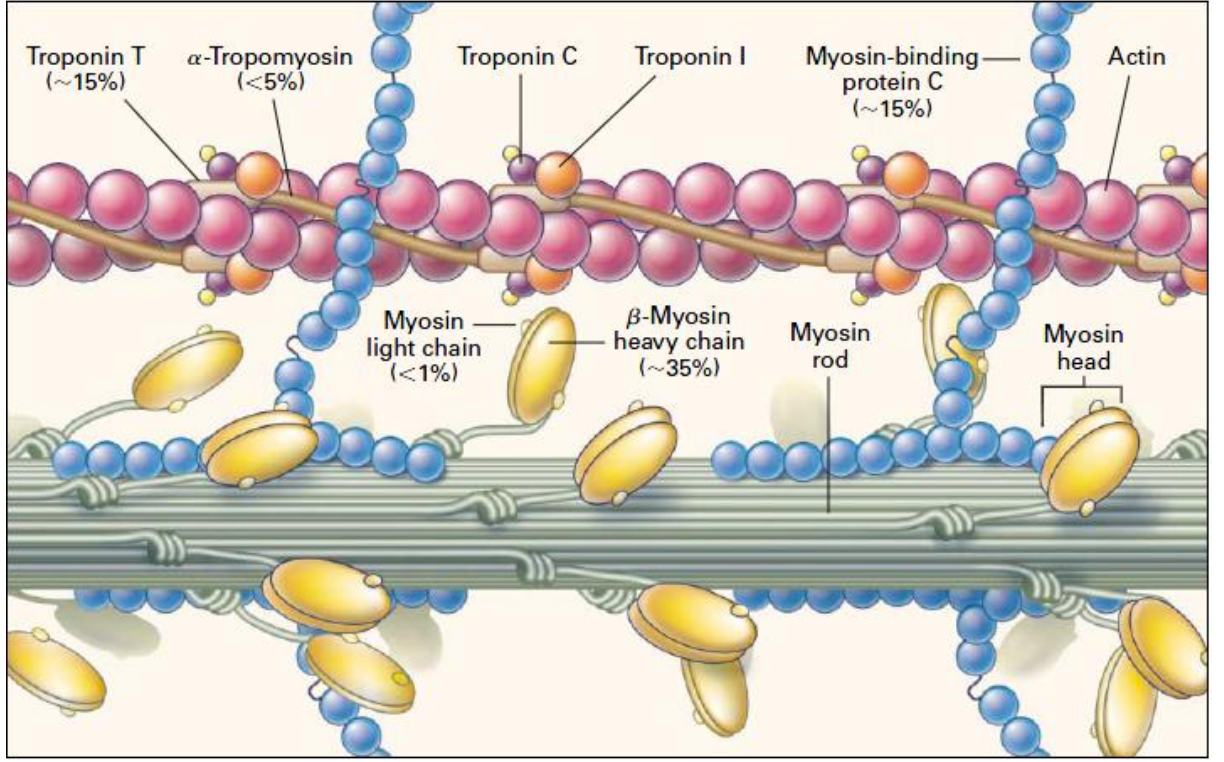
Şekil 2.14Brugada sendromunda EKG bulguları (113).



Şekil 2.15 Brugada sendromlu hastaların tanı ve tedavi yaklaşımı (110).

2.5.2.6 Hipertrofik Kardiyomiopati

HCMP klinik olarak heterojen ama nispeten sık görülen otozomal dominant bir genetik kalp hastalığıdır (ekokardiyografi ile tanınan hastalık fenotipi için genel nüfusun 1:500'ü sıklıkta). Kardiyak sarkomerin kontraktıl proteinlerini (Şekil 2.16) (114) kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Gösterilen en sık mutasyonlar; beta-miyozin ağır zincir (ilk saptanan) ve miyozin bağlayıcı protein-C, troponin T ve I, miyozin hafif zincir, α -tropomiyozin, α -aktin, α -miyozin ağır zincir ve kas LİM proteinleri ile ilişkidir. Değişik mutasyonların gösterilmesinin hastalık gelişiminde intragenik heterojeniteyi yansıttığına inanılmaktadır (115).



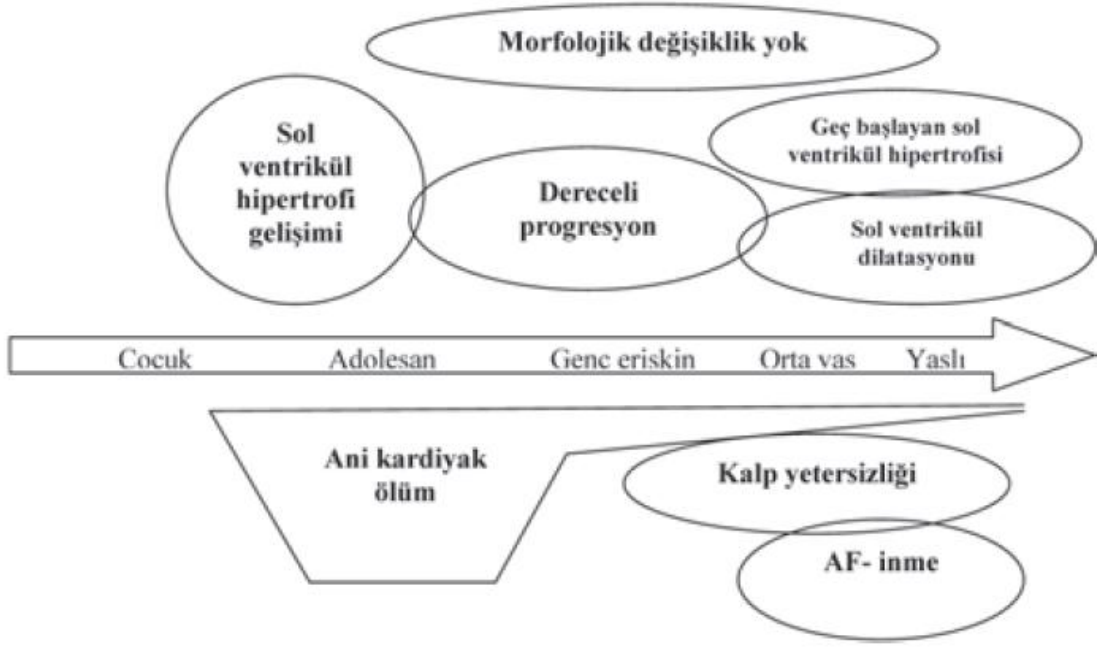
Şekil 2.16 Sarkomerin komponentleri (114).

HCMP 35 yaşından önce ani kardiyak ölüm nedenlerinden en sık nedeni olarak bilinmektedir. Göğüs ağrısı, pulmoner konjesyon belirtileri, dispne, senkop, presenkop ve çarpıntı şikayetleri hastalığın erken görülen bulgularıdır (116).

Pediyatrik popülasyonda diğer en sık HCMP nedenleri heterojen olup kalbin yapısal kapak ve damar anomalileri ile birlikte; metabolik, nöromuskuler hastalıklar ve malformasyon sendromları ile esansiyel hipertansiyondur (117).

Yapılan bir çalışmada yaşları 10-78 arası olan HCMP'li 173 hastanın 50 aylık klinik izleminde %28 oranında senkop saptanmış (118). En sık senkop nedenleri sürekli olmayan ventriküler ve supraventriküler taşikardi olduğu gösterilmiştir. Senkopun egzersiz sırasında veya hemen sonrasında, anormal kan basıncı cevabı, atriyal ve ventriküler aritmiler veya artmış sol ventrikül çıkış yolu obstruksiyonu nedeni ile oluştuğu tespit edilmiştir (119,120).

Şekil 2.17'de hipertrofik kardiyomyopatide yaşam boyu süregelen sol ventrikül remodelingi ve gelişebilecek komplikasyonlar görülmektedir.



Şekil 2.17 Hipertrofik kardiyomyopatide sol ventrikül değişiklikleri ve komplikasyonlar (121).

Hipertrofiye regresyon veya progresyon, geç dönemde hipertrofi gelişimi, sol ventrikül dilatasyonu ve bazen sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma gibi morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler, kalp yetersizliği, inme ve atriyal fibrilasyon gibi diğer bulgular ayrıca senkop gelişimine yatkınlığı arttırmaktadır (121).

Hipertrofik kardiyomyopati'nin tanınabilmesi için aile hikayesinin alınması hastada egzersiz sırasında göğüs ağrısı, dispne, başdönmesi, senkop gibi belirtilerin sorgulanması önerilmektedir (122).

2.5.3 Senkopun Nöropsikiyatrik Nedenleri

Nörolojik bozukluklar otonom sinir sistemindeki çeşitli rahatsızlıklardan, serebrovasküler olaylar (sıklıkla çalma sendromu nedeni olarak) ve senkop haricinde oluşan bilinç kayıpları ile senkop kliniğine neden olabilir ve senkop ayırıcı tanısında yer alırlar (123). Ayrıca migrenli hastalarda senkopun sıklıkla görüldüğü ve bu hasta grubunda senkopun yaşam boyu yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir. Özellikle baziller artere bağlı migren varlığında senkop sıklığının arttığı gösterilmiştir (124,125).

Migren dışında yeni yürümeye başlayan çocukların %5'inde nefes tutma (*breath holding*) görüldüğü bildirilmektedir (126). Aslında bu hastalarda solunum sistemi

normalken genellikle hafif bir travma sonrası veya sinir krizi nedeni ile ağladıktan sonra nefeslerini tutarlar. Nefes tutma ağladıktan kısa süre sonra olan “soluk” ve ağlama süresinin uzamasıyla oluşan “siyanotik” nefes tutma olarak ikiye ayrılır. Net olmamakla birlikte “soluk” nefes tutma ani ve geçici asistoli nedeni ile oluyor gibi görünmektedir. “Siyanotik” nefes tutmanın mekanizması yalancı bayılmada olduğu gibi ağlamanın yaptığı hiperventilasyon ve sessiz ağlamanın yaptığı valsava nedeni ile azalan venöz dönüş, hipotansiyon ve bilinç kaybına bağlıdır. Tipik başlangıç 6 ay ile 2 yaş arasında olup, 3-6 yaşında kendiliğinden sona ermektedir. Korkutucu olsa da nefes tutma nöbetleri ile ani bebek ölümü gibi ciddi sonuçlarla bir ilişki bulunmamıştır (126).

Hiperventilasyon senkopu öncesinde dudakta karıncalanma, parestezi anksiyete ve panik atağın görüldüğü bir senkop türü olarak kabul edilmektedir. Senkop epizodu hipokarbinin tetiklediği serebral vazokonstriksiyona sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tip senkop genellikle adölesan çağda ortaya çıkmasına rağmen nadiren de 10 yaşından önce görülmektedir (127).

Uzun süren senkop atağı konversiyon gibi psikiyatrik nedenlere bağlı da oluşabilmektedir. *Konversiyon reaksiyonu* gençlerde geçici bilinç kaybının nadir bir nedenidir ancak özellikle adölesan çağda ve kızlarda sıktır. Senkopal durum gün içerisinde birden fazla olmasına rağmen genellikle bedensel yaralanmaya neden olmamaktadır. Bilinç kaybının süresi sırtüstü pozisyona rağmen 10-30 dk kadar uzun sürebilmektedir. Hastalarda senkop ilişkili hipotansiyon/hipoperfüzyon bulgusu olmamasına rağmen tanı konulurken çok dikkatli olunması önerilmektedir. Psikiyatrik hastalarda da kalp hastalığı ve organik bir hastalığın birlikte bulunabileceği unutulmaması tavsiye edilmektedir (126,128).

Bu hastalarda HUTT sırasında korunmuş kalp hızı ve kan basıncı ile birlikte yanıtızlık, nörolojik muayene ve olay anında çekilen EEG normal saptanır (129).

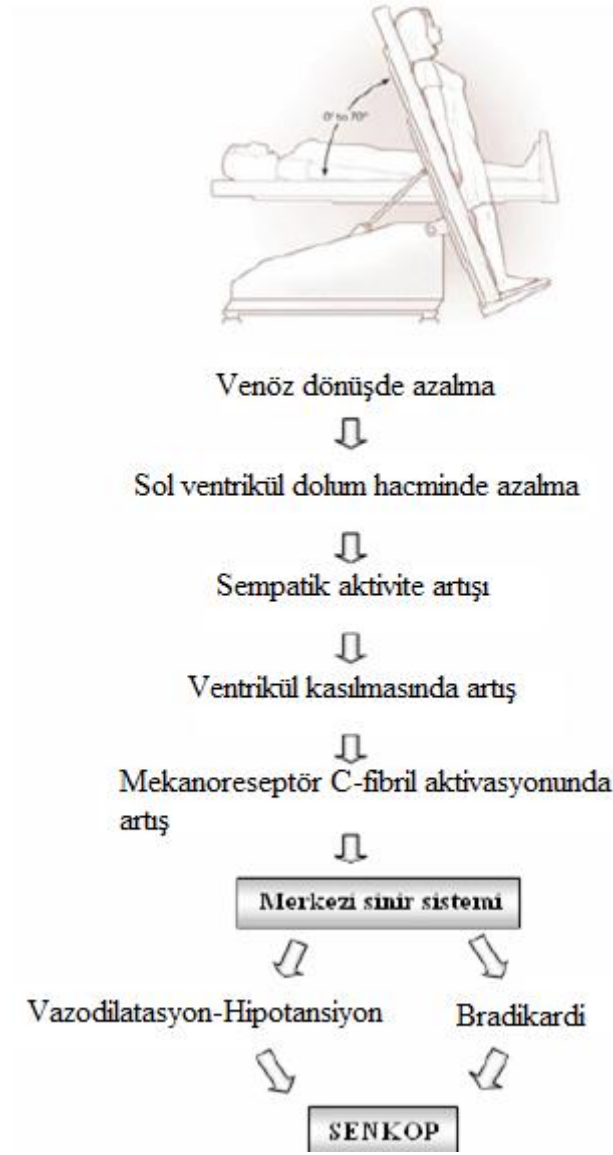
2.6 Tilt Testi

Bazı vakalarda senkoplar tekrar edebilir ve bu hastaların çoğunda kardiyak ve nörolojik değerlendirme normaldir. Açıklanamayan senkop adıyla tanımlanan bu tablonun çocukluk çağında en sık nedeni vazovagal senkoptur (130).

Tekrarlayan ve nedeni açıklanamayan senkoplu çocuk hastaların etyolojik değerlendirmesinde 1990 yılından itibaren HUTT kullanılmaya başlanmıştır (131).

HUTT ile ayakta dururken oluşan ortostatik stresle basınca duyarlı reseptörler uyarılarak kalp hızı artmakta ve vazokonstriksiyon olmakta, daha sonra otonomik disfonksiyona bağlı ani gelişen sempatik tonus kaybıyla hipotansiyon ve bradikardi gelişimini tetiklediği ileri sürülmektedir (**Şekil 2.18**) (71,132).

HUTT'in yapılacağı oda sessiz ve ışığı az olmalıdır. Testin sabah saatlerinde yapılması önerilmiş olmasına rağmen öğleden sonra ve akşam da yapılabilir. Ancak sirkadiyan ritim sonuçları etkileyebilir. Hastanın HUTT'den en az 2 saat önce aç bırakılmış olması önemlidir. Venöz kanülasyon nedeni ile oluşan vazovagal cevap ihtimalini azaltmak için testten önce 20-45 dakika boyunca hasta sırtüstü yatar durumda kalmalıdır (133,134). Kanülasyonun spesifiteyi azalttığı düşüncesi ile bazı protokollerde hasta kanüle edilmeden tilt testi öncesi sadece 5 dakika sırtüstü yatar pozisyonda kalması önerilmiştir. Arteriyel kan basıncı sürekli ölçülmelidir. Bu nedenle atımdan atıma (beat-to-beat) noninvaziv kan basıncı ölçen sistemler kullanılır. İntraarteriyel kanülasyon da bazen kullanılır fakat bu özellikle çocuk ve yaşlılarda HUTT'inspesifitesini değiştirebilir. Yaygın olarak tansiyon aleti ile aralıklı ölçüm yöntemi kullanılmaktadır. Çok arzu edilen bir yöntem olmasa da sürekli kan basıncı ölçüm cihazları klinik pratikte sık olarak kullanılmaktadır. HUTT yapılan masanın istenilen açığa hızlı ve sorunsuz gelmesi, uzun süreli bilinç kaybının getirdiği sonuçlardan kaçınmak için hızlı bir şekilde (<10 saniye) yatar duruma getirilebilmesi gerekmektedir.



Şekil 2.18 Vazovagal senkoplu hastalarda HUTT sırasında oluşan otonomik ve hemodinamik değişiklikler (71).

HUTT masasının ayak uçlarının desteklerle donatılması önerilmektedir. HUTT yaparken deneyimli bir hemşire ve teknisyenin hastanın başında sürekli bulunması gerekmektedir. HUTT için genel öneriler **tablo 2.9**'da verilmiştir (3,13,133).

Tablo 2.9Tilt testi için öneriler (13)

Öneriler	Sınıf*	Düzye^a
Metodoloji <ul style="list-style-type: none">• Venöz kanulasyon yoksa tilt testinden en az 5 dakika önce, kanulasyon varsa en az 20 dakika önce sıtüstü yatılması önerilir.• Tilt masası 60 ila 70 derece açıda olmalıdır.• Minimum 20 dakika ve maksimum 45 dakikalık pasif faz önerilir.• Nitrogliserinin, dik duruşta 300-400 µg dozunda verilmesi önerilir.• İzoproterenolün, ortalama kalp hızının başlangıca göre yaklaşık %20-25 artırılması için, 1µg/dk.'dan 3µg/dk.'ya kadar artan infüzyon dozlarının kullanılması önerilir.	I	C
	I	B
	I	B
	I	B
	I	B
*Öneri sınıfı ^a Kanıt düzeyi		

Vazovagal senkop HUTT'nin asıl yapılış gayesi olmakla birlikte yapılan ilk çalışmalarda HUTT ile başka olumlu sonuçlar da gözlemlenmiştir (**Tablo 2.10**) (135).

Vazovagal senkop tanısında HUTT'nin hem süresini kısaltmak, hem de sensitivitesini arttırmak için provakatif ajanlar köklü bir role sahiptirler. Bu amaçla kullanılan ilaçlar izoproterenol, nitrogliserin, adenozin, edrofonyum ve klomipramin'den ibarettir. Farmakolojik provakasyon yokluğunda HUTT %90 spesifiklik sergiler, farmakolojik provakasyon varlığında spesifite azalır (136,137).

Tablo2.10Tilt testi sırasında oluşan pozitif cevap tipleri (135).

Pozitif cevap tipi	Senkopa eşlik eden hemodinamik özellikler
Nörokardiyojenik	Akut hipotansiyon (bradikardi var veya yok)
Otonomik disfonksiyon	Sistolik ve diastolik kan basıncında progresif ve paralel düşme
Ortostatik postural taşikardi sendromu	Kalp hızı artışı: 1.Kalp hızı artışı testin ilk 10 dakikasında 30'un üzerinde 2.Kalp hızı testin ilk 10 dakikasında >120/dakika 3.İsoproterenol 1µg/dakika infüzyon ile kalp hızı artışı>30/dakika
Serebral	İzole serebral vazokonstriksiyon
Psikojenik	Kalp hızı, kan basıncı,EEG veya serebral kan akımında değişiklik olmaması.

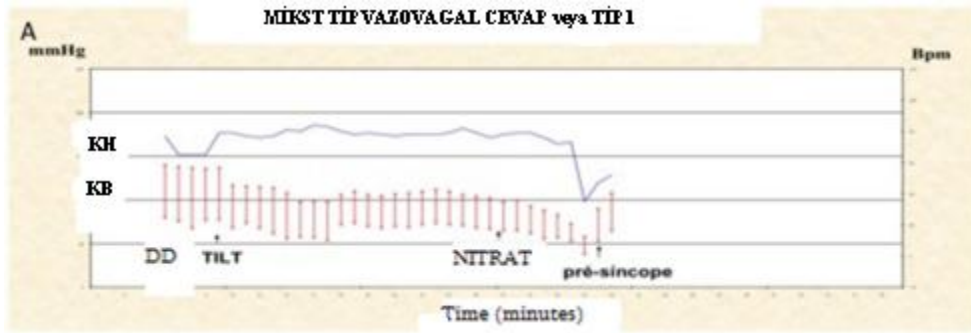
Tilt testi protokolü; hasta venöz kanül takılıp monitörizasyon için elektrodlar bağlandıktan sonra kayışlarla masaya sabitlenir ve 10 dakika sırtüstü yatar vaziyette dinlenip kan basıncı ve kalp hızı değerleri kaydedilir. İşlem sırasında EKG değişiklikleri sürekli izlenir. Kan basıncı otomatik kan basıncı aleti ile noninvaziv olarak her 5 dakikada birölçülüp kaydedilir. Sonra hastanın başı masa ile birlikte 60 dereceye yükseltilir, (**Şekil 2.19**) bu evre 20 dakika sürecek pasif evredir. Pasif evrede senkop gelişmezse çocuğunun dilaltına 400 µg nitrogliserin verilir ve bu şekilde test 15 dakika daha sürdürülür. Hastanın her 5 dakikada bir,septomu ve bradikardi ortaya çıktığında ise daha sık olarak kan basıncı ve kalp hızı değerleri kaydedilir. Test sırasında senkop meydana gelirse hasta yatar pozisyona döndürülür ve test sonlandırılır (138,139,140).



Şekil 2.19 Tilt testi masasındaki bir hastamızın görüntüsü

Vazovagal senkop HUTT pozitif vakalarda 2000 yılında güncellenen uluslararası vazovagal senkop (VASİS) sınıflamasına göre kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerine bakılarak 4 sınıfa ayrılır (141,142).

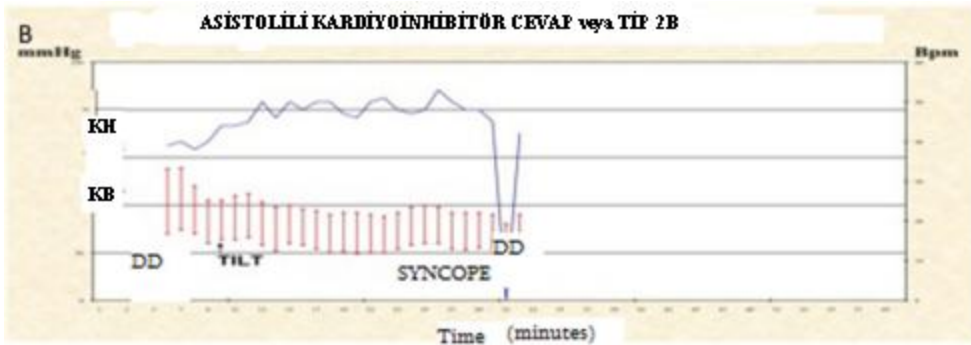
Tip 1 mikst tip:Bradikardi ve hipotansiyon birlikte. Kalp hızı senkop esnasında dakikada 40 atımın altına inmez veya inse bile bu 10 saniyeden kısa sürelidir. Asistoli görülebilir fakat üç saniyeden kısa sürelidir. Kan basıncı kalp hızından daha önce düşer (Şekil 2.20a).



Şekil 2.20a Tilt testine hemodinamik cevap, Mikst tip (Tip 1) vazovagal cevap (142).

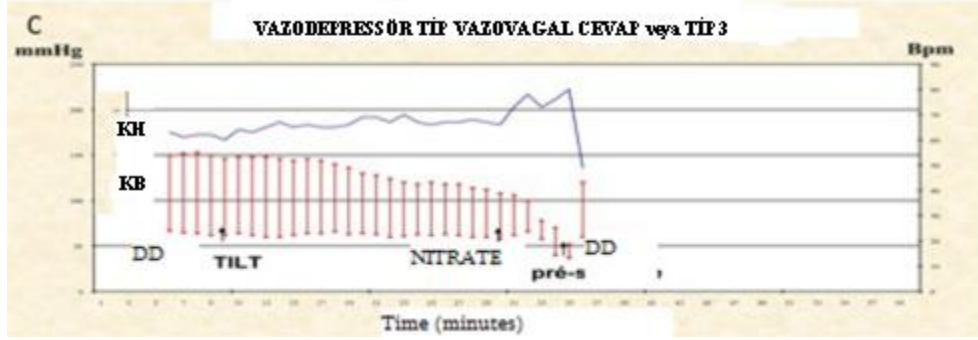
Tip 2A asistolisiz kardiyo inhibitör tip:Senkop esnasında kalp hızı 10 saniyeden daha uzun süreli dakikada 40 atımın altındadır ve üç saniyeden kısa süreli asistoli olabilir. Kan basıncı kalp hızından daha önce düşer.

Tip 2B asistolili kardiyo inhibitör tip:Senkop esnasında kalp hızı 10 saniyeden daha uzun süreli 40/dak.'nın altındadır ve üç saniyeden uzun süreli asistoli gelişebilir. Kan basıncı kalp hızıyla aynı anda veya daha önce düşer (Şekil 2.20b).



Şekil 2.20b Tilt testine hemodinamik cevap, Asistolili kardiyo inhibitör tip (Tip 2B) vazovagal cevap (142).

Tip 3 vazodepresör tip: Kalp hızı senkopun en belirgin olduğu anda bile başlangıç değerinin %10'undan daha fazla düşmez. Ancak kan basıncı düşüşü çok belirgindir (Şekil 2.20c).

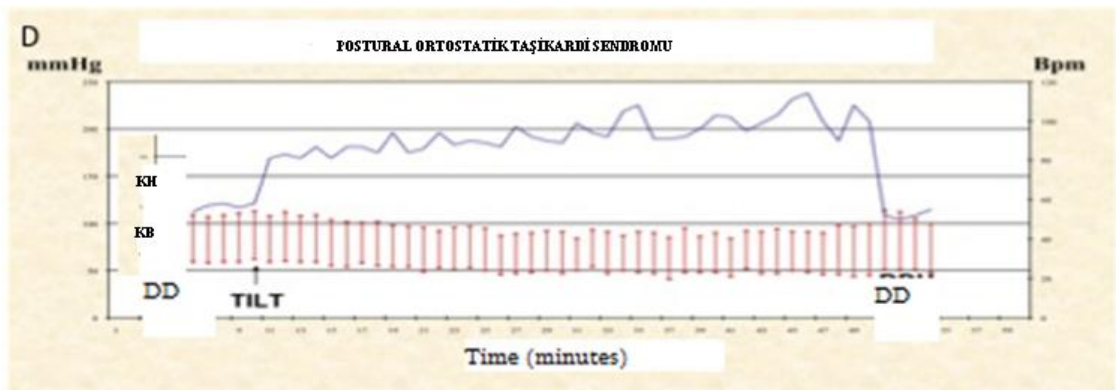


Şekil 2.20c Tilt testine hemodinamik cevap, Vazodepresör tip (Tip 3) vazovagal cevap (142).

Normalin dışı cevaplar;

1.Kronotropik yetersizlik: HUTT sırasında kalp hızında önemli bir değişiklik olmaması (test öncesine göre %10'dan daha az artış).

2.Postural ortostatik taşikardi sendromu: Testin başında ve devamında senkoptan öncesine göre kalp hızındaki artışın abartılı olması olarak tanımlanır (Şekil 2.20d)(142,143).



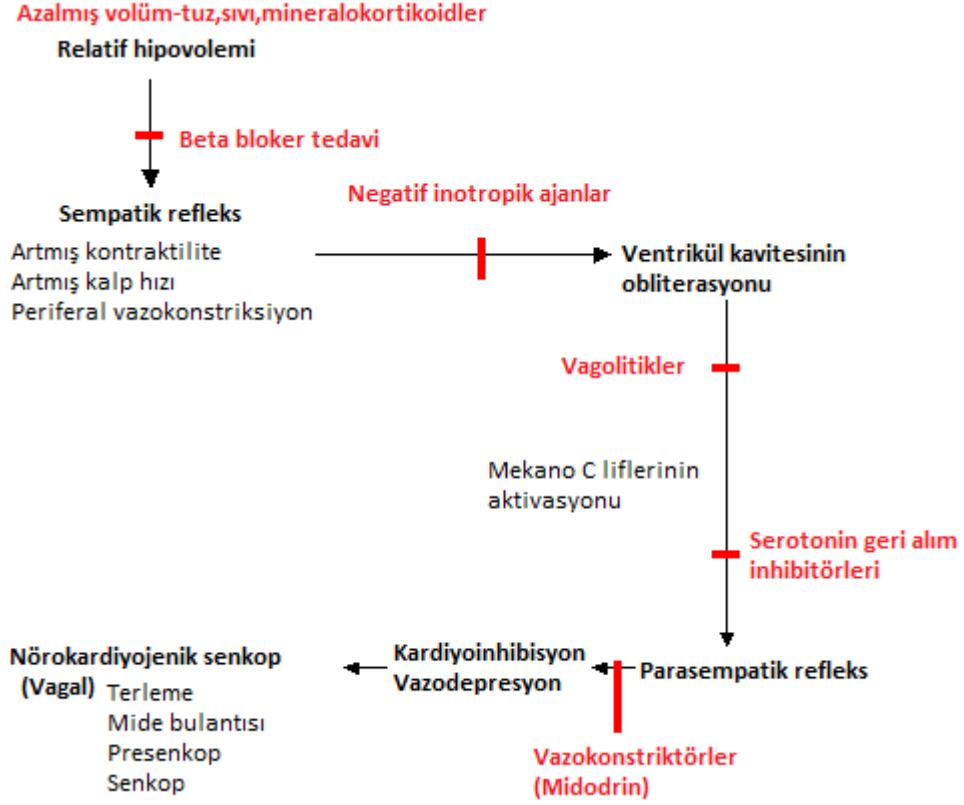
Şekil 2.20d Tilt testine anormal hemodinamik cevap, Postural ortostatik taşikardi sendromu (142).

2.7 Senkopta Tedavi

Nörokardiyojenik senkopta tedavinin amacı önemli oranda morbiditeye, okul devamsızlığına ve psikolojik strese neden olan senkop tekrarlarını önlemektir. Tedavinin dayanak noktası ebeveyn eğitimi ve danışmanlığıdır Hastalığın İyi huylu doğası anlatılmalı, epilepsi ve ani ölüme neden olmayacağı konusunda aile rahatlatılmalıdır. Nörokardiyojenik senkop başlangıcından itibaren hemen hemen 5 yıl içinde çözüme kavuşur.

Belirlenen çevresel faktörlerden kaçınmak olayı düzeltebilir veya pek çok atağı önleyebilir. Uzun süren senkop prodromunu fark eden hastaya muhtemel yaralanmaları önlemek amaçlı bir yere dayanması veya oturması öğretilmelidir. Senkobu kolaylaştıran aşırı sıcak ve terlemede sıvı ve elektrolit desteği faydalı olabilir. Bu geçici önlemler senkop tekrarını önlemede yetersiz kalırsa birçok başka medikal tedavi denenebilir. Beta blokerler, antikolinergikler, serotonin reuptake inhibitörleri, metilksantinler, mineralokortikosteroidler ve östrojenlerle olumlu yanıt alındığı rapor edilmiştir (**Tablo 2.11**) (29,144).

Çalışmaların çoğunda vazovagal senkop tedavisi HUTT sonucuna göre ampirik olarak verilmiştir. Tekrarlayan vasovagal senkoplu HUTT pozitif hastaların çoğunun oral b-adrenerjik blokerlere uygun cevap verdiği ifade edilmektedir. Özellikle isoproterenol ile provakasyon sonrası tilt testi pozitif olan hastaların beta bloker cevabı provakasyonsuz tilt testi pozitif olanlardan daha iyi bulunduğu belirtilmektedir (3,145,146). Astmatik çocuklarda öksürük senkobunun kontrolü bronkokonstrüksiyonun etkin tedavisi ile olmaktadır (17).HUTT sırasında uzun süreli asistoli gelişen çocuklarda kalp pili kullanımı ile ilgili gözlemsel raporlar vardır (147). Pediatrik vazovagal senkopta uygulanan fludrokortizon ve diyetle arttırılmış tuz tedavisinin de plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (148). Senkopta farmakolojik yaklaşımlar özet olarak **şekil 2.21**'de gösterilmiştir (149).



Şekil 2.21 Senkopta farmakolojik tedavi yaklaşımı (149).

2.8 Senkop ve Nöronal Hasarlanma

Normal şartlar altında beyin metabolizması ağırlıklı olarak yeterli oksijen konsantrasyonu ile mümkün olabilen glikoz oksidasyonu ile ilişkilidir. Dakikada 100 gram dokusu başına 50-54 ml kan alan beyin tüm vücut oksijeninin % 25'ini kullandığı ifade edilmektedir(150). Diğer organlarla karşılaştırıldığında total kardiyak debinin % 15-20'sini, diğer bir deyimle dakikada 800 ml kan kullanan beyinin kütesine oranla çok önemli miktarda kanlandığı bilinmektedir (150). Farklı çalışmalarda beyin kan akımının dakikada 100 gram doku başına 16-18 ml'nin altına düşmesinin spontan ve elektriksel uyarılmış potansiyelleri durdurduğu gösterilmiştir (151,152). Beyin kan akımında % 50-60 azalmanın prodromal semptomlara neden olduğu, kan akımının 8-10 saniyeliğine kesilmesinin bilinç kaybına neden olacağı ifade edilmiştir (153,154). Bununla birlikte beyin kan akımının dakikada 100 gram doku başına 10-12 ml'nin altına düşmesinin hücresel membran değişikliği ve infarktüsü neden olabileceği tahmin edilmektedir (155).

Tablo 2.11Nörokardiyojenik senkopta ilaç tedavisi(29).

Beta adrenerjik blokerler	
Atenolol	1-2 mg/kg/gün, iki veya dört dozda
Pindolol	2.5-5 mg po günde iki veya üç dozda
Metoprolol	1-2 mg/kg/gün günde iki veya dört dozda
Propranolol	0.5-4 mg/kg/gün
Antikolinergikler	
Disopiramid	10-15 mg/kg/gün, iki dozda
Alfa adrenerjik agonistler	
Metilfenidat	5-10 mg günde 3 kez
Midodrin	2.5-10 mg po, günde üç dozda
Psödoefedrin	60 mg günde 2 kez
Serotonin reseptör reuptake inhibitörleri	
Fluoksetin	5-20 mg, po, günde dört dozda
Sertralin	25-10 mg, po, günde dört dozda
Mineralokortikoidler	
Fludrokortizon	0.1-0.3 mg/gün
Eritropoietin	
	4000 IU haftada iki kez

Konküzyon terimi; geçici şuur kaybı ile birlikte yaygın paralizi için kullanılmaktadır. Bazı vakalarda saatler veya günler süren bir devreden sonra iyileşmeyi takiben epileptik nöbetlerle birliktelik göstermektedir. Genellikle sekelsiz iyileşmeyle sonlanır ancak hasarlanmaya dair hafıza kaybı korunur. Konküzyonlar minimal morfolojik değişikliklere eşlik edebilir ve bilinç kaybının mekanizması beyinde retiküler aktive sistemin geçici incinmesine bağlanmaktadır (156,157,158).

İskemik serebrovasküler yataktaki hasar “*core*” olarak adlandırılan iskemik saha ve “*iskemikpenumbra*” sahalarından oluşmaktadır. “İskemik penumbra” deyimi genel olarak iskemik fakat hala hayatini sürdüren saha için kullanılmaktadır. “Core” saha ise ciddi iskeminin bulunduğu kan akımının %10-25’in altına düştüğü sahayı ifade etmektedir. Bu sahalarda yetersiz oksijen ve glikozdan dolayı enerji depoları hızla tükenir, nöronlarda ve glial hücrelerde nekroz gözlenir. Penumbradaki hücreler iskemik doku ile normal perfüze olan doku arasında yer alır. Burada kan akımı normalin %20-50’si kadardır. Bu saha vasküler kollateraller tarafından beslendiği için enfarktüs sonrası saatlerce canlı kalabilir. Penumbra alanı, belirli bir terapötik zamanaralığında uygun tedavi yaklaşımları ile kurtarılabilir bir beyin dokusudur. Erken dönemde reperfüzyon gerçekleşmezse, nöronların gereksinimi olan yeterli oksijen ve glukoz sağlanamayacağından bu sahadaki hücreler ölecektir (159).

Vazovagal senkopta sempatik aktivasyon nedeni ile serebral vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Bu paradoksik vazokonstriktif paternin transkranyal doppler ile kan basıncı 60/0 mmHg'e düşene kadar devam ettiği gösterilmiştir (36,160).

Perfüzyondaki bu geçici ve ani bozulma beyin parankimi ile destek dokusunda çeşitli derecelerde etkilenmelere yol açabilmektedir. Bunun sonucunda nöronlar, glial hücreler, endotel, trombosit ve lökositlerden salınan birçok madde ortaya çıkmakta ve bunların bir kısmı lokal olarak bulunurken bir kısmı ise dolaşıma geçerek hasarlanma hakkında fikir vermektedir. Bugüne kadar salınan ve gösterilmiş olan bu hasar göstergeleri **tablo 2.12**'de gösterilmiştir. Bilinen en yaygın hasarlanma göstergelerinden birisi NSE'dir. NSE glikoliz yapabilen doku ve organlarda bulunan enolaz ailesine ait bir enzimdir. Enolaz yaygın olarak bulunan glikolitik enzim 2- fosfo-D- Gliserat hidrolaz'ın bir izomeridir. Enolazlar her biri ayrı birer gen tarafından kodlanan üç alt birim (α, β, γ)'den oluşur. Bu alt birimlerin farklı kombinasyonları ile 5 farklı izoenzim oluşur: $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$, ve $\gamma\gamma$. Enolaz 1 ($\alpha\alpha$) karaciğer, böbrek, dalak ve yağ dokusunda bulunmaktadır. Enolaz 3 ($\beta\beta$) kas dokusuna spesifik iken enolaz 2 ($\gamma\gamma$) santral ve periferik sinir sistemi nöronları ve nöroendokrin hücrelerinde bulunmaktadır. NSE'deki α ve γ subünitleri nöronlara spesifik olarak kabul edilmektedir. NSE BOS ve kanda ölçülmüştür. NSE'nin moleküler ağırlığı 78 kDa ve yarılanma ömrü 48 saat olduğu; serum konsantrasyonunun 2-20 $\mu\text{g/l}$ arası normal, $>30 \mu\text{g/l}$ patolojik, $\geq 115 \mu\text{g/l}$ kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir(161-164). Kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit ve global hipoksik-iskemik ensefalopatide nöron hasarı ile birlikte serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Özellikle akut inmede ilk 48-72 saatte ölçülen serum NSE düzeyi klinik sonuç ile ilişkilidir. Stroke sonrası serum NSE düzeylerindeki artış, kan beyin bariyerinin NSE sızıntısına sebep olacak derecede hasarlandığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Diğer önemli bir gösterge ise S100B diye bilinen kalsiyum bağlayan sitozolik bir dimerik proteindir. Alfa ve beta subünitlerinden oluşmaktadır. S-100; α/α çizgili kas, kalp ve böbrekte, α/β glial hücrelerde, β/β (S-100 β) ise ağırlıklı olarak astroglial ve Schwann hücrelerinde saptanmaktadır. Yarı ömrü yaklaşık olarak 2-6 saat olan bu proteinin atılımı idrar yolları ile olduğu gösterilmiştir. S100B proteinini kodlayan gen kromozom 21q22.3'de lokalizedir ve Down sendromunda aşırı eksprese edilir (165,166). S100B glial hücreler tarafından salınan, kanda yüksek seviyeleri kan-beyin bariyeri disfonksiyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (36).

Serebral oksijen sağlanmasındaki ani bir %20'lik azalmanın veya sistolik kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşmesinin senkopa neden olacağı bildirilmektedir (36,167). Bunların dışında beyne giden kan akımının 6-8 saniyeliğine ani kesilmesinin senkopa neden olduğu gösterilmiştir (167.). Ayrıca son yıllarda yeni etki alanları tanımlanan bir diğer madde ise EPO'dir.EPO'in anemi tedavisi dışında antiinflamatuvar, sitoprotektif özelliklerinden söz edilmektedir. Özellikle KBY'e sekonder anemilerin profilaksisinde kullanılan bu ajanın damar düz kası üzerine direkt vazopressör etkisi olduğu da gösterilmiştir (6). EPO tedavisi sonrası vasküler endoteldeki spesifik reseptörleri aracılığı ile vazokonstrüktif endotelin üretimi gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda EPO'in otonom sinir sisteminin aktivitesini ve anjiyotensine duyarlılığını arttırdığı, renal sodyum reabsorpsiyonu ile intravasküler volümü arttırarak vasküler rezistans değişikliklerine neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca vasküler nitrik oksit sentezini azaltarak da vasküler kontraksiyonu ve böylelikle de kan basıncını yükselttiği saptanmıştır (7-10).

Tablo 2.12 Beyin hasarının biyokimyasal göstergeleri (168).

Kaynak	Göstergeler
Glia	S-100 protein Myelin Bazik protein (MBP) Glial fibriler asidik protein (GFAP)
Nöronlar	Nörona spesifik enolaz (NSE) Adenilat kinaz (AK) Kreatin kinaz beyin formu (CPK-BB) Guanin nükleotid bağlayan protein Laktat dehidrogenaz Glutamat
Enflamatuvar hücreler	İnterlökin-6 (IL-6) Transforming büyüme faktörü- β Adezyon molekülleri(ICAM-1) E-selektin nöral hücre adezyon molekülleri(NCAM)
Metabolik	Laktat Cu-Zn süperoksit dismutaz (CuZn-SOD)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar No: 2013/02-10 Karar Tarihi:12.02.2013) (**Ek-1**). Etik kurul onayından sonra KSU Bilimsel araştırma fonunun desteği ile çalışma başlatıldı (Karar No: 2013/02-10 Karar Tarihi:12.02.2013) (**Ek-3**).

Hasta grubu (G₁); Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Polikliniği'ne 2011-2012 yılları arasında senkop ve presenkop şikayet ve bulguları ile başvuran 8-18 yaş arası hastalardan oluşturuldu. Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar yöntemleri ile senkop nedeni saptanamayan ve bu nedenle HUTT yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Vazovagal senkop dışı senkop nedeni olabilecek hastalığı olanlar (örneğin kardiyak senkop), anemive böbrek hastalığı olanlar çalışmadan çıkarıldı(**Tablo 3.1**). HUTT pozitif olanlar G_{1a}, HUTT negatif olanlar G_{1b} olarak kabul edildi.

Kontrol grubu (G₂); çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran bilinen herhangi bir sağlık,nörolojik ve kardiyak problemi olmayan ve çalışmayı kabul eden ailelerin çocuklarından oluşturuldu. Hastaların benzer yaşta olmasına çalışıldı.

Senkop; ani gelişen, kendiliğinden düzelen bilinç ve tonus kaybı, presenkop ise geçici olarak duruş pozisyonunun bozulduğu, bilinç bozukluğu olmadan baygınlık hissi oluşması olarak kabul edildi (1,15).Vazovagal senkop değerlendirmesi hastalarda klinik hikayeye dayalı, ayırıcı tanıda bulunan kardiyak, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar gibi diğer senkop nedenleri dışlanarak yapıldı. Senkop şikayeti olan hastalarınHUTT yapılmadan önce hikayeleri alınarak fizik muayaneleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı, EKG, telekardiyogram ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirildi. Gerekli vakalarda kan biyokimyası alınarak (kan şekeri, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri) ve elektroensefalogram (EEG) çekildi, senkop sırasında çarpıntı tarif eden hastalar 24 saatlik Holter EKG ile, göğüs ağrısı tarifleyen hastalar efor testi ile değerlendirilerek senkobun vazovagal olmayan nedenleri ekarte edildi.

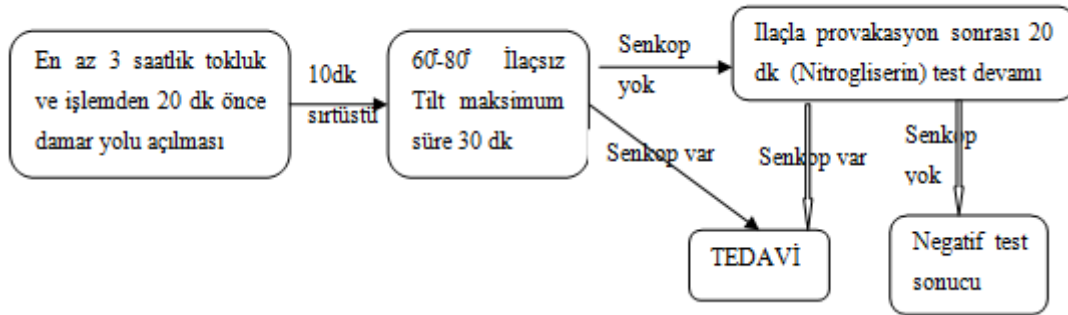
HUTT öncesi bütün vakalarınEKG çekimleri voltaj 10 mm/mV ve hız 25 mm/sn olacak şekilde “Nihon Kohden-cardiofax GEM ECG-6551” tek kanallı EKG cihazı kullanılarak 12 lead olarak yapıldı.

TTE incelemeler iki boyutlu, M-mode, pulsed wave doku Doppler (PWDD) donanımlı Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190

Horten, Norway) aracılığı ile 10 MHz, 7 MHz ve 3 MHz fazlı transduserler kullanılarak yapıldı.

Hastalara ve ailelerine yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ebeveynlerden yazılı onam (**Ek-2**) alındıktan sonra hastalar ve aileleri ile birlikte testi odasına alındı.

Tilt testi protokolü; test öncesi tüm hastaların sol kolundan damar yolu açıldı ve damar yolu açılırken de jelli biyokimya tüpüne 5 ml kan alınıp santrifüj edildi. Daha sonra monitörizasyon için hastalara elektrodlar yerleştirildi ve sağ koluna hastaya uygun tansiyon manşonu bağlanarak, TILT TABLE FIZYOTILT 1000 marka tilt masasına sabitlenerek 10 dakika sırtüstü yatar vaziyette dinlendirildi. Dinlendirme sonrasında ortama ve işleme uyum sağlayan hastaların aileleri dışarı alınarak hasta ile test yapan aynı ortamda tutuldu. Test sırasında tüm canlandırma işlemleri için gerekli malzemeler hazır bulunduruldu. Test işlemi bir öğretim üyesi ve araştırma görevlisi doktor tarafından yapıldı. Kliniğimizde uygulanan HUTT protokolü **şekil 3.1**'de verilmiştir.



Şekil 3.1 Kliniğimizde uygulanan “Head up” tilt masası testi protokolü.

Test başlangıcından itibaren kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri NİHON KOHDEN (cardiolife Defirillator TEC-7731 series, Tokyo, Japan) defibrilatör, NİHON KOHDEN (NİHON KOHDEN Corporation BSM-2301K Bedside Monitor, Tokyo, Japan) otomatik kan basıncı cihazları ile monitorize edildi.

Kan basıncı Nihon Kohden otomatik kan basıncı aleti ile non-invaziv olarak her 5 dakikada bir, hastada semptom ve bradikardi ortaya çıktığında ise daha sık olarak ölçülüp kaydedildi. Test sırasında hastanın başı masa ile birlikte 60 dereceye yükseltildi ve 30 dakika sürecek pasif evrede herhangi bir ilaç verilmeden takip edildi. Pasif evrede senkop gelişmeyen vakaların dilaltına 400 µg nitrogliserin verildi ve bu şekilde test 20

dakika daha sürdürüldü. Tilt testi sırasında senkop veya presenkop bulguları gelişen ve bu sırada hipotansiyon ve/veya bradikardi gelişen hastalarda HUTT pozitif olarak kabul edildi. Kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri ise tek başına pozitiflik olarak kabul edilmedi. Test sırasında senkop ortaya çıktığında hasta hızla yatar pozisyona döndürüldü ve test sonlandırıldı (138,139,140,169). Testin pozitif olduğu dönemin İSDN öncesi veya İSDN verilmesinden sonraki dönemde olup olmadığı kaydedildi. Testin hemen sonrasında vakalardan jelli biyokimya tüpüne kan alındı.

HUTT'nde pozitiflik olan vakalar 2000 yılında güncellenen uluslararası vazovagal senkop (VASİS) sınıflamasına göre kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerine bakılarak 4 sınıfa ayrıldı (141,142);

- 1) *Tip-1 miks tip*
- 2) *Tip-2A asistoliz kardiyoinhibitör tip*
- 3) *Tip-2B asistolili kardiyoinhibitör tip*
- 4) *Tip-3 vazodepresör tip*

HUTT yapılan hastaların dosya kayıtlarından geriye dönük olarak demografik özellikleri kaydedildi. Laboratuvar tetkiklerinden hastaların EKG (hız, PR aralığı, QTc mesafesi), TTE, Holter EKG sonuçları, hemoglobin-hematokrit değerleri kaydedildi. Başvuru şikayetleri, geçirilen senkop sayısı, HUTT öncesi nabız sayısı, arteriyel kan basıncı değerleri, senkobun ortaya çıkma dakikası, senkobun hangi evrede (ilaçlı/ilaçsız) gerçekleştiği, senkobun tipi, senkop sırasındaki nabız ve kan basıncı değerleri kaydedildi. Muhtemel nörolojik etkilenmenin göstergeleri olan NSE ve S100B protein ayrıca senkop etyopatogenezindeki EPO rolünü araştırmak için HUTT'den önce ve sonra 5 ml venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 5000/dk devir hızında 8 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıştırıldı ve 2 ml'lik epandorflarda üzerine numara yazılarak -40 derece Elcold marka derin dondurucuda bekletildi.

Tüm gruplardan TKS değerlendirilmesi için EDTA'lı tüpe 2 ml, NSE, S100B ve EPO için jelli biyokimya tüpüne 5 ml kan alındı. Tam kan sayımı Cell Dyne® 3700 (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) flowsitometri tekniği ile çalışıldı. NSE, S100B ve EPO için alınan serum örnekleri KSÜ Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında aynı anda çalışıldı.

NSE; ELISA (Double-Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçüldü (Diametra, Italy). Sonuçların hesaplanması için otomatik okuyucu (Thermo Scientific, Finlandiya) ve bilgisayar

programı (Skanlt for Multiscan FC 2.5.1) kullanıldı. Değerler ng/ml olarak ölçüldü. Ölçülen değerlerin >12 ng/ml olması patolojik olarak değerlendirildi.

S100B; ELISA (Double-Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçüldü (Diametra, Italy). Sonuçların hesaplanması için otomatik okuyucu (Thermo Scientific, Finlandiya) ve bilgisayar programı (Skanlt for Multiscan FC 2.5.1) kullanıldı. Değerler pg/ml olarak ölçüldü. S100B'nin >75 pg/ml olması patolojik kabul edildi.

EPO; ELISA (Double-Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçüldü (EASTBIOPHARM, İtalya). Sonuçların hesaplanması için otomatik okuyucu (Thermo Scientific, Finlandiya) ve bilgisayar programı (Skanlt for Multiscan FC 2.5.1) kullanıldı. Ölçüm aralığı 2-600 mIU/ml olarak alındı.

İSTATİSTİKİ ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5, SSPS Inc, Chicago, IL, USA). Gruplar arası parametrik verilerin değerlendirilmesinde Student-t testi, non-parametrik testlerin incelenmesinde ise Ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca verilerin korelasyonunda Pearson korelasyon analizi ile HUTT öncesi ile sonrası NSE, S100B, EPO değişkenliklerinin takibinde ise Paired sample testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık için $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Tablo 3.1 Çalışma gruplarını oluşturmada kullanılan hasta seçim kriterleri.

GÖNÜLLÜLERİN ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ	GÖNÜLLÜLERİN ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ
<p>1.Grup-1 (Senkop tarif eden ve HUTT pozitif olanlar)</p> <ul style="list-style-type: none">• Gönüllü olur formunu imzalamış hastalar• HUTT pozitif olanlar• Organik kalp hastalığı ve böbrek hastalığı olmayan hastalar• MSS patolojisi tespit edilmemiş hastalar• İlaç kullanımının tetiklediği senkopu olmayan hastalar• Yakın dönemde kafa travması hikayesi olmayanlar• Bilinen channelopathy hastalığı olmayanlar <p>2.Grup-2 (Senkop tarif eden ve HUTT negatif olan vakalar)</p> <ul style="list-style-type: none">• Gönüllü olur formunu imzalamış hastalar• Senkop tarif eden ancak HUTT negatif olan vakalar• Organik kalp hastalığı böbrek hastalığı saptanmayan hastalar• MSS patolojisi tespit edilmemiş hastalar• İlaç kullanımının tetiklediği senkopu olmayan hastalar• Yakın dönemde kafa travması hikayesi olmayanlar• Bilinen channelopathy hastalığı olmayanlar <p>3. Grup-3. Sağlıklı kontrol grup</p> <ul style="list-style-type: none">• Gönüllü olur formunu imzalamış hastalar• Bilinen hastalığı olmayan ve fizik muayenede patoloji saptanmayan vakalar• Senkop şikayeti olmayanlar• İlaç kullanmayan bireyler	<p>1.Grup-1 (Senkop tarif eden ve HUTT pozitif olanlar)</p> <ul style="list-style-type: none">• Gönüllü olur formunu imzalamamış olanlar• HUTT negatif olanlar• Organik kalp hastalığı veböbrek hastalığı olanlar• MSS patolojisi tespit edilmiş olanlar• İlaç kullanımının tetiklediği senkopu olanlar• Yakın dönemde kafa travması hikayesi olanlar• Bilinen channelopathy hastalığı olanlar• İlaç kullananlar <p>2.Grup-2 (Senkop tarif eden ve HUTT negatif olan vakalar)</p> <ul style="list-style-type: none">• Gönüllü olur formunu imzalamamış olanlar• HUTT pozitif olanlar• Organik kalp hastalığı veböbrek hastalığı olanlar• MSS patolojisi tespit edilmiş olanlar• İlaç kullanımının tetiklediği senkopu olanlar• Yakın dönemde kafa travması hikayesi olanlar• Bilinen channelopathy hastalığı olanlar• İlaç kullananlar <p>3. Grup-3. Sağlıklı kontrol grup</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilinen hastalığı olan ve fizik muayenede patoloji saptanan vakalar• Gönüllü olur formunu imzalamamış olanlar• Yakın dönemde kafa travması hikayesi olanlar• Bilinen channelopathy hastalığı olanlar• İlaç kullananlar

4.BULGULAR

Bu çalışmada HUTT uygulanmış (G₁)138 senkop şikayeti olan vaka ile 40 kontrol vakasının (G₂) bulguları değerlendirildi.

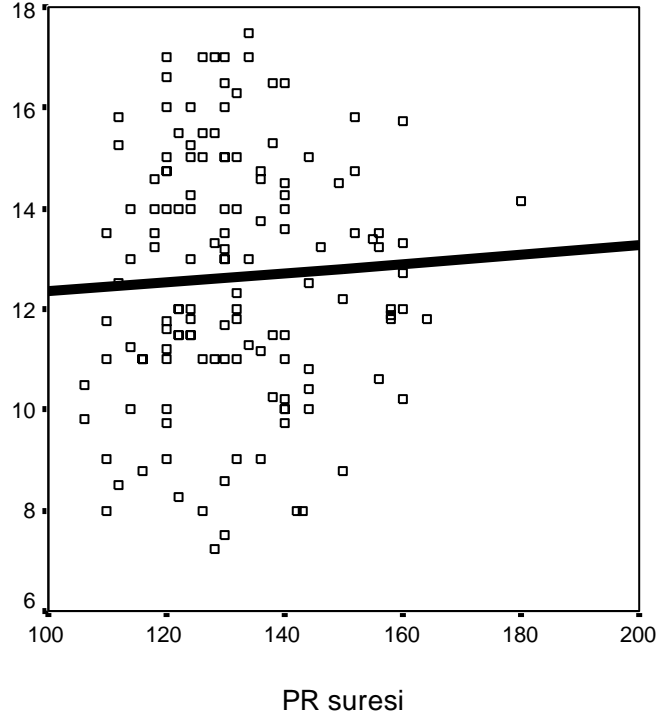
G₁ grubunun 62'si (% 44.9) erkek, 76'sı (% 55.1) kız çocuklarından oluşmaktaydı (p:0.593). Her iki grup arasında vücut ağırlığı (p:0.244) yönünden farklılık yoktu. Ancak kontrol grubu yaşça daha küçük (p:0.003) ve boyları daha kısa (p:0.005) idi. G₁ grubunun başlangıç muayenesindeki sistolik (p:0.046) ve diyastolik (p:0.027) kan basınçları G₂ grubundan daha yüksekti, G₂ grubu ise G₁ grubuna göre daha anemikti (p:0.010). Başvuru sırasında alınan EKG kayıtlarından yapılan değerlendirmede nabız (p:0.117), PR süresi (p:0.590) ve QTc (p:0.324) arasında farklılık yoktu (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1 Vakaların antropometrik özellikleri

	HUTT yapılan vakalar (G₁) (n= 138)	Kontrol grubu vakaları (G₂) (n=40)	P
Kız (n)	76	20	0.593
Erkek (n)	62	20	
Yaş (yıl)	12.64±2.46	11.32±2,46	0.003
Boy (cm)	150.9±13,58	143.75±14.88	0.005
Vücut ağırlığı (kg)	44.72±12.21	41.83±18.18	0.244
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	117.28±15.71	111.83±12.78	0.046
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	67.43±10.56	63.05±10.41	0.027
Başvuru anındaki nabız sayısı (atım/dakika)	90.43±15.43	86.12±14.60	0.117
PR süresi (msn)	131.35±14.26	132.85±18.93	0.590
QTc süresi (msn)	401.37±17.79	398.38±13.10	0.324
Hb (g/dl)	13.39±1.04	12.91±0.99	0.010
Hct (%)	39.40±3.08	38.42±2.78	0.073

Çalışmaya alınan vakalarda yapılan değerlendirmede yaşla birlikte boy (p:0.0001), vücut ağırlığı (p:0.0001), hemoglobin (p:0.0001), hematokrit (p:0.0001) değerlerinin arttığı saptandı. Ayrıca hasta yaşının artması ile birlikte PR süresinin de

uzadığı (p:0.041) tespit edildi(**Grafik 4.1**).Test öncesi ölçülen sistolik (p:0.009) diyastolik (p:0.0001) tansiyonların, boy (p:0.0001) ve vücut ağırlığının (p:0.0001) yaşa paralel olarak arttığı saptandı.



Grafik 4.1 Tilt testi yapılan vakaların yaş-PR süresi ilişkisi

G₁ grubunun başvuru sırasında hastadan ve aileden alınan hikayeden ortalama geçirilen senkop sayısının 1.33 ± 1.25 defa (0 ile 6 senkop) olduğu öğrenildi. Geçirilen senkop sayısı ile HUTT pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldığında istatistik olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.078). HUTT pozitif olanların % 63.37'sinin, testi negatif olanların % 43.24'ünün bayılma şikayeti ile başvurduğu görüldü. HUTT negatif vakaların çoğunluğunun baş dönmesi şikayeti ile başvurmuş olmasına bağlı olarak HUTT sonucu pozitif ve negatif olan hastalar arasında başvuru şikayetleri açısından sınırdaki (p:0.051) anlamlılık tespit edildi.

HUTT vakalarının %73.2'sinde (n=101) pozitif (G_{1a}) sonuçlandı ve senkop testin ortalama 29.86 ± 13.70 dakikasında gelişti. Bu vakalardan % 34.65'inde pasif evrede, % 65.35'inde ise ilaçla provakasyonlu evrede senkop bulgularının geliştiği saptandı (p>0.05). Fakat %26.8 vakada ise senkop bulguları gözlemlenmedi (G_{1b}).

G_{1a} ile G_{1b} grupları karşılaştırıldığında her iki grup arasında PR süresi (p:0.924), QTc (p:0.744), hemoglobin (p:0.605), hematokrit (p:0.687), başlangıç sistolik (p:0.413) ve diyastolik (p:0.196) tansiyon yönünden farklılık yoktu. G_{1a} grubunda vücut ağırlığı hafif daha ağır (p:0.606), boyları daha uzun (p:0.195) ve başvuru anında nabızları daha düşüktü (p:0.559). HUTT pozitif hastalarda senkop istatistiki olarak anlamlı olmasa da yaşla birlikte arttığı görüldü (p:0.052) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2 Tilt testi yapılan vakaların özellikleri

	HUTT Pozitif vakalar (G_{1a}) (n=101)	HUTT negatif vakalar (G_{1b}) (n=37)	p
Vücut ağırlığı (kg)	45.05±12.12	43.84±12.59	0.606
Boy (cm)	151.80±13.43	148.42±13.87	0.195
Yaş (yıl)	12.88±2.40	11.97±2.51	0.052
Başvuru anındaki nabız sayısı (atım/dakika)	89.98±15.42	91.68±15.62	0.569
PR süresi (msn)	131.43±14.27	131.16±14.40	0.924
QTc süresi(msn)	401.07±17.31	402.19±19.25	0.744
Hb (mg/dl)	13.36±1.06	13.46±0.99	0.605
Hct (%)	39.34±3.17	39.57±2.85	0.687
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	117.94±16.47	115.46±13.47	0.413
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	66.72±9.52	69.35±12.93	0.196

Pasif evrede senkop saptananların% 48.57'sini erkekler oluştururken, provakasyonlu evrede senkop gelişenlerin ise % 46.97'sinin erkeklerden oluşuyordu (p:0.878). HUTT pozitif hastalar evrelerine göre kıyaslandığında ilaçla provakasyon sağlananların istatistiki olarak anlamlı olmasa da vücut ağırlıklarının daha büyük (p:0.600), boylarının daha uzun (p:0.210) olduğu ancak başlangıç sistolik (p:0.660), diyastolik (p:0.166) tansiyonları ile nabızlarının (p:0.188) daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca hemoglobin (p:0.849) yönünden farklılık olmasa da provakasyonla testi pozitif olanların QTc (p:0.055) ve PR (p:0.466) sürelerinin daha uzun olduğu saptandı (**Tablo 4.3**). Fakat her iki grup kıyaslandığında provakasyonla tilt testi pozitif olanların senkop dakikasının daha geç olduğu görüldü (p:0.0001).

Tablo 4.3 Provakasyonlu veya pasif evrede tilt testi pozitif olan hastaların demografik verileri.

	Provakasyonla HUTT pozitifleşen grup (n=66)	Pasif evrede HUTT pozitifleşen grup (n=35)	p
Yaş (yıl)	12.70±2.54	13.23±2.12	0.302
Boy (cm)	150.58±14.30	154.11±11.44	0.210
Vücut ağırlığı (kg)	44.59±12.64	45.92±11,19	0.600
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	118.47±16.76	116.94±16.10	0.660
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	67.68±8.94	64.91±10.44	0.166
Başvuru anındaki nabız sayısı (atım/dakika)	91.45±15.90	87.20±14.47	0.188
Geçirilen senkop sayısı	1.02±1.07	1.26±1.54	0.368
HUTT'de senkobun ortaya çıkma dakikası	38.93±3.95	12.74±7.80	0.0001
PR süresi (msn)	130.67±14.16	132.86±14.58	0.466
QTc süresi (msn)	398.67±17.67	405.60±15.87	0.055
Hb (g/dl)	13.35±0.90	13.39	0.849
Hct (%)	39.24±2.81	39.51±3.80	0.681

Pasif evrede HUTT pozitif olanlar HUTT negatif (G_{1b}) grup ile kıyaslandığında ise pasif evrede testi pozitif olanlarda istatistik olarak anlamlı olmasa da boy (p:0.062), vücut ağırlığı (p:0.460), başlangıç sistolik (p:0.672) ile diyastolik (p:0.115) tansiyonlarının daha yüksekti. PR süresi (p:0.621), QTc (p:0.416), hemogloblin (p:0.783) yönünden farklılık yoktu. Pasif evrede testi pozitif olanlar yaşça daha büyüktü. (p:0.025) (**Tablo 4.4**).

Provakasyonlu evrede HUTT pozitif vakalar G_{1b} vakaları ile karşılaştırıldığında; provakasyonla HUTT pozitif olanların yaş (p:0.159), boy (p:0.458) ve vücut ağırlığı (p:0.772) hafif yüksek olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildi. Ayrıca PR (p:0.866), QTc (p:0.350), sistolik (p:0.352) ve diyastolik (p:0.442) tansiyonları ile nabızları arasında farklılık yoktu (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4Tilt testi negatif olanlar ile pasif veya provakasyonlu evrede testi pozitif olanların demografik verileri

	Pasif evrede HUTT pozitif grup (n=35)	G_{1b} (n=37)	p	Provakasyonla HUTT pozitif grup (n=66)	G_{1b} (n=37)	p
Yaş (yıl)	13.22±2.12	11.97±2.51	0.025	12.70±2.54	11.97±2.51	0.159
Boy (cm)	154.11±11.44	148.42±13.87	0.062	150.58±14.30	148.42±13.87	0.458
Vücut ağırlığı (kg)	45.93±11.19	43.84±12.59	0.460	44.59±12.64	43.83±12.59	0.772
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	116.94±16.10	115.46±13.47	0.672	118.47±16.76	115.46±13.47	0.352
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	64.91±10.44	69.35±12.93	0.115	67.68±8.94	69.35±12.93	0.442
Başvuru anındaki nabız (atım/dakika)	87.20±14.27	91.68±15.62	0.209	91.45±15.90	91.67±15.62	0.946
Geçirilen senkop sayısı	1.26±1.54	0.68±1.20	0.078	1.02±1.07	0.68±1.20	0.144
PR süresi (msn)	132.86±14.58	131.16±14.40	0.621	130.67±14.16	131.16±14.40	0.866
QTc süresi (msn)	405.60±15.87	402.19±19.25	0.416	398.67±17.67	402.19±19.25	0.350
Hb (g/dl)	13.39±1.33	13.47±0.99	0.783	13.35±0.90	13.47±0.99	0.537
Hct (%)	39.51±3.80	39.57±2.85	0.939	39.24±2.81	39.57±2.85	0.565

Senkobu olanlar da senkop türüne göre 3 farklı grupta incelendi. HUTT sonucunda 11 vakada izole kardiyoinhibitör tipte senkop geliştiği saptandı. Kardiyoinhibitör tip senkobu olan hastaların boyları daha kısa (p:0.327), vücut ağırlıkları daha az (p:0.478) ve tilt testi öncesi sistolik tansiyonlarının daha yüksekti (p:0.138). Ayrıca yaş (p:0.353), test öncesi diyastolik tansiyonu (p:0.528), PR süresi (p:0.734), QTc (p:0.808) ve hemoglobin (p:0.891) değerleri de benzerdi (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5 Kardiyoinhibitör senkop ve diğer senkop tiplerinin demografik özellikleri.

	Mikst ve vazodepressör tip (n=90)	Kardiyoinhibitör tip (n=11)	p
PR süresi (msn)	131.25±14.82	132.82±8.89	0.734
QTc süresi (msn)	400.92±17.67	402.27±14.70	0.808
Hb (g/dl)	13.37±1.03	13.32±1.39	0.891
Hct (%)	39.34±2.94	39.29±4.84	0.961
Yaş (yıl)	12.96±2.35	12.24±2.81	0.353
Boy (cm)	152.27±13.00	148.04±16.72	0.327
Vücut ağırlığı (kg)	45.35±11.68	42.59±15.73	0.478
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	117.09±15.83	124.91±20.51	0.138
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	66.93±9.35	65.00±11.20	0.528

HUTT sonrası 31 vakada vazodepressör tipte senkop gelişti. Vazodepressör tipte senkobu olanların yaşları diğer senkop türlerinden daha yüksekti (p:0.087). Ayrıca boyları daha uzun (p:0.120), vücut ağırlıkları (p:0.073) daha fazlaydı. Test öncesi sistolik (p:0.577) ve diyastolik (p:0.410) tansiyonları da daha yüksekti ve HUTT'de senkobun ortaya çıkma zamanı daha geçti (p:0.539). Ancak PR (p:0.739), QTc (p:0.949) ve hemoglobin (p:0.526) değerleri benzerdi (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6 Senkoplu hastaların senkop tipine göre demografik verileri.

	Mikst ve Kardiyoinhibitör tip (n=70)	Vazodepressör tip senkop (n=31)	p	Mikst tip senkop (n=59)	Kardiyoinhibitör ve vazodepressör tip (n=42)	p
Yaş (yıl)	12.61±2.42	13.50±2.28	0.087	12.75±2.32	13.07±2.53	0.521
Boy (cm)	150.42±14.05	154.94±11.50	0.120	150.90±13.68	153.08±13.12	0.423
Vücut ağırlığı (kg)	43.61±12.86	48.30±9.68	0.073	44.18±12.89	46.28±10.99	0.392
Başlangıç sistolik TA (mmHg)	117.33±14.64	119.32±20.20	0.577	115.37±14.16	121.55±18.83	0.063
Başlangıç diyastolik TA (mmHg)	66.20±9.86	67.90±8.76	0.410	66.05±10.00	67.67±8.94	0.403
Başvuru anındaki nabız (atım/dakika)	90.08±16.26	89.74±13.58	0.918	89.64±14.91	90.45±16.28	0.797
Geçirilen senkop sayısı	1.20±1.32	0.87±1.06	0.225	1.22±1.22	0.93±1.29	0.251
HUTT’de senkobun ortaya çıkma dakikası	29.30±14.02	31.13±13.10	0.539	29.39±14.72	30.52±12.27	0.684
PR süresi (msn)	131.74±14.24	130.71±14.56	0.739	131.78±14.41	130.93±14.24	0.769
QTc süresi (msn)	401.14±17.15	400.90±17.94	0.949	399.89±17.07	402.71±17.71	0.423
Hb (g/dl)	13.41±1.04	13.26±1.12	0.526	13.47±1.02	13.21±1.12	0.241
Hct (%)	39.60±3.12	38.73±3.25	0.201	39.79±2.89	38.70±3.46	0.091

Ellidokuzvakada ise mikst tipte vazovagal senkop gelişti. Bu tipte diğer tiplerden yaklaşık bir dakika önce (p:0.684) senkop gelişti. Bu vakalar diğer senkop türleri olanlarla kıyaslandığında yaşları daha yüksek (p:0.521), boyları daha kısa (p:0.423) ve vücut ağırlıklarının daha azdı (p:0.392). Sistolik (p:0.063) ve diyastolik (p:0.403) tansiyonları ile nabızları (p:0.797) daha düşüktü. Ancak PR süresi(p:0.769), QTc (p:0.423) ve hemoglobin (p:241) değerleri yönünden farklılık yoktu(**Tablo 4.6**).

Kardiyoinhibitör ve mikst tip senkoplu hastalara bakıldığında;kardiyoinhibitör tip senkopta test öncesi sistolik tansiyon (p:0.009) ve mikst senkopta ise senkop sırasındaki nabız (p:0.002) değerleri daha yüksekti, bu istatistikolarak da anlamlıydı. Bu senkop tipinde QTc'nin daha uzun (p:0.161), hasta boyun daha kısa (p:0.515), vücut ağırlığının daha az (p:0.400) ve başvuru sırasındaki nabız sayısı da daha yüksekti (p:0.602). Hastaların PR süresi (p:0.960), hemoglobin (p:0.267), test öncesi diyastolik tansiyon (p:0.772), senkobun ortaya çıktığı dakika ise birbirine yakındı(**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7 Mikst tip ile kardiyoinhibitör senkoplu vakaların demografik verileri.

	Mikst tip senkop (n=59)	Kardiyoinhibitör tip senkop (n=11)	P
PR süresi (msn)	131.78±14.40	131.55±13.97	0.960
QTc süresi (msn)	399.90±17.07	407.82±16.79	0.161
Hb (g/dl)	13.47±1.03	13.09±1.16	0.267
Hct (%)	39.79±2.90	38.64±4.17	0.266
Yaş (yıl)	12.75±2.33	11.85±2.89	0.259
Boy (cm)	150.90±13.68	147.86±16.39	0.515
Vücut ağırlığı (kg)	44.18±12.89	40.59±12.87	0.400
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	115.37±14.17	127.82±13.08	0.009
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	66.05±10.00	67.00±9.48	0.772
Başvuru anındaki nabız (atım/dakika)	89.64±14.91	92.45±22.96	0.602
Geçirilen senkop sayısı	1.22±1.22	1.09±1.87	0.769
HUTT'de senkobun ortaya çıkma dakikası	29.39±14.72	28.82±9.90	0.902
Senkop anındaki nabız (atım/ dakika)	69.80±17.63	45.55±42.30	0.002

Mikst tip senkop ile vazodepressör senkop karşılaştırıldığında vazodepressör senkopluların senkop anındaki nabızı (p:0.0001) belirgin olarak daha yüksekti

ve istatistik olarak da anlamlıydı. Ayrıca miyokardiyal tip senkoplu hastaların boyu daha kısa (p:0.164), vücut ağırlıkları daha az (p:0.121) ve test öncesi sistolik tansiyonları da daha düşüktü (p:0.283). PR süresi (p:0.739), QTc (p:0.795), hemoglobin (p:0.379), yaş (p:0.149), test öncesi diyastolik tansiyon (p:0.387), başvuru anındaki nabızı (p:0.976) ve senkopun ortaya çıktığı dakika ise benzerdi (p:0.582) (**Tablo 4.8**).

Kardiyoinhibitör senkop ile vazodepressör senkop karşılaştırıldığında; vazodepressör senkoplu hastalarda vücut ağırlığı (p:0.044) ve özellikle de senkop anındaki nabız daha yüksekti (p:0.0001) ve istatistik olarak da anlamlıydı. Ancak PR süresi (p:0.870), hemoglobin (p:0.658), test öncesi diyastolik tansiyon (p:0.775), başvuru anında nabız (p:0.641) ve senkopun ortaya çıkma dakikası (p:0.598) yönünden farklılık yoktu. Kardiyoinhibitör senkoplu hastaların QTc'si daha uzun (p:0.271), boyları daha kısa (p:0.126) ve test öncesi sistolik tansiyonları daha yüksekti (p:0.202) (**Tablo 4.8**).

Hastaların önemli bir kısmının senkop anında kan basıncı değerleri ölçülemeyecek kadar düşük seyretti. Kan basıncı ölçülebilen hastaların boyları hafif daha uzun (p:0.597), PR süreleri hafif daha uzun (p:0.254), test öncesi diyastolik tansiyonları hafif daha yüksek (p:0.373) olmasına rağmen, yaş (p:0.732), QTc (p:0.514), hemoglobin (p:0.571) ve test öncesi sistolik tansiyon (p:0.464) değerleri benzerdi. Senkop anında hastaların bir kısmında da nabız önemli derecede azaldı ve asistoli gelişti. Asistoli gelişen hastalarda boy daha kısa (p:0.327) ve başlangıç sistolik tansiyonları daha yüksekti (p:0.138). Ancak yaş (p:0.353), boy (p:0.353), PR süresi (p:0.734), QTc (p:0.808), hemoglobin (p:0.891) ve başlangıç diyastolik tansiyonları ise (p:0.528) benzerdi (**Tablo 4.9**).

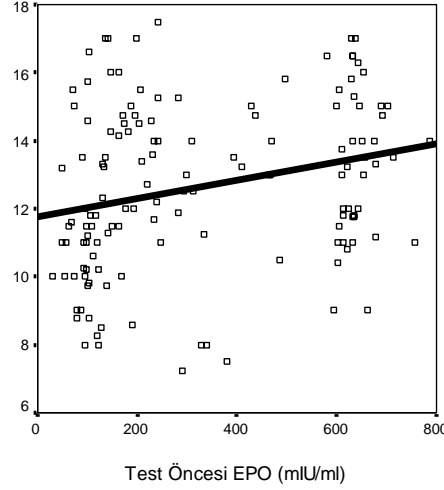
Tablo 4.8HUTT pozitifliğinin tipine göre demografik özellikler.

	Mikst tip senkop (n=59)	Vazodepressör tip senkop (n=31)	p	Kardiyoinhibitör tip senkop (n=11)	Vazodepressör tip senkop (n=31)	p
PR süresi (msn)	131.78±14.40	130.71±14.56	0.739	131.55±13.97	130.71±14.56	0.870
QTc süresi (msn)	399.90±17.07	400.90±17.94	0.795	407.82±16.79	400.90±17.94	0.271
Hb (g/dl)	13.47±1.03	13.26±1.12	0.379	13.09±1.16	13.26±1.12	0.658
Hct (%)	39.79±2.90	38.73±3.25	0.118	38.64±4.17	38.73±3.25	0.943
Yaş (yıl)	12.75±2.33	13.50±2.28	0.149	11.85±2.89	13.50±2.28	0.062
Boy (cm)	150.90±13.68	154.94±11.50	0.164	147.86±16.39	154.94±11.50	0.126
Vücut ağırlığı (kg)	44.18±12.89	48.30±9.68	0.121	40.59±12.87	48.30±9.68	0.044
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	115.37±14.17	119.32±20.20	0.283	127.82±13.08	119.32±20.20	0.202
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	66.05±10.00	67.90±8.76	0.387	67.00±9.48	67.90±8.76	0.775
Başvuru anındaki nabız (atım/dakika)	89.64±14.91	89.74±13.58	0.976	92.45±22.96	89.74±13.58	0.641
Geçirilen senkop sayısı	1.22±1.22	0.87±1.06	0.180	1.09±1.87	0.87±1.06	0.634
HUTT’de senkobun ortaya çıkma dakikası	29.39±14.72	31.13±13.10	0.582	28.82±9.90	31.13±13.10	0.598
Senkop anındaki nabız (atım/dakika)	69.80±17.63	116.81±25.52	0.0001	45.55±42.30	116.81±25.52	0.0001

Tablo 4.9Tilt testi pozitifliği sırasında senkop evresi, EKG ve kan basıncı değişikliklerine göre vakaların demografik özellikleri.

	Senkop sırasında asistoli gelişen hastalar (n=11)	Senkop sırasında asistolisiz hastalar (n=90)	p	Senkop sırasında tansiyonu ölçülebilen hastalar (n=42)	Senkop sırasında tansiyonu ölçülemeyen hastalar (n=37)	p
Yaş (yıl)	12.25±2.82	12.96±2.36	0.353	12.72±2.60	12.91±2.30	0.732
Boy (cm)	148.05±16.72	152.27±13.00	0.353	152.31±15.67	150.69±11.31	0.597
PR süresi (msn)	132.82±8.89	131.26±14.82	0.734	128.92±13.98	132.30±11.81	0.254
QTc süresi (msn)	402.27±14.70	400.92±17.67	0.808	401.78±18.55	399.08±18.03	0.514
Hb (g/dl)	13.32±1.39	13.37±1.03	0.891	13.29±1.01	13.43±1.11	0.571
Hct (%)	39.29±4.84	39.34±2.95	0.961	38.92±2.90	39.40±3.50	0.507
Test öncesi sistolik TA (mmHg)	124.91±20.51	117.09±15.83	0.138	114±14.09	116.60±17.22	0.464
Test öncesi diyastolik TA (mmHg)	65.00±11.20	66.93±9.35	0.528	67.48±8.56	65.62±9.85	0.373

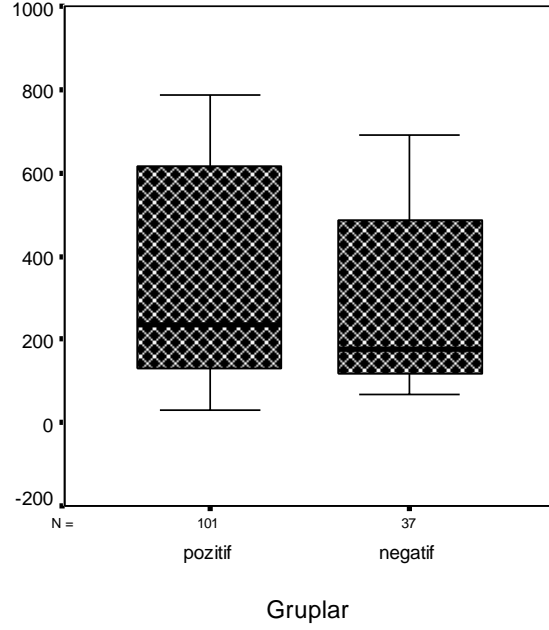
Hastaların yaş (p:0.001), vücut ağırlığı (p:0.0001) ve boylarının(p:0.0001) artması ile serum EPO düzeyleri arttı.(**Grafik 4.2**). EPO ile HUTT öncesi sistolik (p:0.916) ve diyastolik (p:0.760) tansiyonlar arasında anlamlı ilişki yoktu. Senkop sırasında nabız sayısı arttıkça EPO'in tilt testi öncesi (p:0.041) ve test sonrası (0.046) seviyesi de hafif arttı.



Grafik 4.2 Hastalarımızın yaşı ile HUTT öncesi EPO seviyesi arasındaki ilişki.

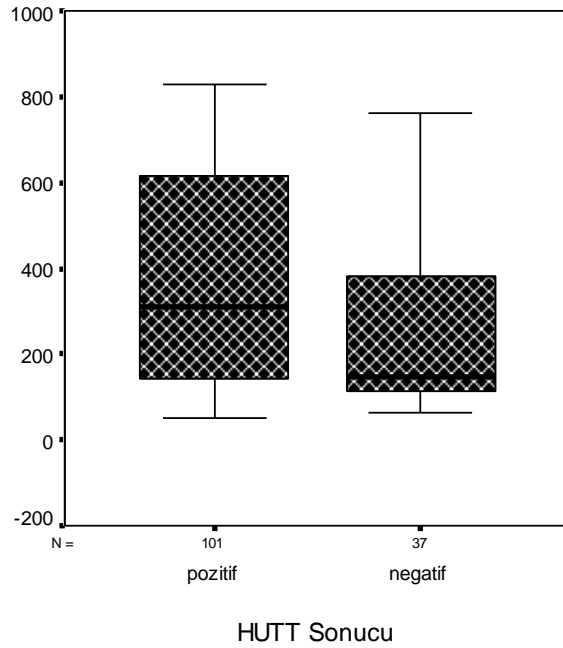
EPO'deHUTT'den önce (p:0.566) ve sonraki (p:0.443) düzeyleri ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Ayrıca olguların PR süresi (p:0.846) ve QTc (p:0.653) arasında anlamlı ilişki yoktu. Senkopluların test öncesi NSE düzeyi azaldıkça test öncesi (p:0.013) ve sonrası (0.004) EPO düzeyi arttı, test sonrası NSE düzeyi azaldıkça test öncesi (0.036) ve sonrası (0.014) EPO arttı.

HUTT yapılan hastaların tamamının (n:138) test öncesi ve sonrası EPO değerleri açısından yapılan karşılaştırmada; test sonrası EPO test öncesine göre hafif daha yüksekti ancak bu istatistiki olarak anlamlı değildi (p:0.605). HUTT pozitif olan hastaların tilt testi öncesi ve sonrası EPO değerlerine bakıldığında test sonrası EPO düzeyi test öncesinden daha yüksekti (p:0.178) ancak istatistiki olarak anlamlı değildi(**Şekil 4.1**).



Şekil 4.1 HUTT sonucu ile vakaların tilt testi öncesi EPO düzeyleri arasındaki ilişkisi.

Serum EPO düzeyleri açısından G_{1a} vakalarının G_{1b} vakalarına göre, G_{1b} vakalarının ise G_2 vakalarına göre tilt testi öncesi ve sonrası EPO değerleri daha yüksek bulundu. G_{1a} vakalarının tilt testi sonrası EPO düzeyleri G_{1b} ile G_2 vakalarının oluşturduğu gruba göre daha yüksekti ($p:0.007$) (Şekil 4.2). Ayrıca G_{1a} vakalarının tilt testi sonrası EPO düzeyleri G_2 ($p:0.023$) ve G_{1b} 'ye ($p:0.050$) göre istatistiksel olarak daha yüksekti (Tablo 4.10).



Şekil 4.2 HUTT sonucu ile vakaların tilt testi sonrası EPO düzeyleri arasındaki ilişki.

Tablo 4.10 Tilt testi pozitif veya negatif olan vakaların ve kontrol grubunun test öncesi ve sonrası EPO düzeyleri.

	EPO₁ (mIU/ml)	p	EPO₂ (mIU/ml)	p
G _{1a} (n=101)	338.52±238.03	0.105	359.59±231.93	0.007
G _{1b} ve G ₂ (n=77)	282.36±214.29		267.25±214.54	
G _{1a} (n=101)	338.52±238.03	0.439	359.59±231.93	0.050
G _{1b} (n=37)	303.60±221.97		272.16±224.378	
G _{1a} (n=101)	338.52±238.03	0.080	359.59±231.93	0.023
G ₂ (n=40)	262.72±207.80		262.72±207.80	
G _{1b} (n=37)	303.60±221.97	0.406	272.16±224.378	0.848
G ₂ (n=40)	262.72±207.80		262.72±207.80	
EPO ₁ : Test öncesi EPO düzeyi				
EPO ₂ : Test sonrası EPO düzeyi				

HUTT pozitif olan hastaların senkop tipine göre mikst tip ile kardiyo inhibitör tip senkoplu vakalar karşılaştırıldığında; kardiyo inhibitör senkoplu vakalarda EPO'nun test öncesi (p:0.792), mikst tip senkoplu vakalarda EPO'nun test sonrası (p:0.201) düzeyi daha yüksek saptandı. Mikst tip senkop ile vazodepressör senkop arasında yapılan karşılaştırmada vazodepressör senkopta HUTT öncesi EPO değerleri daha yüksekti ve istatistik olarak anlamlıydı (p:0.034). Vazodepressör senkopta istatistik olarak anlamlı olmasa da test sonrası EPO düzeyi (p:0.188) daha yüksekti. Kardiyo inhibitör senkop ile vazodepressör senkop EPO değerleri açısından karşılaştırıldığında; vazodepressör senkopta test öncesi (p:0.303) ve sonrası (p:0.052) EPO düzeyi önemli derecede yüksekti (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11 Senkop tiplerine göre vakaların tilt testi öncesi ve sonrası EPO değerleri

	EPO₁ (mIU/ml)	p	EPO₂ (mIU/ml)	p
Mikst tip senkop (n=59)	302.24±225.23	0.792	349.00±227.22	0.201
Kardiyoinhibitör tip senkop (n=11)	322.28±259.95		254.04±205.53	
Mikst tip senkop (n=59)	302.24±225.23	0.034	349.00±227.22	0.188
Vazodepressör tip senkop (n=31)	413.32±244.54		417.17±240.15	
Kardiyoinhibitör tip senkop (n=11)	322.28±259.95	0.303	254.04±205.53	0.052
Vazodepressör tip senkop (n=31)	413.32±244.54		417.17±240.15	

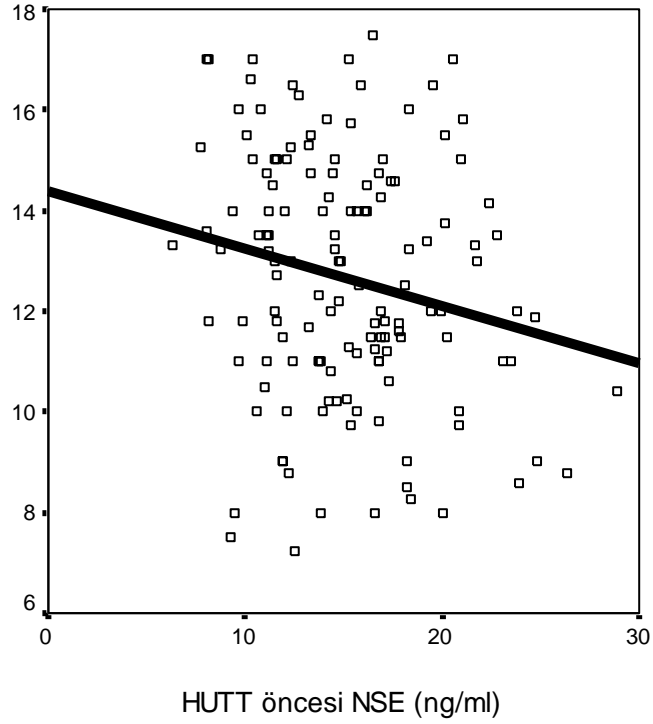
Pasif evredetilt testi pozitif olan hastaların tilt testi öncesi EPO (p:0.658) düzeyi provokasyonlu evrede tilt testi pozitif olanlardan daha yüksek, provokasyonlu evredetilt testi pozitifleşen hastaların ise tilt testi sonrası EPO (p:0.746) düzeyi yüksekti. Senkop sırasında kan basıncı ölçülebilen ve ölçülemeyenlerin serum EPO düzeyleri karşılaştırıldığında; kan basıncı ölçülebilenlerin test öncesi (p:0.497) ve sonrası (p:0.377) EPO düzeyleri daha yüksek bulundu. Senkop sırasında asistoli gelişen 11 hasta ile 90 asistolisiz hastanın verileri karşılaştırıldığında; test sırasında asistoli gelişmeyenlerin test öncesi (p:0.665) ve sonrası (p:0.281) EPO düzeyleri istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti (**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12Tilt testi pozitifliği sırasında senkop evresi, EKG ve kan basıncı değişikliklerine göre test öncesi ve sonrası EPO değerleri

	EPO₁ (mIU/ml)	p	EPO₂ (mIU/ml)	p
Provakasyonla HUTT pozitifleşen grup (n=66)	330.83±239.27	0.658	365.07±231.48	0.746
Pasif evrede HUTT pozitif olan grup (n=35)	353.01±238.47		349.24±235.80	
Senkop sırasında tansiyonu ölçülebilen grup (n=42)	348.75±257.26	0.497	387.22±249.96	0.377
Senkop sırasında tansiyonu ölçülemeyen grup (n=37)	310.85±232.85		339.33±225.88	
Senkop sırasında asistoli gelişen grup (n=11)	309.00±258.55	0.665	288.09±240.82	0.281
Senkop sırasında asistolisiz grup (n=90)	342.12±236.71		368.32±230.69	

Senkop şikayeti ile başvuran vakaların santral sinir sistemi etkilenmesinin incelenmesi amacıyla senkop şikayeti olan vakalardan HUTT öncesi ve sonrası serum örnekleri alınarak bu örneklerden NSE ve S100B düzeyleri çalışıldı (**Tablo 4.13**). Ölçülen değerler kontrol grubundan alınan serum örneklerindeki değerlerle kıyaslandı.

Vakaların yaşları arttıkça tüm hastaların test öncesi (p:0.047) NSE düzeyi ile yalnızca HUTT yapılan hastaların test sonrası(p:0.035) NSE düzeyleri düşmekteydi (**Grafik 4.3**). NSE düzeyleri vücut ağırlığı (p:0.022) ve boy ile (p:0.036) ters ilişkiliydi. NSE tilt testi öncesi sistolik tansiyon artışı (p:0.033) ile korele olarak arttı. PR süresi (p:0.190), QTc (0.404), hemoglobin (p:0.196) düzeyi ile NSE arasında ilişki yoktu.



Grafik 4.3Tilt testi yapılan vakaların yaşı ile test öncesi serum NSE düzeyi arasındaki ilişki.

Senkoplularda NSE düzeyi kontrol grubundan istatistik olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü ($p:0.596$). Ayrıca HUTT sonrası bakılan NSE düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü ancak istatistik olarak anlamlı değildi ($p:0.339$). Bunlarla birlikte HUTT sonrası alınan örneklerdeki NSE düzeyinin $0,25 \pm 3,01$ azaldığı ancak bu azalmanın önemli olmadığı görüldü ($p:0.262$). HUTT sonrası yapılan değerlendirmede HUTT pozitif ile negatif saptananlar karşılaştırıldığında; NSE'nin her iki grupta da tilt testi sonrası düzeyi testten öncesine göre daha düşüktü ($p:0.472$). HUTT sonucu negatif olanların kontrol grubuyla kıyaslandığında ise yine HUTT sonrası NSE düzeyi kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte düşüktü ($p:0.750$) (**Tablo 4.13**).

Senkop türüne göre NSE düzeyleri kıyaslandığında ise tilt testi öncesi ile sonrası mikst-kardiyoinhibitör ($p:0.398$), mikst-vazodepressör ($p:0.359$) ve vazodepressör-kardiyoinhibitör ($p:0.861$) tipler arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vazodepressör tipte NSE değerleri nispeten daha düşüktü (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.13 Tilt testi pozitif veya negatif olan vakaların ve kontrol grubunun test öncesi ve sonrası NSE, S100B düzeyleri

Gruplar	NSE ₁ (ng/ml)*	p	NSE ₂ (ng/ml)*	p	S100B ₁ (pg/ml)*	p	S100B ₂ (pg/ml)*	p
G _{1a} (n=101)	15.05±4.36	0.439	14.69±4.32	0.253	27.69±12.89	0.118	26.90±9.43	0.787
G _{1b} ve G ₂ n=77	15.56±4.43		15.44±4.35		24.87±10.41		26.50±10.29	
G _{1a} (n=101)	15.05±4.36	0.563	14.69±4.32	0.472	27.69±12.89	0.044	26.90±9.43	0.805
G _{1b} (n=37)	15.53±4.16		15.28±3.96		23.06±8.49		26.47±8.57	
G _{1a} (n=101)	15.05±4.36	0.513	14.69±4.32	0.277	27.69±12.89	0.626	26.90±9.43	0.847
G ₂ (n=40)	15.59±4.72		15.59±4.72		26.54±11.77		26.54±11.77	
G _{1b} (n=37)	15.53±4.16	0.947	15.28±3.96	0.750	23.06±8.49	0.144	26.47±8.57	0.976
G ₂ (n=40)	15.59±4.72		15.59±4.72		26.54±11.77		26.54±11.77	
S100B ₁ *: HUTT öncesi S100B düzeyi S100B ₂ *: HUTT sonrası S100B düzeyi NSE ₁ *: HUTT öncesi NSE düzeyi NSE ₂ *: HUTT sonrası NSE düzeyi								

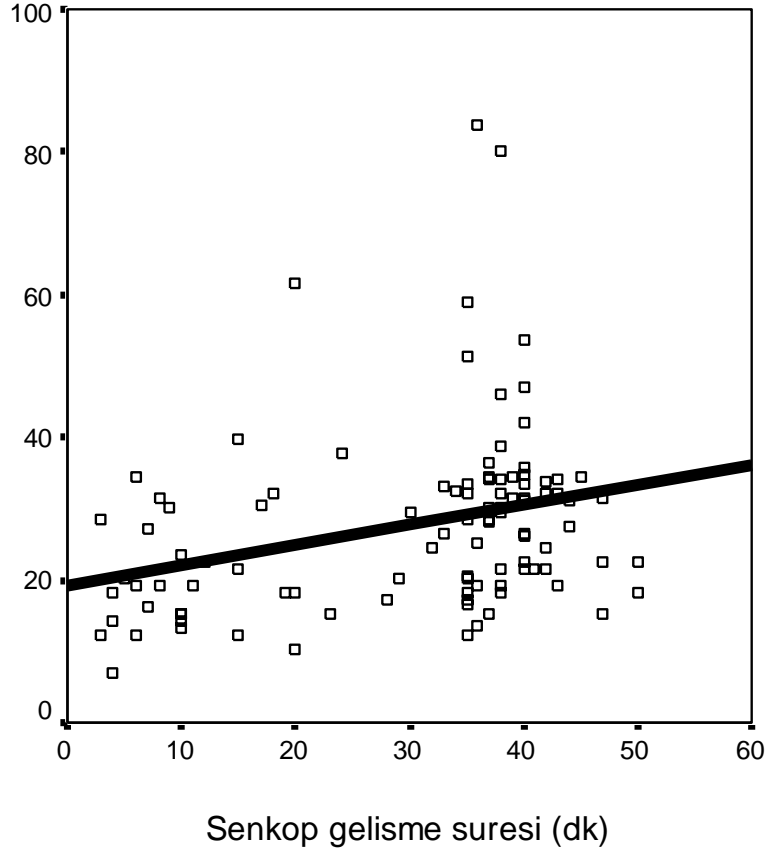
Provakasyonla senkop gelişenlerde pasif olarak senkop gelişenlerdentilt testi öncesi (p:0.184) ve test sonrası (p:0.264) NSE düzeyleri daha yüksekti fakat istatistiki anlamlı değildi. Senkop sırasında kan basıncıölçülebilen ve ölçülemeyenlerin test öncesi (p:0.772) ve sonrası (p:0.763) NSE düzeyleri benzerdi. HUTT pozitif olan hastalarda asistoli gelişen 11 hasta ile 90 asistolisiz hasta karşılaştırıldığında; asistoli gelişenlerin test öncesi (p:0.622) ve sonrası (p:0.508) NSE düzeyleri farklı değildi(**Tablo 4.15**).

HUTT öncesi alınan örneklerden S100B'nın düzeyi senkoplularla kontrol grubunda farklıdeğildi (p:0.996).Ayrıca HUTT sonrası da (p:0.888) farklılık yoktu. Tilt testinden önce (p:0.182) ve sonra (p:0.788) S100B düzeyi ile cinsiyet arasında fark yoktu.

HUTT sırasında daha geç bayılan hastaların test öncesi S100B düzeyleri (p:0.002) de daha yüksekti(**Grafik 4.4**). Test yapılan hastaların S100B düzeylerinin yaş (p:0.899), boy (p:0.698) ve vücut ağırlığı (p:0.401) ile bir ilişkisi yoktu. HUTT yapılan hastaların başvuru sırasındaki PR süresi uzadıkça tilt testi sonrası S100B düzeyiazaldı (p:0.015). Fakat S100B ile QTc (p:0.613), hemoglobın (p:0.743), başlangıç sistolik (p:0.401) ve diyastolik (p:0.868) tansiyon değerleri ile ilişki yoktu. Tilt testi öncesi NSE (p:0.167) ile test sonrası NSE (p:0.522) arasında da korelasyonsaptanmadı.

G₁ grubununtilt testi öncesi S100B düzeyleri kıyaslandığında G_{1b} grubunun S100B düzeyleri G_{1a} grubundan anlamlı derecede düşüktü (p:0.044). Fakat tilt testi negatif olanlar ile pozitif olanlar arasında test sonrası S100B düzeyi açısından bir farklılık yoktu. HUTT pozitif olan hastaların senkop tipine göre S100B'nın test öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında mikst tip senkoplu vakalarda S100B'nın (p:0.223) test öncesi düzeyinin kardiyoinhibitör senkoplulara göre daha yüksekti(**Tablo 4.14**).

HUTT pozitifliğinin pasif veya provakasyonlu evredepozitif olmasına göre test öncesi ve sonrası S100B değerleri açısından yapılan karşılaştırmadaprovakasyonlu evre ile testi pozitif olanların test öncesi S100B düzeyi daha yüksekti (p:0.002). Provakasyonlu evredetilt testi pozitif olan hastaların test sonrası S100B düzeyleri hafif daha yüksekti, istatistiki anlamlılıkyoktu (p:0.085). Senkop sırasında kan basıncıölçülebilen ve ölçülemeyenlerin serum S100B düzeylerinin değerlendirilmesinde; kan basıncıölçülemeyenlerin test sonrası S100B (p:0.381) düzeyleri daha yüksekti(**Tablo 4.15**).



Grafik 4.4 Senkop gelişme süresi ile HUTT öncesi S100B arasındaki ilişki.

Tablo 4.14 Senkop tiplerine göre vakaların tilt testi öncesi ve sonrası S100B ve NSE değerleri

	NSE₁ (ng/ml)	p	NSE₂ (ng/ml)	p	S100B₁ (pg/ml)	p	S100B₂ (pg/ml)	p
Mikst tip senkop (n=59)	15.45±4.31	0.398	15.05±4.65	0.862	28.67±13.28	0.223	27.16±10.32	0.805
Kardiyoinhibitör tip senkop (n=11)	14.27±3.84		15.31±3.19		23.63±6.12		26.35±7.50	
Mikst tip senkop (n=59)	15.45±4.31	0.359	15.05±4.65	0.201	28.67±13.28	0.638	27.16±10.32	0.803
Vazodepressör tip senkop (n=31)	14.55±4.67		13.79±3.96		27.26±13.86		26.62±8.45	
Kardiyoinhibitör tip senkop (n=11)	14.27±3.84	0.861	15.31±3.19	0.259	23.63±6.12	0.408	26.35±7.50	0.926
Vazodepressör tip senkop (n=31)	14.55±4.67		13.79±3.96		27.26±13.86		26.62±8.45	

Tablo 4.15Tilt testi pozitifliği sırasında senkop evresi, EKG ve kan basıncı değişikliklerine göre test öncesi ve sonrası NSE, S100B değerleri

	NSE₁ (ng/ml)	P	NSE₂ (ng/ml)	P	S100B₁ (pg/ml)	P	S100B₂ (pg/ml)	P
Provakasyonlu evrede HUTT pozitif grup (n=66)	15.47±4.43	0.184	15.04±4.09	0.264	30.57±13.11	0.002	28.08±9.63	0.085
Pasif evrede HUTT pozitif grup (n=35)	14.25±4.18		14.03±4.70		22.25±10.62		24.69±8.74	
Senkop sırasında tansiyonu ölçülebilen vakalar (n=42)	14.98±3.86	0.772	14.59±3.6	0.763	26.67±11.07	0.106	25.94±8.94	0.381
Senkop sırasında tansiyonu ölçülemeyen vakalar (n=37)	14.69±4.86		14.32±4.54		31.68±15.98		27.75±9.25	
Senkop sırasında asistoli gelişen hastalar (n=11)	15.66±6.15	0.622	15.51±3.63	0.508	30.51±17.99	0.445	27.64±8.98	0.785
Senkop sırasında asistolisiz hastalar (n=90)	14.97±4.13		14.59±4.40		27.34±12.21		26.82±9.53	

5. TARTIŞMA

Senkop oldukça sık rastlanan klinik bir durumdur. Son yıllarda kitle iletişim araçlarının da etkisiyle özellikle profesyonel sporcuların ani ölümleri ve aileden birinin ani beklenmedik ölümünün kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmesi nedeniyle potansiyel kalp hastalığı olabilecek durumlar ailelerde ciddi strese neden olmaktadır. Bu durumlardan birisi de senkoptur. Senkop oldukça sık bir durum olmakla birlikte gerçek insidansını gösteren toplum bazlı bir çalışma yoktur. Senkop yaşayan çocukların her zaman bir kardiyolog tarafından değerlendirilememesi ve HUTT'in çok pratik uygulanamamasının bundaki rolü büyüktür. Bazen de çocuktaki senkop, epilepsi benzeri ciddi ve toplumdan gizlenilmesi gereken bir hastalık olarak yorumlanarak aile tarafından doktor kontrolüne götürülmemektedir. Ayrıca birçok aile kendi deneyimlerinden yola çıkarak tuzlu ayran içirme, aşırı tuzlu yedirme, çömelme gibi kendi çözümlerini oluşturduklarından dolayı kardiyolojik değerlendirme imkanı olmamaktadır. Ülkemiz ve bölgemizde de senkobun gerçek insidansını gösteren bir çalışma yoktur. Kendi poliklinik başvurularımızın önemli bir nedenini senkoplu çocuklar oluşturmaktadır.

Senkop tam olarak açıklanamasa da beyindeki ani perfüzyon değişikliklerine bağlı ortaya çıkan bir klinik tablo olarak açıklanmaktadır (11). Genel olarak kardiyak ve kalp dışı nedenler klinik tablonun oluşmasına neden olmaktadır. Ancak bu çalışmada senkop şikayeti olan ve klinik bulguları vazovagal senkoba uyan vakalar değerlendirdi.

Çalışmada 6 aylık çalışma döneminde bu şikayet ile kliniğimize başvuran ve sekonder nedenler dışlanan, klinik bulgularına ulaşılan ve nörolojik değerlendirmeden geçirilerek HUTT uygulanan 138 vakadeğerlendirildi. Bu hasta sayısı yaklaşık 450.000 nüfuslu şehrimizin hasta sayısı hakkında da bilgi vermektedir. Yapılan çalışmalarda çocuklardaki en sık senkop nedeni vazovagal senkoptur (170) ve etyolojisi tam olarak açıklanmamıştır. Bu çalışma gerçek etyopatolojisi tam olarak açıklanamayan bu klinik tabloyu açıklamaya yönelik olarak yapıldı. Vazovagal senkopun özelliği bayılmadan birkaç saniye veya dakika önce bazı prodromal belirtilerin ortaya çıkması ve genellikle ayakta ve hareketsiz iken bayılmanın gerçekleşmesidir. Ayrıca; baş dönmesi, otonomik aktiviteye ait solukluk, terleme, hiperventilasyon, soğuk ve nemli cilt, sersemlik, epigastrik hassasiyet, mide bulantısı, göz kararması, genişlemiş pupiller gibi belirtiler de eşlik edebilmektedir. Monitorizasyonda ise bu sırada taşikardi, bradikardi ve

hipotansiyon gibi bulguların varlığı tanıda destekleyicidir (171).Ancak son yıllarda HUTT tanıda tercih edilen bir test olup birçok faklı protokolde uygulanmaktadır. En sık kullanılan yöntemlerden birisi İtalyan protokolü (138) olup bizim çalışmamızda da ağırlıklı olarak İtalyan HUTT protololu kullanıldı. Testin tanıdaki duyarlılığı %20 ile 85 arasında bildirilmektedir ancak bunun çalışılan popülasyonun özelliklerine, uygulanan test protokolünün farklılığına bağlanabileceği bildirilmektedir. Bunlarla birlikte son yıllarda testin duyarlılığını arttırmak amacıyla isoproterenol, IV veya sublingual nitrogliserin, adenozin gibi ajanlarla provakasyon sağlanmaktadır. Bizim çalışmada da sublingual nitrogliserin kullanıldı.

Bu tip senkoplarda ilk epizodların 10-30 yaş arası, ikinci görülme sıklığının ise 65 yaş sonrasında görüldüğü bildirilmektedir (172).Çalışmamızda da senkop şikayeti ile başvuran hastaların ortalama yaşları (12.64±2.46) Yozgat ve ark.'ın yaptığı çalışmaya benzerlik göstermekteydi (173). Bölgemizin sıcak olmasına rağmen yaş ortalamasının literatüre benzerliği hormonal faktörlerle birlikte bölgedeki beslenme alışkanlıklarına bağlanabilir. Bölgemizde yaygın olarak tüketilen ve oldukça yoğun tuz ihtiva eden ayran, tarhana, meyan kökü şerbeti gibi içeceklerle semptomların ortaya çıkması gecikebilmektedir. Ayrıca bu dönemlerdeki başvuru sıklığı okul gibi sosyal aktivitelerin yaygınlaştığı, çocukların ev ortamından uzaklaştığı ve beslenme şekillerinin değiştiği dönemden kaynaklanabilir.

Yapılan bir çalışmada senkoplu vakaların genellikle kız çocuklarından oluştuğu belirtilmektedir (173).Çalışmamızda da vakaların % 55.1'i kız olmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı değildi(p>0.05).

Vazovagal senkopun şiddeti ve tekrarlama olasılığı oldukça değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda da senkop şikayet ile getirilen çocuklardan ve ailelerinden alınan hikayelerde ortalama geçirilen senkop sayısının 1.33±1.25 (0 ile 6) olduğu öğrenildi. Senkoplu hastalarımızın (n=101) % 63.37'si bayılma şikayeti ile başvurdu. Diğerlerini ise başdönmesi, başağrısı, görmenin bulanıklaşması ve halsizlik gibi şikayetlerle başvuran hastalar oluşturmaktaydı. 76 senkoplu çocuk ile yapılan bir çalışmada vakaların % 76.32'sinin bayılma, % 23.68'inin baş dönmesi şikayeti ile başvurduğu, o ana kadarki geçirilen senkop sayısının ortalama 2.5±0.8 olduğu bildirilmiştir (174). Çalışmamızda ortalama geçirilen senkop sayısının az olmasının nedeni detaylı hikayenin alınamaması ve çocukların hastaneye ebeveyn yerine anneanne, babaanne gibi yakınlarla gönderilmesi ile ilgili olabilir. Geçirilen senkop sayısı ile HUTT pozitifliği arasında ilişki yoktu (p>0.05). HUTT pozitif olanların %

63.37'sinin, tilt testi negatif olanların ise % 43.24'ünün bayılma şikayeti ile başvurduğu görüldü. HUTT negatif olanların çoğunluğu baş dönmesi şikayeti ile başvurmuştu. Başvuru şikayetleri açısından sınırdaki (p:0.051) anlamlıydı. HUTT pozitif hastalar evrelerine göre kıyaslandığında pasif evrede veya nitrogliserinle provakasyon sonrası senkop saptanan vakaların cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0.05). Pasif evrede senkop gelişen vakaların yaşları HUTT negatif vakalarının yaşlarından istatistiki olarak anlamlı derecede büyüktü (p<0.05). Bu durum çocukluk çağı vazovagal senkop vakalarının en çok adölesan grupta meydana gelmesi (31), adölesan dönemde kız çocuklarının menstruasyon nedeniyle kan kaybı yaşaması, ergenlik dönemi psikojenik problemleri nedeniyle olabilir.

Çalışmamızda vakaların % 58.4'inde mikst, % 10.9'unda kardiyoinhibitör ve % 30.7'sinde ise vazodepressör tip vazovagal senkop saptandı. Ergül Y ve ark. çalışmasında da benzer şekilde senkop tipleri bildirilmiştir (175).

Kardiyoinhibitör tip senkobu olan hastaların boyları daha kısa (p>0.05), vücut ağırlıkları daha hafifti (p>0.05).

Vazodepressör tipte senkopluların yaşları diğer senkop türlerine göre daha yüksekti (p:0.087). Vazodepressör senkoplularda boy daha uzun (p>0.05), vücut ağırlıkları (p:0.073) daha fazlaydı.

Senkop etyopatogenezinde birçok faktör suçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da etyopatolojiyi açıklamaya yönelik değerlendirmeler yapıldı. Suçlanan faktörlerden birisi kan basıncı değişiklikleridir. Yaptığımız değerlendirmede de G₁ grubunun başlangıç muayenesindeki sistolik (p<0.05) ve diyastolik (p<0.05) tansiyonları kontrol grubundan daha yüksekti. Tansiyonun beklenilenin aksine daha yüksek olması bu grup hastalarının bol sıvı tüketmesi, aşırı adrenerejik deşarj, yine bir kısmının tansiyon düşüklüğü nedeni ile tuzlu ayran tüketmesine bağlı olabilir. Grubb ve ark. yaptığı çalışmalarında vazovagal senkoplularda medullada ani bir trafik artışı sonrası hipertansiyonun karakteristiklerine benzer değişikliklerin meydana geldiği de gösterilmiştir (56). Vakalarımızda başlangıç sistolik (p<0.05) ve diyastolik (p<0.05) tansiyonlarının ve nabızlarının daha yüksek olması senkop öncesi durumun Grubb ve ark tanımladığı tabloya uymaktadır.

Senkop etyopatogenezinde öne sürülen diğer bir faktör ise QTc uzaması gibi iletim defektleridir. Çalışmamızda başlangıçta ailede bilinen senkop ve UQTS bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştı. Ancak hastaların elektrokardiyografik bulgularını tekrar değerlendirdik ve senkop etyopatogenezinde QT'nin risk faktörü olup

olmadığını araştırdık. Senkop şikayeti olan hastalar ile kontrol grubu arasında PR, QTc süresi yönünden farklılık bulamadık ($p > 0.05$).

Senkop etyopatogenezinde EPO'nin rolü bu çalışmada araştırılmaya çalışıldı. Çünkü EPO reseptörleri birçok dokuda gösterilmiştir ve son yıllarda anjiogenesis ile vaskülognesisteki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda EPO'nin renal peritübüler fibroblastlar tarafından üretildiği ve EPO üretiminin sempatik sinir sistemi tarafından büyük bir olasılıkla α -adrenerjik reseptörler aracılığı ile ayarlandığı tahmin edilmektedir (176). Son yıllarda EPO'nin önemli bir sitokin olduğu kabul edilmekte ve bunun birçok fizyolojik ve patolojik olaydaki rolünü ve etkisini inceleyen birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalardan büyük çoğunluğu kalp ve damar hastalıkları ile ilişkilidir. EPO'nin yaşla birlikte subklinik kan kaybı, artmış eritrosit yenilenmesi ve eritrosit öncüllerine EPO rezistansından dolayı kan EPO seviyesinin arttığı ileri sürülmektedir (177). Çalışmamızda da hastalarının yaşı ($p < 0.005$), vücut ağırlığı ($p < 0.005$) ve boylarının ($p < 0.0005$) artması ile paralel olarak EPO arttı. Bu durum belki yaşla birlikte aneminin artmasına bağlansa da bizim hasta grubumuzda ciddi anemi ($p > 0.05$) ve hastaların hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ile EPO arasında da bir ilişki gösterilemedi.

Rekombinan EPO tedavisi ile yapılan fare çalışmalarında EPO'nin eritrositozis dışında taşikardiyi ve katekolamin stimülasyonuna da devam ettiği ve serum TGF- β 1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (178). Nefroktomize hayvan deneyinde düşük dozda EPO uygulamaları ile vasküler adventisya tabakasına makrofaj infiltrasyonunun ve damar duvarındaki oksidatif stresi suprese ederek vazoprotektif davrandığı gösterilmiştir (179).

Bu tip damar koruyucu etkilerinin yanında anemi ile birlikte kalp yetersizliği olan bireylere 3 ay boyunca subkutanöz EPO verildiğinde 6 dakika yürüme testi ile birlikte egzersiz kapasitesinde düzelme, ekseriz süresinde uzama ve kontraktıl fonksiyonlarda değişme olmaksızın diyastol sonu basıncında düşme saptanmıştır (180). Başka bir çalışmada da 1 yıl süreyle anemi ile birlikte kalp yetersizliği olan bireylere EPO ve ağızdan demir tedavisi verildiğinde LV ve RV sistolik fonksiyonlarının düzeldiği, kardiyak remodelingin azaldığı, BNP seviyesi ile birlikte hastaneye yatışların da azaldığı gösterilmiştir (181). Ayrıca hayvan modeliyle yapılan bir çalışmada ise MI sonrası EPO enjeksiyonun kök hücre çoğalması yoluyla miyokardiyal hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (182). Hatta resüsitasyon sırasında SF

ile birlikte verilen EPO'in mikrosirkülasyonu düzenleyerek dokuları koruduğu gösterilmiştir (183).

Bilinen en önemli özelliklerinden birisi EPO'in hipertansiyona neden olmasıdır. Özellikle üremik hastalarda EPO verilmesinin hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir (184). Hipertansiyon gelişiminde EPO'in reseptörünün cyclic guanosine monophosphate (GMP)'in vasküler endotelde birikmesinin sonucu olduğuna inanılmaktadır (185,186). Ayrıca hipertansiyon oluşumundan endotelial NO oluşumundan sorumlu tutulan tetrahidrobiopterinin (BH4)'in EPO tarafından sentezinin artırılmasına dayandırılmaktadır (187). EPO'in hipertansiyona yol açması ayrıca hayvan çalışmasında vasküler endotelin-1 reseptör ekspresyonunu arttırmasına bağlanmıştır (188). Bir başka çalışmada NO sentaz enzim aktivitesini arttırmasıyla da bu hipertansif etkinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (189). Fakat çalışmamızda EPO ile normal istirahat dönemindeki sistolik ve diyastolik tansiyonlar arasında ilişki olmamasına rağmen ($p>0.05$) nabız artışı ile birlikte EPO seviyesi de arttı ($p<0.05$). Tansiyondan bağımsız olarak nabız ile EPO arasındaki bu pozitif ilişki özellikle aneminin kompanzatuvar mekanizması olarak ve artmış sempatik aktivite ile nabızın artmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda hastalarda anlamlı kansızlık bulgusuna rastlanmadı. EPO'in diğer araştırılan bir yönü ise hücre ve özellikle beyin hücrelerini iskemik hadiselerden korumasıdır. Aneminin eşlik ettiği iskemik hadiselerde beyin korteksinde HIF-1 α , nNOS ve VEGF'in arttığı bilinmektedir (190). Bir çalışmada iskemik hasarlara karşı özellikle ilk 6 saat içinde EPO uygulandığında koruyucu etkisinin yüksek olduğu gösterilmiştir (191). Hatta EPO'in insan ve hayvan kaynaklı hücre kültürlerinde iskemik-hipoksik ve enflamatuvar hasarlara karşı beyini koruduğu gösterilmiştir (192). İmmatür doğmuş preterm yenidoğanlara erken dönemde yüksek dozda EPO verildiğinde ise kontrol grubundan daha düşük oranda ROP ve intrakraniyal hemoraji geliştiği gösterilmiştir (193). Başka bir çalışmada kalp akciğer makinesine bağlanan ve opere edilen hastalara işlem öncesi EPO verildiğinde verilmeyenlere göre beyinde hiç kanama odağının saptanmadığını ve beyini koruyucu etkisinin olduğu iddia edilmektedir (194). Çalışmamızda hastaların kan durumu ile EPO ilişkisi de incelendi fakat hemoglobin düzeyi ile test öncesi ($p>0.05$) ve sonrası ($p>0.05$) EPO düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde HUTT yapılan hastaların serum EPO düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmadı. Vakalarımızın tamamının tilt testi sonrası EPO değeri test öncesine göre hafif daha yüksekti ($p>0.05$). HUTT pozitif olan hastaların test öncesi ve sonrası EPO değerleri karşılaştırıldığında ise test sonrası EPO

düzeyi test öncesinden daha yüksekti ($p>0.05$). Bunun nedeni ayakta bekleme sonrası oluşan hipotansiyona, hastaların test sırasındaki stres ve adrenerjik deşarjlarına bağılı olabilir. Çalışmamızda HUTT pozitif vakaların negatif vakalara göre, HUTT negatif vakaların ise kontrol grubuna göre test öncesi ve sonrası EPO değerleri daha yüksek bulundu. Özellikle HUTT pozitif vakaların test sonrası EPO düzeyleri HUTT negatif ile kontrol vakalarının oluşturduğu gruba göre daha yüksek saptandı ($p:0.007$)(Şekil 4.2). HUTT pozitif vakalarındaki bu EPO düzeyindeki yükseklik serum örneğinin testten hemen sonra alınmış olması, test sırasındaki perfüzyon değişiklikleri ve kompensatuar mekanizma olarak perfüzyonu sağlamak için tansiyonu arttırmaya yönelik olabilir.

G_{1a} grubunun test sonrası EPO düzeyleri G_2 grubu ($p<0.05$) ve G_{1b} gruplarından daha yüksekti ($p=0.05$). EPO'in bu artışı koruyucu mekanizma olarak kabul edilebilir. Literatürde de senkoplu veya tansiyon düşüklüğü olan bireylerdeki EPO düzeyini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır ancak tansiyonu düşük olan kişilere EPO verildiğinde sistolik ve diyastolik tansiyonlarının arttığı gösterilmiştir (195,196). Otonom nöropatili hastalarda ortostatik hipotansiyonuna yönelik EPO tedavisi verildiğinde olumlu cevap alınmıştır (197). Diğer tedavilere cevap alınamayan POTS'lu hasta grubuna EPO tedavisi uygulandığında hastaların %71'inde ortostatik intoleransa ait semptomların tamamen gerilediğı gösterilmiştir (198). EPO'in dinlenme durumunda diğer hemodinamik parametrelerde değişiklik yapmaksızın diyastolik kan basıncını arttırdığı da belirtilmiştir (198).

Çalışmamızda HUTT pozitif olan hastalardan mikst tip ile kardiyo inhibitör tip senkoplular karşılaştırıldığında; kardiyo inhibitör senkoplu vakalarda EPO'in ($p>0.05$) test öncesi, mikst tip senkoplu vakalarda ise EPO'in ($p>0.05$) test sonrası düzeyi daha yüksekti. Mikst tipde senkop sonrası EPO düzeyinin artması mikst tipde senkoba maruz kalanların daha fazla hipotansiyona maruz kalmasına bağılı olabilir..

Mikst tip senkop ile vazodepressör senkop arasında yapılan karşılaştırmada ise vazodepressör senkoplularda başlangıç EPO değerleri daha yüksekti ($p<0.05$). Vazodepressör senkoplularda test sonrası EPO düzeyi de ($p>0.05$) daha yüksekti. Ancak istatistiki olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni vakaların maruz kalmış oldukları hipotansif periyodlarının kompensatuar mekanizmalarla EPO'yu yükseltmesine bağılı olabilir. EPO'in artması ile tansiyon değerlerinin yükselmesi hastanın senkoptan korumasını sağlıyor olabilir.

Kardiyo inhibitör senkop ile vazodepressör senkop arasında EPO değerlerine göre yapılan karşılaştırmada; vazodepressör senkopta test öncesi ($p>0.05$) ve sonrası

(p:0.052) EPO düzeyi önemli derecede yüksekti. Bu durumun tansiyonun düşmüş olduğu durumlarda EPO daha çok yükselerek tansiyonu yükseltiyor olabilir. Normalde EPO'in kandaki seviyesi oldukça düşüktür ve 10mU/ml'in altında kabul edilmektedir. Ancak hipoksik stress durumlarında bunun yaklaşık 1000 kat artarak 10,000 mU/ml'ye ulaştığı gösterilmiştir (199). EPO'in yarılanma ömrü yaklaşık 5 saat olarak kabul edilmektedir. Eğer EPO seviyesine daha geç baksaydık veya senkop atağından bir süre sonra gecikmeli olarak kan örnekleri alınabilseydi muhtemelen daha yüksek sonuçlar elde edecektik.

Senkopta korkulan en önemli durum global olarak beyin perfüzyonun bozulması, buna bağlı olarak nöronal fonksiyonların kısa ve uzun vadeli etkilenmesidir. Atoninin gelişmesiyle serebral perfüzyonun devam ettiği ve nöronal hasar gelişmesini önleyerek hastayı hasardan koruduğu ileri sürülmektedir. Çocukluk çağı senkobunda nöronal hasarlanma ile ilgili yapılmış bir çalışmaya İngilizce ve Türkçe medikal kayıtlarda rastlanmamıştır. Bu çalışmada oluşan geçici klinik tabloların beyin dokusunda hasar oluşturup oluşturmadığı değerlendirildi. Bu amaçla çalışmamızda da nöronal hasar olup oluşmadığını değerlendirmek amacıyla NSE ve S100B proteinlerinin seviyeleri incelendi. Çünkü bu proteinlerden S100 proteinleri nükleus ve sitoplazmada bulunmakta ve hücrelerdeki birçok hücresel işlemin gerçekleşmesine katkıda bulunmaktadır.

S100B glial hücrelere spesifik olarak kabul edilmekte ve astrositlerde bulunmaktadır. Ancak sadece astrosit hücreleri ve NG2 ifade eden kan damarlarına yakın hücrelerden salgılanmaktadır (200). Bu proteinin melanoma hücrelerinin proliferasyonunu sağladığı, Ca stimülasyonuna katkıda bulunduğu ve protein kinaz-c ilişkili fosforilasyonu inhibe ettiği, astrositosis ve aksonal proliferasyonda rol oynadığı kabul edilmektedir (200). Ayrıca mikrotübule toplanmasını inhibe ettiği kabul edilmektedir. MSS gelişiminde bir nörotrofik faktör olduğuna ve nöronal yaşamı devam ettiren bir protein olduğuna inanılmaktadır. Özellikle erişkin organizmada sinir sisteminin hasarının klinik ve laboratuvar olarak bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (201,202,203). Ayrıca kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (203).

HUTT öncesi S100B düzeyi senkoplularda kontrol grubuna göre farklı değildi (p>0.05). S100B'nın yarı ömrü 2-6 saat olduğundan senkoptan sonra test yapılınca kadar geçen sürenin uzun olması nedeniyle farklılık çıkmamış olabilir. İnme geçirmiş olan hastalarda yapılan çalışmalarda inme olayından 2-3 gün sonra S100B düzeyinin en

yüksek seviyeye ulaştığı bildirilmiştir(204,205).Senkoplu gruba 2-3 hafta sonra HUTT uygulandı. HUTT'ne kadar geçen sürenin uzun olması nedeniyle S100B normale dönmüş olabilir. S100B'nin oluşan hasarın derecesi ile ilişkili olarak arttığı bilinmektedir ve bir çalışmada 11 dakika süren statik apne ile oluşturulan bilinç kaybından sonra serum S100B değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (206). Fakat bizim çalışmamızda test öncesi farklılık olmadığı gibi HUTT sonrası ölçülen değerlerde de ciddi değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). S100B düzeylerindeki farklılığın olmaması test sonrasında alınan kan örneğinden kaynaklanabilir. Eğer kan örnekleri daha geç alınsaydı daha yüksek sonuçlar elde edilebilirdi.

Çalışmamızda HUTT öncesi ($p>0.05$) ve sonrası ($p>0.05$) S100B düzeylerinin her iki cins arasında farklı olmadığı görüldü.HalbukiGazzolo ve ark. (207) 1 ay ile 15 yaş arası 1004 sağlıklı çocuktan oluşan çalışmada S100B konsantrasyonu kızlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık küçük yaş grubundaki çocukların daha fazla strese maruz kalmalarına bağlanabilir.

S100B'nin serum pikinin hipoksik beyin hasarından sonraki 24 saat içerisinde, travmatik beyin hasarından ise hemen sonra oluştuğu, yarılanma ömrünün 60 dakikadan az olduğu bildirilmiştir (208,209). Hastalarımızda senkop testin ortalama 29.86 ± 13.70 dakikasında gelişti. Çalışmamızda HUTT sırasında daha geç bayılan hastalarda test öncesi S100B düzeyleri ($p<0.05$) de daha yüksekti. Senkop gelişme süresinin gecikmesi beyin daha uzun bir süre hipotansiyon ve hipoperfüzyona maruz kalmasını ifade eder ve bu grupta S100B'nin daha yüksek olmasını açıklar. Çalışmamızda S100B ile yaş arasında ters ilişki saptandı. Serum S100B düzeyinin yenidoğan dönemindeki bir yükseklikten sonra 18 yaşına kadar yaşla ters orantılı olarak azaldığı bildirilmiştir (210).Yoğun bakım hastalarında yapılan başka bir çalışmada beyin hasarı olmaksızın çoklu travması olan, şiddetli organ yetmezlikli, şiddetli anemi varlığında ($Hb<7$ g/dl) S100B değerleri önemli derecede yüksek bulunmuştur (211).Aynı çalışmadabeyindeki oksijen transportunun şiddetli anemi nedeniyle düşük olmasının beyinde hücre fonksiyonlarını bozduğu, bunun da S100B düzeyinin yüksekliğine neden olabileceği düşünülmüştür (211).Çalışmamızda hastalarımızın ortalama hemoglobin değeri 13.39 ± 1.04 g/dl olarak saptanmış ve S100B ile hemoglobin arasında ($p>0.05$) anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda tilt testi yapılan hastaların S100B düzeylerinin boy ($p>0.05$) ve vücut ağırlığı ($p>0.05$) ile bir ilişkisi olmadığı gibi başlangıç sistolik ($p>0.05$) ve diyastolik ($p>0.05$) tansiyon değerleri ile S100B arasında ilişki yoktu.HUTT yapılan hastaların başvuru sırasındaki QTc süresi ile S100B arasında

herhangi bir ilişki yoktu ancak PR süresinin uzamasıyla test sonrası S100B düzeyinin azaldı ($p < 0.05$). PR'nin uzaması yaşla birlikte beklenen bir bulgu olduğundan dolayı olarak yaşın etkisi olabilir.

S100B'nin düzeyi senkoplu grupta (G_1) test öncesi HUTT negatif olanlarda (G_{1b}) pozitif olanlardan (G_{1a}) anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.05$). G_{1a} 'daki yükseklik bu gruptaki vakaların daha önceleri senkop ve hipotansif durum yaşamış olmalarıyla ilişkili olabilir. Fakat HUTT negatif ile pozitif vakalar arasında test sonrası S100B düzeyi açısından bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Bu durum HUTT sonrası kan numunelerinin hemen alınmasıyla ilgili olabilir. HUTT pozitif olan hastaların senkop tipine göre S100B'nin test öncesi ve sonrası düzeyleri açısından; mikst tip ile kardiyoinhibitör tip senkoplu vakalar karşılaştırıldığında; mikst tip senkoplu vakalarda S100B'nin ($p > 0.05$) test öncesi düzeyi daha yüksekti. Bu mikst tip senkoplu vakalarda hipotansiyonun varlığına bağlı olarak serebral perfüzyonun azaldığının bir göstergesi olabilir.

HUTT pozitifliğinin pasif veya provakasyonlu evrede olmasına göre test öncesi ve sonrası S100B değerleri açısından yapılan karşılaştırmada provakasyonlu evre ile testi pozitif olanların test öncesi S100B düzeyi daha yüksekti ($p < 0.05$). Ayrıca provakasyonlu evrede testi pozitif olan hastaların test sonrası S100B düzeyleri hafif daha yüksekti. Bunun nedeni provakasyonla testi pozitif olan hastaların ayakta geçirdikleri sürenin daha fazla olması ve sublingual nitrogliserinin tansiyon düşürücü etkisi nedeniyle olabilir. Senkop sırasında tansiyonu ölçülebilen ve ölçülemeyenlerin serum S100B düzeylerinin kıyaslandığında; tansiyonu alınmayanların test sonrası S100B ($p > 0.05$) düzeyleri daha yüksek bulundu. Hermann ve ark. inme, travmatik beyin etkilenmesi, kardiyopulmoner bypass eşliğindeki kardiyak ameliyatlardan sonraki dönemlerde beyin hasarının göstergesi olarak S100B proteininin artışı bildirmişlerdir (212).

Diğer bir protein de NSE olup gamma-enolase olarak bilinmekte ve phosphopyruvate hidratase olarak görev yapmaktadır. Genellikle gelişmiş nöronlarda ve nöronal orijinli hücrelerde bulunmaktadır (213,214). Bir çok çalışmada NSE'nin akut iskemik inme, subaraknoid kanama, Creutzfeldt-Jacob hastalığı, hipoksik beyin hasarı, kafa travması, status epileptikus ve pediatrik migren hastalarında arttığı bildirilmiştir (215). Vakalarımızın yaşlarının artmasıyla testten önce ($p < 0.05$) ile testten sonra ($p < 0.05$) NSE düzeyleri azaldı. Geyer ve ark yaşları 6 ay- 15 yaş arası olan hafif kafa travmalı çocukların serum S100B ve NSE düzeylerine bakmışlar ve yaşla birlikte her ikisinin de azaldığını bildirmişlerdir (216). Vakalarımızın NSE düzeyleri vücut ağırlığı

($p < 0.05$) ve boy ($p < 0.05$) artışına ters orantılı olarak azaldı. NSE çocuklarda nöronal olgunlaşma ile azalıyor olabilir. Çalışmamızda test öncesi sistolik tansiyon ($p < 0.05$) artışıyla NSE seviyesinde arttı. NSE'nin yükselmesi ile tansiyon ilişkisi kompensatuar mekanizmaya da bağlanabilir. Beaudeau ve ark. (217) hemolizde kan NSE düzeyinin yükseldiğini belirtmişler fakat bu güne kadar yapılan diğer çalışmalarda NSE düzeyiyle anemi ilişkisi ile ilgili bilgiye rastlanılmamıştır. Bizim vakalarımızda NSE düzeyi ve vakalarımızın hemoglobin değerleri arasında bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Wunderlich ve ark. iskemik inme ile başvuran 58 hastayı kapsayan çalışmada en yüksek NSE konsantrasyonu ataktan 7 ve 18 saat sonra saptanmış, 2. ve 4. günleri takiben ise ikinci bir artış gösterdiği belirlenmiş (204). Anand ve ark akut iskemik stroklu 597 vakayı içeren 12 çalışmayı incelemişler ve NSE düzeyi ile strok ciddiyeti arasında bir ilişki saptayamamışlar. Bu belirsizliği kısmen örnek alım zamanına bağlamışlar çünkü NSE düzeylerinin örneklerin alındığı acile başvuru sırasındaki erken dönemden ziyade 24 saat sonra pik yaptığını belirtmişler (218). Lee ve ark (219) tarafından yaşları 18-75 yıl arasında değişen 52'si konvülsiyon, 42'si senkop, 91'i kontrolden oluşan bir çalışmada konvülsiyonlu grubun NSE düzeyi kontrol ve senkoplu hasta grubuna göre anlamlı yüksek ($p > 0.05$) saptanırken, konvülsiyonlu grup ile kontrol grubu arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada konvülsiyonun diffüz beyin hasarı yaptığı fakat senkopun yapmadığı ve NSE'nin konvülsiyon-senkop ayırımında kullanılabileceği ileri sürülmüştür (219). Çalışmamızda HUTT'den önce ve testten hemen sonra alınan serum numunelerinde NSE'nin yüksek olmamasının nedeni örneklerin erken alınması, NSE'nin molekül ağırlığının (75 kDa) büyük olması ve yarılanma ömrünün uzun (48 saat) olmasına nedeniyle kanda ölçülecek seviyeye ulaşmamış olması olabilir.

Senkoplu olanlarda NSE düzeyi kontrol grubunun başlangıçtaki değerinden istatistiki olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü ($p > 0.05$). Bu senkoptan sonra geçen sürenin uzamış olmasına ve senkop sonrası ailelerin tansiyon arttırıcı tedbirlerine bağlanabilir. Ayrıca HUTT sonrası bakılan değerinin kontrol grubunun başlangıç değerinden daha da düşük olduğu tespit edildi ancak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p > 0.05$). Bu serum örneğinin erken alınmasından kaynaklanabilir.

HUTT pozitiflerin NSE düzeylerinin normal kontrol grubundan daha düşüktü ($p > 0.05$). HUTT sonucu negatif olanların NSE değerleri de kontrol grubundan düşüktü ($p > 0.05$). Bunun nedeni hastalardan serum numunesinin erken alınması olabilir.

Senkop türüne göre yapılan kıyaslamada ise testten önce ile sonra mikst, kardiyoinhibitör ve vazodepressör ($p > 0.05$) tipler arasında NSE yönünden farklılık

yoktu ($p>0.05$). Fakat vazodepressör tipte en düşük NSE düzeyleri tespit edildi. Hipoperfüzyona bağlı olarak NSE yükselmemesi serum numunesinin alınma süresinin kısa olmasına ve henüz NSE'nin yükselmesi ile ilişkili olabilir. HUTT sonrası senkop gelişenlerden provakasyonla senkop gelişenlerde pasif olarak senkop gelişenlere göre testten önce ($p>0.05$) ve testten sonra ($p>0.05$) NSE daha yüksekti. Bunun nedeni provakasyonla senkop gelişenlerde ayakta daha uzun süre beklemeye bağlı olarak beyin dolaşımının daha fazla etkilenmesi olabilir. Senkop sırasında tansiyonu ölçülebilen ve ölçülemeyenlerin testten önce ($p>0.05$) ve sonra ($p>0.05$) NSE düzeyleri benzer bulundu. Ayrıca asistoli gelişen 11 hasta ile 90 asistolisiz hastanın verilerinin karşılaştırılmasında da farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Eğer senkop sonrası alınan kan numunesi için erken değilse senkobun NSE düzeyini arttıracak kadar beyinde hasar oluşturmadığı söylenebilir. Aslında çok önemli bir nöronal hücre hasarının göstergesi olsa da nitroprussid ile kontrollü hipotansiyon oluşturulmuş bir çalışmada S100B düzeyinin artmasına rağmen NSE düzeyinin değişmediği gösterilmiştir (220). Başka bir çalışmada ise travmatik beyin hasarı olanlarda NSE'nin S100B gibi yükseldiği gösterilmiştir (221). Karotik endarterektomi yapılanlar karotik stent uygulanan kişilerle kıyaslandığında karotik stent uygulananlarda NSE ve S100B'nin her ikisinin de artmış olduğu bildirilmiştir (222). Hatta travmatik beyin hasarı olan 169 hastanın Glasgow koma skoru ile NSE arasında ciddi bir ters korelasyon gösterilmiştir (223). Çalışmamızda da HUTT sonrası ve öncesi NSE ile S100B arasında herhangi bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

Vazovagal senkop çocuk ve ergenlerin önemli bir sağlık problemidir ve yaşla birlikte artmaktadır. Senkop gelişmesi çocuk ve ailede ciddi sosyal ve sağlık problemlerine yol açmaktadır. En korkulan klinik tablo tekrarlanan senkoplara bağlı santral sinir sisteminin etkilenmesidir. Görülme sıklığı yüksek olan bu klinik tablonun etyolojisine ve oluşan stres büyüklüğünü açıklamaya yönelik yapılan bu çalışmada hastalığın bulguları, risk faktörleri saptandı. Hastalığın yaşla birlikte arttığı, cinsiyetle ilişkisinin olmadığı görüldü. HUTT'in bayılma ve baş dönmesi şikayeti ile başvuran hastaların %73.2'inde literatüre benzer oranda pozitif olduğu görüldü. Ayrıca etyopatolojiye yönelik yapılan değerlendirmede EPO'in hipoperfüzyona karşı organizmayı koruyarak yüksek kaldığı ve özellikle hipotansif klinik tabloların geliştiği senkop ataklarında yükseldiği görüldü. Hastalığın merkezi sinir sistemine etkileri için santral sinir sistemi hasarının göstergeleri olan NSE ve S100B ile incelenmeye çalışıldı. Ancak senkop ile NSE ve S100B düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Bu ilişkinin

gösterilememesi, senkoptan sonra hastaya hemen müdahale edilmesine, oluşan senkop süresinin kısalığına, hastaların hipoperfüzyona karşı hazırlıklı olarak hastaneye gelmesiyle ilgili olabilir. NSE ve S100B seviyelerinde yükselme olmaması kan numunelerinin testten hemen sonra alınması ve yükselme için yeterli zaman olmamasına bağlı olabilir. Gelecek çalışmalarda senkop etyopatolojisinde NSE ve S100B araştırılmak istenildiğinde kan numuneleri daha geç alınmalıdır.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada EPO'in senkop grubunda HUTT öncesi düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti. HUTT sonrası EPO değerleri daha da yüksekti. Dolayısıyla EPO senkopta kompensatuar koruyucu bir role sahip olabilir. HUTT öncesi ve sonrasında baktığımız NSE ve S100B düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi. Ancak NSE ve S100B'nin kanda ölçülebileceği seviyeye ulaşmadan önce kan numunesi alındığı için sonuç bu şekilde çıkmış olabilir. Gelecekte S100B ve NSE'in rolü ile ilgili yapılacak çalışmalarda kan örnekleri daha geç alınmalıdır.

5.1 SONUÇ ve ÖNERİLER

- ✚ Senkop serebral dolaşımın geçici ve ani etkilenmesi sonucu gelişen ve oldukça sık rastlanan bir şikayet olup hastaneye yatış nedenlerinin %1-6'sını, pediatrik acil servis başvurularının da %1'ini oluşturmaktadır. Bu çalışmada HUTT uygulanmış (G₁)138 vaka ile 40 kontrol vakasının (G₂) bulguları değerlendirildi. Şikayeti olan vakalar arasında kız cinsiyette daha fazla senkop görüldüğü saptandı.
 - Adölesan döneme geçişte kız çocuklarının menstruasyon ve psikojenik problemler, okulda resmi bayramlarda ayakta ve sınıfta sırada oturur vaziyette uzun süre beklemelerinden kaynaklanabilir.
- ✚ Senkop nedeni ile başvuranlarla kontrol grubu arasında vücut ağırlığı (p:0.244) yönünden farklılık saptanmadı. Ancak kontrol grubunun yaşça daha küçük (p:0.003) ve boylarının daha kısa olduğu (p:0.005) görüldü.
- ✚ Ayrıca G₁ vakalarının başlangıç muayenesindeki sistolik (p:0.046) ve diyastolik (p:0.027) tansiyonları G₂ grubundan daha yüksek bulundu.
 - Senkop deneyimi olan bireylerin senkoptan korunmak için tuzlu ve bol sıvı tüketmesine, kompansantuar mekanizmaların tansiyonu yükseltmelerine bağlandı
- ✚ Kontrol grubunun daha anemik olduğu (p:0.010) saptandı.
 - Kontrol grubunun yaşlarının daha küçük olması, senkoplu grupta istatistiki anlamlı olmasa da EPO'in daha yüksek saptanmasına bağlı olabilir.
- ✚ Başvuru sırasında alınan EKG kayıtlarından yapılan değerlendirmede nabız (p:0.117), PR süresi (p:0.590) ve QTc (p:0.324) arasında farklılık olmadığı görüldü.
 - Seçilen hastalardan kardiyak ve iletim defekti olan hastaların ekarte edildiğinin bir göstergesidir.
- ✚ G₁ vakalarının başvuru sırasında hastadan ve aileden alınan senkop ile ilgili sorgulamadan ortalama senkop sayısının 1.33 ± 1.25 defa (0 ile 6 senkop) olduğu öğrenildi. Hikayede senkop sayısı ile HUTT pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiki olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.078). HUTT pozitif olan vakaların % 63.37'sinin, testi negatif olanların % 43.24'ünün bayılma

şikayeti ile başvurduğu görüldü. HUTT negatif vakaların çoğunluğunun baş dönmesi şikayeti ile başvurmuş olmasına bağlandı.

- ✚ HUTT'invakaların %73.2'sinde (n=101) pozitif (G_{1a}) sonuçlandığı ve ortalama senkobun tilt testinin 29.86±13.70. dakikasında geliştiği saptandı. Bu vakalardan 35'inde pasif evrede, 66'inde ise ilaçla provakasyon sonrası senkop bulgularının geliştiği saptandı (p>0.05). Fakat 37 vakada (% 26.8) ise senkop bulguları gözlemlenmedi (G_{1b}).
 - Testin sensitivitesinin literatürle uyumlu olduğu, uygulanan provakasyon ile test sensitivitesinin artırıldığı görüldü
- ✚ HUTT pozitif hastalar değerlendirildiğinde senkobun yaşla birlikte arttığı görüldü.
 - Literatürde de yaşla birlikte artmaktadır. Bu durum adolesan döneme geçişte çocukların beslenme, hormonal ve fizyolojik adaptif değişikliklerine bağlandı.
- ✚ Senkobu olan vakalar da senkop türüne göre 3 farklı grupta incelendi. Test sonucunda 11 vakada izole kardiyoinhibitör, 31 vakada vazodepressör ve 59 vakada mikst tipte senkop geliştiği görüldü.
 - Bulgular literatürle uyumluydu
- ✚ Vazodepressör tipte senkobu olan vakaların yaşlarının diğer senkop türlerinden daha yüksek olduğu, başlangıç sistolik ve diyastolik tansiyonlarının daha yüksek olduğu bulundu. Senkop gelişme sürelerinin daha geç olduğu görüldü
 - Bu da yaşla birlikte artan senkop ataklarının kompensantris mekanizmalarla değişmesine bağlandı
- ✚ Kardiyoinhibitör tip senkop vakalarında test öncesi sistolik tansiyon (p:0.009) ve mikst senkopta ise senkop sırasındaki nabız (p:0.002) değerleri daha yüksek olduğu saptandı.
- ✚ Yapılan değerlendirmede EPO'in senkoptaki rolü incelendi. EPO'in hastaların yaş (p:0.001), vücut ağırlığı (p:0.0001) ve boylarından (p:0.0001) etkilendiği saptandı. Bu da hastaların yaşla birlikte angiogenesis ve antioksidatif yönlerinin yanında kompensatuar mekanizma olarak EPO'in yüksek kaldığının bir göstergesi olarak alınabilir.
- ✚ EPO ile test öncesi vakaların sistolik ve diyastolik tansiyonları arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.
 - Seçilen hastaların senkop dışında şikayetinin olmamasına

- Seçilen hastalarda kronik böbrek hastalığı gibi ciddi bir stresin olmamasına bağlanabilir
- ✚ Senkop sırasındaki nabız sayısı arttıkça EPO'nun test öncesi (p:0.041) ve test sonrası (0.046) değerleri de hafif artmaktaydı.
 - Kompansatuar mekanizma olarak hipoperfüzyonu engellemek amacıyla kardiyak outputu arttırmasına bağlanabilir
- ✚ Normalde anemi ve hipoksinin üretiminde en önemli iki uyarıcı olduğu EPO'nun tilt testinden önce (p:0.566) ve sonraki (p:0.443) düzeyleri ile hemoglobin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Vakaların anemik olmamasından kaynaklanabilir
- ✚ HUTT yapılan hastaların test sonrası EPO değerinin test öncesine göre hafif daha yüksek olduğu saptandı. Çok artmamış olması;
 - Yeterince serebral hipoperfüzyonun gelişmemesine
 - Kompansatuar mekanizma ile EPO'nun yükselmesine
 - Hastada senkop kliniği oluşur oluşmaz hemen testin sonlandırılmasına bağlanabilir
- ✚ G_{1a} vakaların negatif olan vakalara göre EPO değerleri daha yüksek bulundu
 - Hipoperfüzyona cevap olarak EPO'nun salınmasına bağlandı
- ✚ HUTT pozitif olan hastaların senkop tipine göre verilerinin analizinde mikst tip ile kardiyoinhibitör tip senkoplu vakalar karşılaştırıldığında; kardiyoinhibitör senkoplu vakalarda EPO'nun (p:0.792) test öncesi, mikst tip senkoplu vakalarda EPO'nun (p:0.201) test sonrası düzeyi daha yüksek saptandı. Mikst tip senkop ile vazodepressör senkop arasında yapılan değerlendirmede vazodepressör senkopta test öncesi EPO değerleri daha yüksek olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. (p:0.034). Ayrıca vazodepressör senkopta istatistiksel anlamlı olmasa da test sonrası EPO düzeyi (p:0.188) daha yüksek saptandı. Kardiyoinhibitör senkop ile vazodepressör senkop arasında EPO değerleri açısından yapılan karşılaştırmada; vazodepressör senkopta test öncesi (p:0.303) ve sonrası (p:0.052) EPO düzeyi önemli derecede yüksek ölçüldü
 - EPO'yu sekrete eden en önemli faktör hipotansiyona bağlı gelişen hipoperfüzyon olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir
 - Mikst tip ve vazodepressör tiplerde kan basıncı değişikliği EPO'nun salınmasına neden olmaktadır

- ✚ Senkop şikayeti ile başvuran vakaların santral sinir sistemi etkilenmesinin incelenmesi amaçlandı. Bunun için senkop şikayeti olan vakalardan HUTT'den önce ve sonra serum örnekleri alınarak bu örneklerden NSE ve S100B düzeyleri ölçüldü. Ölçülen değerler kontrol grubundan alınan serum örneklerindeki değerlerle kıyaslandı.
- ✚ Vakaların yaşının artmasıyla NSE düzeylerinin azaldığı saptandı. Ayrıca NSE düzeylerinin vücut ağırlığı (p:0.022) ve boy ile (p:0.036) ters ilişkili olduğu görüldü.
 - Yaş ile birlikte kan beyin bariyerinin olgunlaşmasına
 - Kompansatuar mekanizmaların devreye girmesiyle beyinin hipoperfüzyona toleransın artmasına
 - EPO'in artmasına bağlanabilir
- ✚ NSE'nin test öncesi sistolik tansiyon (p:0.033) ile arttığı tespit edildi. Sistolik tansiyonun artması EPO ve diğer hipoperfüzyona cevap olarak artan fizyolojik mekanizmalara bağlıdır
- ✚ Senkop türüne göre kıyaslandığında gruplar arasında NSE değerlerinde farklılık saptanmadı. Farklılığın saptanmaması
 - Ciddi hipoperfüzyon stresinin oluşmamasına
 - Kan beyin bariyerinin olgunlaşmasına
 - Kan numunelerinin erken alınmasına
 - Artmış EPO'ya bağlı olarak kan basıncı değerlerinin yükselmesine bağlanabilir
- ✚ Provakasyonla senkop gelişenlerde pasif olarak senkop gelişenlere göre test öncesi (p:0.184) ve test sonrası (p:0.264) NSE düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu da provakasyonla senkop gelişenlerin daha uzun süre ayakta kalması ve hipoperfüzyon stresine maruz kalmalarına bağlanabilir
- ✚ HUTT öncesi alınan örneklerden yapılan değerlendirmede S100B'nin senkop şikayeti olanlar ile kontrol grubunda farklı olmadığı saptandı (p:0.996).
 - Ciddi hipoperfüzyon stresinin oluşmamasına
 - Kan beyin bariyerinin olgunlaşmasına
 - Kan numunelerinin erken alınmasına
 - Artmış EPO'ya bağlı olarak kan basıncı değerlerinin yükselmesine bağlanabilir

- ✚ Vakaların HUTT öncesi (p:0.182) ve sonrası (p:0.788) S100B düzeyi ile cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.
- ✚ HUTT sırasında daha geç bayılan hastaların HUTT öncesi S100B düzeylerinin (p:0.002) de daha yüksek olduğu tespit edildi.
 - Uzun süre ayakta kalması
 - Hipoperfüzyon stresine HUTT öncesi de uzun süre maruz kalmalarına bağlanabilir.
- ✚ G_{1b} vakalarının HUTT öncesi alınan değerlerinde G_{1a} vakalarının S100B düzeyleri G_{1a} vakalarınınkinden anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p:0.044).
 - G_{1a} vakalarının daha fazla hipotansiyon ve bradikardi gibi perfüzyon streslerine maruz kalmalarına bağlanabilir
- ✚ Provakasyonlu evre ile tilt testi pozitif olanların test öncesi S100B düzeyi daha yüksek olduğu (p:0.002) saptandı.
 - Uzun süre ayakta kalması
 - Hipoperfüzyon stresine maruz kalmalarına bağlanabilir
- ✚ **Senkop organizma ve santral sinir sistemi için ciddi bir streştir ancak;**
 - Fizyolojik kompensatuar mekanizmalar
 - Kan beyin bariyerinin olgunlaşması
 - Atoni ile beyin perfüzyonunun hemen sağlanması
 - EPO'in artışı
 - Kardiyak outputun artması ile birlikte vagal uyarılar ciddi hasarın oluşmasını engellemektedir.
 - Oluşan hasarın gösterilmesinde NSE ve S100B duyarlı değildir.
 - Yapılacak testlerde kan örneklerinin bu göstergelerin yarılanma ömrüne uygun olarak alınması daha güvenilir sonuçların alınmasını sağlayacaktır

7. KAYNAKLAR

1. Benditt DG, Remole S, Milstein S, Bailin S, et al. Syncope: causes, clinical evaluation and current therapy. *Annu Rev Med* 1992; 43:283-300.
2. Savage DD, Corwin DD, Mcgee DL, Kannell WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985; 16:626-629.
3. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope, *Eur Heart J* 2001; 22:1256-1306.
4. Amirati F, Clivicchi F, Biffi A. Head-up tilt testing potentiated with low dose sublingual isosorbide dinitrate: A simplified time saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135:671-677.
5. Lin YJ, Lee PC, Hwang B, Meng CCL. Tilt table test in children with unexplained syncope. *Acta Cardiol Sin* 2006; 22:142-147.
6. Heidenreich S, Rahn KH, Zidek W. Direct vasopressor effect of recombinant erythropoietin on renal resistance vessels. *Kidney Int* 1991; 39:250-265.
7. Neusser M, Tepel M, Zidek W. Erythropoietin increases cytosolic free calcium concentration in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc.Res* 1993; 27:1233-1236.
8. Takahashi K, Totsune K, Imai Y, Sone M, Nozaki M, Murakami O, et al. Plasma concentrations of immunoreactive-endothelin in patients with chronic renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Sci* 1993; 84:47-50.
9. Jandeleit K, Heintz B, Gross-Heitleled E, Kindler J, Sieberth HG, Kirsten R, et al. Increased activity of the autonomic nervous system and increased sensitivity to angiotensin II infusion after therapy with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1990; 56:220-221.
10. Kusano E, Akimoto T, Inoue M, Masunaga Y, Umino T, Ono S, et al. Human recombinant erythropoietin inhibits interleukin-1 β stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:597-603.
11. Feit LR: Syncope in the pediatric patient: Diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Adv Pediatr* 1996; 43:469-494.
12. Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, et al. Unconscious confusion. a literature search for definitions of syncope and related disorders. *Clin Auton Res* 2005; 15:35-39.

13. Senkop Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2009 güncellemesi). Türk Kardiyol Dern Arş, 2009; 8:135-170.
14. Noble R. The patient with syncope. JAMA 1977; 237:1372-1376.
15. Fischer JWJ, Cho CS: Pediatric syncope: Cases from the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2010; 28:501-516.
16. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. Heart 2003; 89:353-358.
17. Johnson RH, Spalding JMK. Disorders of the autonomic nervous system. Philadelphia: FA Davis, 1974: 269-279.
18. Foster M. A Text book of physiology. 5th ed. London: Macmillan; 1890.
19. [Aydin MA](#),[Salukhe TV](#),[Wilke I](#),[Willems S](#). Management and therapy of vasovagal syncope: A review. [World J Cardiol](#)2010; 2:308-315.
20. Hill HB. The influence of the force of gravity on the circulation of the blood. J Physiol Lond 1895; 18:15-53.
21. Cotton TF, Lewis T. Observations upon fainting attacks due to inhibitory cardiac impulses. Heart 1918-1920; 7:23-34.
22. Lewis T. Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism- with comments on Gower's and Nothnagel's syndrome. Br Med J 1932; 1:873-876.
23. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. Lancet 1986; 1:1352-1355.
24. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. Am J Med 1994; 97:78-88.
25. Dindar A, Çetin B, Ertuğrul T, Cantez T. Sublingual isosorbide dinitrate-stimulated tilt test for diagnosis of vasovagal syncope in children and adolescents. Pediatr Cardiol 2003; 24:270-273.
26. Thilenius OG, Quinones JA, Husayni TS, Novak J. Tilt test for diagnosis of unexplained syncope in pediatric patients. Pediatrics 1991; 87:334-338.
27. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F. et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. Am Heart J 1994; 127: 103-111.
28. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. Am J Cardiol 1995; 76:267-272.

29. Friedman NR, Ghosh D, Moodley M: Syncope and paroxysmal disorders other than epilepsy In: in Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, Schor N (eds.), Swaiman's Textbook of Pediatric Neurology, ed 5 China; Elsevier, Inc, 2012, pp 905-925.
30. Johnston MV. Conditions that mimic seizures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 2009-2012.
31. Driscoll Dj, Jacobson SJ, Porter CJ, et al: Syncope in children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1997; 29:1039-1045.
32. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. Am J Cardiol 1999; 84:3-9.
33. Sapin SO. Autonomic syncope in pediatrics: a practice-oriented approach to classification, pathophysiology diagnosis and management. Clin Pediatr 2004; 43:17-23.
34. Rowell LB. Human Cardiovascular Control. Oxford, Oxford, Univecity Pres, 1999; 428-436.
35. Hainsworth R. Syncope and fainting: Classification and pathophysiologic basis. In: Mathias CJ, Bannister R eds. Autonomic failure. Atextbook of clinical disorders of autonomic nervous system. Fourth edition, Oxford, Oxford Univercity Pres 1999; 428-436.
36. Sheldon R, Killiam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. J Am Coll Cardiol 1992; 19:773-779.
37. Gregoratos G, Cheitlin M, Conill A et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on pacemaker implantation). Circulation 1998; 97:1325-1335.
38. [Khoo C](#), [Chakrabarti S](#), [Arbour L](#), [Krahn AD](#). Recognizing life-threatening causes of syncope. [Cardiol Clin](#).2013; 31:51-66.
39. Koutkia P, Watchel TJ. Pulmonary embolism presenting as syncope: case report and review of the literature. Heart Lung 1999; 28:342-347.
40. [Le RJ](#), [Fenstad ER](#), [Maradit-Kremers H](#), [McCully RB](#), [Frantz RP](#), [McGoon MD](#) et al. Syncopein adults with pulmonary arterial hypertension. [J Am Coll Cardiol](#)2011; 58:863-867.
41. [Barst RJ](#), [Ertel SI](#), [Beghetti M](#), [Ivy DD](#). Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. [Eur Respir J](#).2011; 37:665-677.

42. [Howarth](#) S, Lowe JB. The mechanism of effort syncope in primary pulmonary hypertension and cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J* 1953; 15:47-54.
43. Mosquade-Garcia R, Furlan R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102:2898-2906.
44. White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope. *Pharmacotherapy* 2000; 20:158-165.
45. Fogoros RN. Practical cardiac diagnosis: electrophysiologic testing. 3rd ed. The evaluation of syncope. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp. 273-285, 1999.
46. Zaqqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Institute J* 2000; 27:268-272.
47. Rudzicki A, Oko-Lagan J, Kuzma J. Syncope in children and adolescents. *Przegl Lek* 2007; 64:76-79.
48. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ* 2004; 329:336-341.
49. Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86:859-868.
50. Mark AL. The Bezold-Jarisch Reflex Revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *JACC* 1983; 1:90-102.
51. Park MK. Syncope. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. pp. 508-518 5th edition, Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 2008.
52. Stewart JM. Common Syndromes of Orthostatic Intolerance. *Pediatrics* 2013; 131:968-980.
53. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiology in Review* 2008; 16:4-20.
54. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Topical review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519:1-10.
55. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999; 246:893-898.
56. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation* 2005; 111:2997-3006.

- 57.** Gan HW, Lim BC, Teo WS. Electrocardiographical case. Young woman with frequent syncope attacks. *Singapore Med J* 2007; 48:1061-1063.
- 58.** van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008; 18:167-169.
- 59.** Barbara K. Blok Tina M. Newman, Syncope In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stabczynski JS (Eds): *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. Sixth edition. American College of Emergency Physicians / McGraw-Hill Companies, USA, 2004, pp: 359-364.
- 60.** Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Thomsen PE, et al. Guidelines on management of syncope—update 2004, The task force on syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2054-2072.
- 61.** Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996; 6:125-126.
- 62.** Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic Orthostatic Hypotension: A pathophysiological approach. *Circulation*. 2009; 119:139-146.
- 63.** Thomas DJ, Bannister R. Preservation of autoregulation of cerebral blood flow in autonomic failure. *J Neurol Sci* 1980; 44:205-212.
- 64.** McLeod KA.,Dysautonomia and neurocardiogenic syncope.*Curr Opin Cardiol* 2001; 16:92-96.
- 65.** Massin MM, Malekzadeh-milani S, Benatar A. Cardiac Syncope in Pediatric Patients. *Clin. Cardiol* 2007; 30:81-85.
- 66.** Villain E.Cardiac syncope in children. *Arch Pediatr* 2004; 11:169-174.
- 67.** [Strickberger SA](#),[Benson DW](#),[Biaggioni I](#),[Callans DJ](#),[Cohen MI](#),[Ellenbogen KA](#), et al. *Circulation* 2006; 113:316-327.
- 68.** Friedman RA, Moak JP, Garson A Jr. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:152-156.
- 69.** Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope, *Eur Heart J* 2001; 22:1256-1306.
- 70.** [Duckeck W](#),[Kuck KH](#). Syncope in supraventricular tachycardia. Incidence, pathomechanism and consequences. [Herz](#)1993; 18:175-181.
- 71.** Arthur W, Kaye GC. The pathophysiology of common causes of syncope. *Postgrad Med J* 2000; 76:750-753.

72. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, [Grau F](#), [Ngoc DD](#), [Coumel P](#), et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91:1512-1519.
73. Francis J, Sakar V, Nair VK, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005; 2:550-554.
74. Arias MA, Fernandez-Guerrero JC, Herrador J, Pagola C. Catecholaminergic ventricular tachycardia as a cause of sudden death in athletes. *Amj Emerg Med* 2006; 24:253-254.
75. [Kallergis EM](#), [Goudis CA](#), [Simantirakis EN](#), [Kochiadakis GE](#), [Vardas PE](#). Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: A comprehensive review. *TSWJ* 2012; 2012:212178.
76. Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003; 289:2041-2044.
77. Kiliç OU, Tuzcu V. Successful elimination of significant arrhythmia burden with flecainide in an adolescent with long QT syndrome type 3. *Congenit Heart Dis* 2012; 7:E42-45.
78. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Łoskot G, Loskot M, Weglarz L, Hollek A, Szydlowski L. "Challenges of diagnosis of long-QT syndrome in children". *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:1168-1170.
79. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2291-2300.
80. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88:782-784.
81. Hergüner MÖ, Alabaz D, Erdem S, Altunbaşak Ş. Uzun QT sendromu: nöbeti taklit eden seyrek görülen bir durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48:54-56.
82. Bektaşoğlu G, Yılmaz MB, Turgut OO, Tandoğan İ. Uzun QT sendromları. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009; 31:487-501.
83. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1866-1874.
84. Bazett HC. An analysis of time relations of the electrocardiograms. *Heart* 1920; 7:353-370.
85. Davignon A, Rautaharju B, Boisselle E, Soumis F, Megelas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol* 1980; 1:123-130.

- 86.** Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:45-60.
- 87.** Thiene G, Nava A, Angelini A, Daliento L, Scognamiglio R, Corrado D. Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In *Advances in cardiomyopathies* Edited by: Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF. Milano: Springer Verlag 1990: 397-408.
- 88.** McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71:215-218.
- 89.** Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V(1) in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol* 2005; 95:1070-1071.
- 90.** Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prasaka K. et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004; 110:1527-1534.
- 91.** Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al: Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:741-745.
- 92.** Le Guludec D, Slama MS, Frank Ret al. Evaluation of radionuclide angiography in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1476-1483.
- 93.** Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1445-1450.
- 94.** Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia /cardiomyopathy. *Current Opinion in Cardiology* 2006; 21:55-63.
- 95.** Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, et al: The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994;3:959-962.
- 96.** Ahmad F. The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Clin Invest Med* 2003; 26:167-178.

- 97.** Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36:1162-1164.
- 98.** Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, et al: Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* 1986;56:321-326.
- 99.** Protonotarios N, Tsatsopoulou A: Naxos disease and Carvajal syndrome: Cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:185-194.
- 100.** Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable cardioverter/ defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term followup and complications in 60 patients. *Circulation* 2004; 109:1503-1508.
- 101.** Corrado D, Leoni L, Link MS, Link MS, Bella PD, Gaita F, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *Circulation* 2003; 108:3084-3091.
- 102.** Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion C, Drenckhahn J, Norman MW, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:400-408.
- 103.** Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nadamanee K, et al. Brugada syndrome: 1992-2002: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1665-1671.
- 104.** Kyndt F, Probst V, Potet F, Domolombe S, Chevallier JC, Baro I, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001; 104:3081-1386.
- 105.** Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul W, Bhuripanyo P, Likittanonbat K, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96:2595-2600.
- 106.** Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:577-583.

- 107.** Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; 115:2042-2048.
- 108.** Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002; 106:2004-2011.
- 109.** Viskin S. Brugada Syndrome in Children Don't Ask, Don't Tell? *Circulation* 2007;115:1970-1972.
- 110.** Tatlı E, Gül Ç, Sürücü H, Özçelik F. Brugada Sendromunda Tanı, Klinik Seyir ve Tedavi Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25:560-564.
- 111.** Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC. Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1635-1638.
- 112.** Altunkeser B, Atar İ, Özdemir K, et al. Brugada Sendromu: İki vaka sunumu ve ailenin gözden geçirilmesi. *Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology* 2004; 2:119-125.
- 113.** Antzelevitch C Brugada Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:1130-1159.
- 114.** Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *NEJM* 1997; 336:775-785.
- 115.** Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113:1807-1816.
- 116.** Hong YM. Cardiomyopathies in children. *Korean J Pediatr* 2013; 56:52-59.
- 117.** Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98:1044-1054.
- 118.** Haghjoo M, Faghfuriyan B, Taherpour M, Fazelifar Af, Mohammadzadeh S, Alizadeh A, and Sadr-Ameli MA. Predictors of Syncope in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *PACE* 2009; 32:642-647.
- 119.** Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: Functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:57-65.
- 120.** Nienaber CA, Hiller S, Spielmann R, Geiger M, Kuck KH. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: Multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:948-955.

- 121.** Ağır AA. Yaşlılarda Kardiyomiyopatiler. *Türk Geriatri Dergisi* 2010;2:99-106.
- 122.** Cook S, Franklin WH. Evaluation of the athlete who 'goes to ground'. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 13:91-100.
- 123.** Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (Diagnosis and treatment) of syncope - Update 2004. *Europace* 2004; 6: 467-537.
- 124.** Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. *Neurology* 2006; 66:1034-1037.
- 125.** Van Dijk JG. Conditions which mimic syncope. In: Benditt DG, Blanc JJ, Brignole M, Sutton R, eds. *The evaluation and treatment of syncope: a handbook for clinical practice*. Blackwell/Futura 2003:225-236.
- 126.** Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004; 90:1094-1100.
- 127.** Moodley M. Clinical Approach to Syncope in Children. *Semin Pediatr Neurol* 2013; 20:12-17.
- 128.** Kanjwal K, Kanjwal Y, Karabin B, Grubb BP. Psychogenic syncope? A cautionary note. *PACE* 2009; 32:862-865.
- 129.** Thijs RD, Wieling W, Kaufmann H, van Dijk JG. Defining and classifying syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14:I/4-I/8.
- 130.** Qingyou Z, Junbao D, Jianjun C, Wanzhen L. Association of clinical characteristics of unexplained syncope with the outcome of head-up tilt tests in children. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:360-364.
- 131.** Pongiglione G, Fish FA, Strasburger JF, Benson DW. Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:165-170.
- 132.** Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133:504-507.
- 133.** Barón-Esquivias G, Martínez-Rubio A. Tilt Table Test: State of The Art. *IPEJ* 2003; 3:239-252.
- 134.** McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt test for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994; 23:317-319.

- 135.** Grubb BP, Kosinski D. Neurocardiogenic syncope and related syndromes of orthostatic intolerance. *Cardiology Review* 1997; 5:182-189.
- 136.** Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt Table Testing For Assessing Syncope. *JACC* 1996; 28:263-275.
- 137.** Parry SW, Kenny RA. Tilt table testing in the diagnosis of unexplained syncope. *Q J Med* 1999; 92:623-629.
- 138.** Bartoletti A, Alboni, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia-Manzillo G, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000; 2:339-342.
- 139.** Ruiz JL, Alberola AG, Munoz JJS, Muñoz JJM, Lazaro CL, Martinez JB, et al. Head-up tilt test potentiated with nitroglycerin. What is the optimal duration of the test after administration of the drug?. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:713-717.
- 140.** Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Ungar A, Bonechi F, Maioli M, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135:564-570.
- 141.** Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000; 1:66-76
- 142.** Macedo PG, Leite LR, Santos-Neto L, Hachul D. Tilt Test - from the Necessary to the Indispensable. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96:246-254.
- 143.** Sutton R, Bloomfield D. Indications, methodology, and classification of results of tilt table testing. *Am J Cardiol* 1999; 84:10-19.
- 144.** Strieper MJ: Distinguishing benign syncope from life-threatening cardiac causes of syncope. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12:32-38.
- 145.** Benditt DG, van Dijk JG, Sutton R, et al. Syncope, *Curr Probl Cardiol* 2004; 29:152-229.
- 146.** Mahanondal N, Bhuripanya K, Kangkagate C et al. Randomised controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt-table test results. *Am Heart J* 1995; 130:1250-1253.
- 147.** Seifer CM, Kenny RA. Head-up tilt testing in children. *European Heart Journal* 2001; 22:1968-1971.

- 148.** Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:484-488.
- 149.** Levine PA. Role of pacing in the management of neurocardiogenic syncope. www.fac.org.ar/scvc/lave/.../levine1i.htm
- 150.** Folino AF. Cerebral autoregulation and syncope. *Prog in Cardiovasc Dis* 2007; 50:49-80.
- 151.** Sharborough FW, Messick JM, Sundt TM: Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973; 4:674-683.
- 152.** Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG: Cortical neuronal function during ischaemia. Effects of occlusion of one middle artery on single unit activity in cats. *Arch Neurol* 1976; 33:813-820.
- 153.** Madsen P, Pott F, Olsen SB, Nielsen HB, Burcev I, Secher NH: Near-infrared spectrophotometry determined brain oxygenation during fainting. *Acta Physiol Scand* 1998; 162:501-507.
- 154.** Njemanze PC: Critical limits of pressure-flow relation in the human brain. *Stroke* 1992; 23:1743-1747.
- 155.** Harris RJ, Symon L, Branston NM, Bayhan M: Changes in extracellular calcium activity in cerebral ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1:203-209.
- 156.** Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins Temel Patoloji 7. Edisyon. (Çev: Çevikbaş U) s. 813 ve 819, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003
- 157.** Astrup j, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia- The ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725.
- 158.** Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Annals of Neurology* 1994; 36:557-565.
- 159.** Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24:351-71.
- 160.** Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Montford P, Elliot L, et al. Cerebral vasoconstriction during headup tilt induced vasovagal syncope. *Circulation* 1991; 84:1157-1164.
- 161.** Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period. Br J Anaesth 2011; 107:844-858.

- 162.** Douglas-Escobar M, Weiss MD. [Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns.](#) *Front Neurol* 2012; 3:144.
- 163.** Discher D J, Nanette H B, Xiaosu W, Peterson C A, Webster K A. Hypoxia regulates P enolase and pyruvat kinase-M promoters by modulating Sp 1 / Sp 3 binding to a conserved GC element. *J Biol Chem* 1998, 273:26087-26093.
- 164.** Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 1994; 25:558-565.
- 165.** Raabe A, Gromls C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V, et al: Serum S-100 beta protein in severe head injury. *Neurosurgery* 1999; 45:477-482.
- 166.** Donato R: S100: A multigenic family of calcium- modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33:637-668.
- 167.** Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Arch Neurol Psychiatr* 1943; 50:510-528.
- 168.** Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84:378-393.
- 169.** Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart* 2000; 83:564-569.
- 170.** Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000; 343:1856-1862.
- 171.** Wolfe DA, Grubb BP, Kimmel SR. Head-upright tilt test: A new method of evaluating suncope. *Am Heart J* 1994; 127:1030-1037
- 172.** Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878-885.
- 173.** Yozgat Y, Meşe T, Doksöz Ö, Öner T, Rahmi Özdemir R, Demirpençe S ,ve ark. Son Bir Yıl İçinde 400 Hastada Yaptığımız Tilt Testi Sonuçlarımız. 11. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi Bildiri Kitabı, s. 146. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi, İzmir, 18-21 Nisan 2012.
- 174.** [Vlahos AP](#), [Tzoufi M](#), [Katsouras CS](#), [Barka T](#), [Sionti I](#), [Michalis LK](#) et al. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. [Pediatrics](#) 2007; 119:e419-425.

175. Ergül Y, Nişli K, Dindar A, Ömeroğlu RE, Ertuğrul T. Çocuk ve ergenlerde vazovagal senkop tanısında izosorbid dinitrat sprey ile uyarılmış “tilt” testinin kullanımı. *Türk Ped Arş* 2009; 44:94-98.
176. Zivny J, Ostadal B, Neuwirt J, Prochazka J, Pelouch V. Effect of beta adrenergic blocking agents on erythropoiesis in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226:222-225.
177. [Ershler WB, Sheng S, McKelvey J](#) et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1360-1365.
178. [Teixeira AM, Garrido P, Santos P, Alves R, Parada B, Costa E](#), et al. [Recombinant human erythropoietin treatment protects the cardio-renal axis in a model of moderate chronic renal failure.](#) *Ren Fail* 2010; 32:1073-1080.
179. [Toba H, Nakashima K, Oshima Y, Kojima Y, Tojo C, Nakano A](#), et al. [Erythropoietin prevents vascular inflammation and oxidative stress in subtotal nephrectomized rat aorta beyond haematopoiesis.](#) *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37:1139-1146.
180. [Cohen RS, Karlin P, Yushak M, Mancini D, Maurer MS](#). [The effect of erythropoietin on exercise capacity, left ventricular remodeling, pressure-volume relationships, and quality of life in older patients with anemia and heart failure with preserved ejection fraction.](#) *Congest Heart Fail* 2010; 16:96-103.
181. [Palazzuoli A, Silverberg DS, Calabrò A, Spinelli T, Quatrini I, Campagna MS](#), et al. [Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia.](#) *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53:462-467.
182. [Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M](#), et al. [Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model.](#) *J Cell Mol Med* 2009; 13:664-679.
183. [Kao RL, Xenocostas A, Rui T, Huang W, Martin CM](#). [The effect of erythropoietin on microcirculation perfusion and tissue bioenergetics of the small intestine in a hemorrhagic shock and resuscitation rat model.](#) *J Trauma* 2010; 68:1342-1348.
184. [Rancourt ME, Rodrigue ME, Agharazii M, Larivière R, Lebel M](#). [Role of oxidative stress in erythropoietin-induced hypertension in uremic rats.](#) *Am J Hypertens* 2010; 23:314-320.
185. [Carruthers SG](#). [A truncated erythropoietin receptor EPOR-T is associated with hypertension susceptibility.](#) *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:134-136.

- 186.** [Ioka T, Tsuruoka S, Ito C, Iwaguro H, Asahara T, Fujimura A, et al. Hypertension induced by erythropoietin has a correlation with truncated erythropoietin receptor mRNA in endothelial progenitor cells of hemodialysis patients.](#) Clin Pharmacol Ther 2009; 86:154-159.
- 187.** [d'Uscio LV, Katusic ZS. Erythropoietin increases endothelial biosynthesis of tetrahydrobiopterin by activation of protein kinase B alpha/Akt1.](#) Hypertension 2008; 52:93-99.
- 188.** [Rodrigue ME, Brochu I, D'orléans-Juste P, Larivière R, Lebel M. Effect of erythropoietin on blood pressure and on the vascular endothelial ET-1/ETB receptor system.](#) Am J Hypertens 2008; 21:639-643.
- 189.** [d'Uscio LV, Smith LA, Santhanam AV, Richardson D, Nath KA, Katusic ZS. Essential role of endothelial nitric oxide synthase in vascular effects of erythropoietin.](#) Hypertension 2007; 49:1142-1148.
- 190.** [McLaren AT, Marsden PA, Mazer CD, Baker AJ, Stewart DJ, Tsui AK, et al. Increased expression of HIF-1alpha, nNOS, and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats.](#) Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 292:R403-414.
- 191.** [Cherian L, Goodman JC, Robertson C. Neuroprotection with erythropoietin administration following controlled cortical impact injury in rats.](#) J Pharmacol Exp Ther 2007; 322:789-794.
- 192.** [Fauchère JC, Dame C, Vonthein R, Koller B, Arri S, Wolf M, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants.](#) Pediatrics 2008; 122:375-382.
- 193.** [Fauchère JC, Dame C, Vonthein R, Koller B, Arri S, Wolf M, et al. An approach to using recombinant erythropoietin for neuroprotection in very preterm infants.](#) Pediatrics 2008; 122:375-382.
- 194.** [Lakic N, Surlan K, Jerin A, Meglic B, Curk N, Bunc M. Importance of erythropoietin in brain protection after cardiac surgery: a pilot study.](#) Heart Surg Forum 2010; 13:E185-189.
- 195.** [Lebel M, Kingma I, Grose JH, Langlois S. Hemodynamic and hormonal changes during erythropoietin therapy in hemodialysis patients.](#) J Am Soc Nephrol 1998; 9:97-104.
- 196.** [Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R et al. Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume.](#) J Physiol 2007; 578:309-314.

- 197.** Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *NEJM* 1993; 329:611-615.
- 198.** Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Seikh M, Grubb BP. Erythropoietin in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome. *AmJ Ther* 2012; 19:92-95.
- 199.** Fisher JW, Koury S, Ducey T, Mendel S. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys *British journal of haematology* 1996; 95:27-32.
- 200.** Wang DD, Bordey A. [The astrocyte odyssey](#) *Prog. Neurobiol* 2008;86:342-367.
- 201.** [Zongo D](#), [Ribéreau-Gayon R](#), [Masson F](#), [Laborey M](#), [Contrand B](#), [Salmi LR](#), et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. *Ann Emerg Med* 2012; 59:209-218.
- 202.** Czeisler BM, Janigro D. "Reading and writing the blood–brain barrier: relevance to therapeutics". *Recent patents on CNS drug discovery* 2006; 1:157-173.
- 203.** Marchi N, Cavaglia M, Fazio V, Bhudia S, Hallene K, Janigro D. Peripheral markers of blood–brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta* 2004;342: 1-12.
- 204.** Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999;30:1190-1195.
- 205.** Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauser F, Daffertshofer M, et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997; 148:101-105.
- 206.** Liner MH, Andersson JP. Hypoxic syncope in a competitive breath-hold diver with elevation of the brain damage marker S100B. *Aviat Space Environ Med* 2009; 80:1066-1068.
- 207.** Gazzolo D, Michetti F., Bruschettoni M. et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes. *Clin Chem* 2003; 49:967-970.
- 208.** Sandler SJ, Figaji AA, Adelson PD. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:205-213.
- 209.** Berger RP. The Use of Serum Biomarkers to Predict Outcome After Traumatic Brain Injury in Adults and Children. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:315-333.
- 210.** Spinella PC, Dominguez T, Drott HR et al. S-100B protein serum levels in healthy children and its association with outcome in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003; 31:939-945.

- 211.** Routsis C, Stamataki E, Nanas S et al. Increased levels of serum S100b protein in critically ill patients without brain injury. *Shock* 2006; 26:20-24.
- 212.** Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn DHMM, Lamers KJB. Release of glial tissue – specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31:2670-2677.
- 213.** Oliva D, Cali L, Feo S, Giallongo A. "Complete structure of the human gene encoding neuron-specific enolase." *Genomics* 1991; 10:157-165.
- 214.** Craig SP, Day IN, Thompson RJ, Craig IW. "Localisation of neurone-specific enolase (ENO2) to 12p13." *Cytogenet. Cell Genet* 1991; 54:71-73.
- 215.** Azapağası E, Alehan F, Saygı S, Bayraktar N, Yazıcı AC. Serum concentration of neuron-specific enolase in pediatric migraine. *Turk J Pediatr* 2012; 54:150-155.
- 216.** [Geyer C,Ulrich A,Gräfe G,Stach B,Till H](#). Diagnostic value of S100B and neuron-specific enolase in mild pediatric traumatic brain injury. [J Neurosurg Pediatr](#) 2009; 4:339-344.
- 217.** [Beaudeau JL,Dequen L,Léger P,Gandjbakhch I,Coriat P,Foglietti MJ](#). Influence of hemolysis on the measurement of S-100B protein and neuron specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. [Clin Chem](#) 2000; 46:989-990.
- 218.** Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20:213-219
- 219.** Lee S, Choi Y, Kim J, Kim W. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope. *J Neurol* 2010; 257:1708-1712.
- 220.** [Suttner SW,Piper SN,Lang K,Hüttner I,Kumle B,Boldt J](#). Cerebral effects and blood sparing efficiency of sodium nitroprusside-induced hypotension alone and in combination with acute normovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2001; 87:699-705.
- 221.** [Stein DM,Kufer JA,Lindell A,Murdock KR,Menaker J,Bochicchio GV](#), et al. Association of CSF biomarkers and secondary insults following severe traumatic brain injury. [Neurocrit Care](#) 2011; 14:200-207.
- 222.** [Capoccia L,Speziale F,Gazzetti M,Mariani P,Rizzo A,Mansour W](#), et al. Comparative study on carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) using markers of cellular brain injury, neuropsychometric tests, and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Vasc Surg* 2010; 51:584-591.

223. [Guzel A,Er U,Tatli M,Aluclu U,Ozkan U,Duzenli Y](#),et al. Serumneuron-specific enolaseas a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumaticbraininjury. Neurosurg Rev 2008; 31:439-444.

7.EKLER

Ek-1

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.02.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUK FORMU	05.02.2013		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTUĞUNLUKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER	<input type="checkbox"/>					
KARAR BELGELERİ	Karar No: 2013/02-10	Tarih: 12.02.2013				
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amacı, yaklaşımları ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Metin KILINÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katkısı*		İzaz
Prof. Dr. Metin KILINÇ Başkan	Tıbbi Biyokimya	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Metin</i>
Prof. Dr. Mustafa GÜL Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Hasan Çetin ERERBİÇER Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	AVRILDI
Doç. Dr. İbrahim ÇİBALIK Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>İbrahim</i>
Doç. Dr. Yusuf ERGÜN Üye	Tıbbi Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Yusuf</i>
Doç. Dr. Talha MERT Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Talha</i>
Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mehmet</i>
Doç. Dr. Nispet ŞENOĞLU Üye	Anest. ve Rean.	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nispet</i>
Doç. Dr. Gülşah ACAR Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Gülşah</i>
Doç. Dr. Volkan BAKAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	AVRILDI
Yrd. Doç. Dr. Kamran KARANFİL Üye	Açık Tıp	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Mehmet Emin DARENDELLİ Üye	Anestezi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mehmet</i>
Mustafa CANNARAN Üye	Zarar Müdahale	II Gıda, Tarım ve Hayv. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mustafa</i>
Tarık YILDIRIM Üye	Öğretim	Doç. Ali KENGER Anadolu Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Tarık</i>

* :Toplantıda Bulunma

Ek-2

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU**

“Çocukluk çağı vazovagal senkop etyopatogenezinde nöron spesifik enolaz (NSE), S100 Beta (S100B) ve eritropoietin (EPO)’in rolü”

BAŞLIKLİ ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın;

Senkop genellikle aniden şuur kaybı periyodları ve postürel tonus kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. Etyopatogenezinde santral sinir sisteminin perfüzyonun etkilenmesi sorumlu tutulmakla birlikte birçok hastalığın santral sinir sistemini uyarmasıyla da ortaya çıktığı bilinmektedir. Genel toplumun %3’ünde senkop görüldüğü ve bunun yaşla arttığı saptanmıştır. Yapılan değerlendirmelerde 18 yaşından küçük çocuk ve gençlerin yaklaşık %15’inin senkop geçirdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bütün hastaneye başvuranların veya hastanede yatan hasaların %1-6’sının senkop nedeniyle gerçekleştiği, senkoplu vakaların %20’sinde bir yıl içinde tekrarlamalar gözleendiği ve mortalitenin eşlik eden kardiyak hastalığa bağlandığı bildirilmektedir. Etiyolojide birçok faktör rol oynamasına karşın çocukluk çağı senkoplarının % 55 vazovagal denilen reflex ile ilişkilendirilmektedir. Diğer nedenlerin ise kardiyak, nörolojik, metabolik ya da ilaçla ilişkili iken yaklaşık %5 vakada ise öksürük, psikolojik, ciddi karın içi ve ligament ağrısı ile vertigoya bağlanmaktadır. Yaklaşık senkopların %10’unun nedeni açıklanamamıştır. Kardiyak senkop etyolojisinde; aort stenozu, hipertrofik kardiyomyopati, Fallot tetralojisi, atrial miksoma ve kalp tamponadı gibi çıkış yolu darlığı yapan durumlar ile Sinüs düğüm fonksiyon bozukluğu, atriyoventriküler blok, supraventriküler taşikardi, Wolf-Parkinson-White sendromu, uzun QT sendromu, idiyopatik ventriküler fibrilasyon, katekolaminerjik ventriküler taşikardi gibi aritmiler sorumlu tutulmaktadır.

“ÇOCUKLUK ÇAĞI VAZOVAGAL SENKOP ETYOPATOGENEZİNDE NSE, S100 BETA ve EPO’İN ROLÜ” isimli bu araştırma çalışmasında kliniğimize bayılma şikayeti ile getirilen ve tetkiklerinde yapısal kardiyak anomalisi saptanmayan vakalara uygulanan head up tilt table testinin rolü, test ile beyin hasarının göstergesi olan NSE, S100B ve eritropoietin (EPO) denilen kansızlık dönemlerinde artan faktörün seviyesi tespit edilmeye çalışılacak ve hastalığın oluş mekanizmasındaki karanlık sahalar aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Çalışmaya alındığınızda sizden/çocuğunuzdan toplamda 5 cc kan alınacaktır ve bu miktar kan size/çocuğunuza zarar vermeyecek miktardadır. Alınmış olan bu kandan laboratuvar ortamı hazırlandıktan sonra kan sayımı, NSE, S100 B ve EPO seviyeleri araştırılacaktır. Analizlerde patolojik bulgu saptanan çocuklar tekrar çağırılarak bilgilendirilip gerekli tedbirlerin alınması sağlanacaktır. Bu işlem için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Labaratuvar sonuçları sizden başka kimseyle paylaşılmayacaktır.Sizin/çocuğunuzun araştırmaya katılımı isteğinize bağlıdır ve siz/çocuğunuz istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin/çocuğunuzun orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilirler ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı kabul etmiş olacaksınız. Ayrıca İlgili mevzuat gereğince sizin/çocuğunuzun kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi sizin/çocuğunuzun kimliğinin gizli kalacaktır.

Araştırma hakkında, haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için KSU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalından Dr Şeref Olgar'a 0 533 414 23 93, Dr. Ahmet Köse'ye 0532225 06 19 no'lu telefonlardan ulaşabilirsiniz.

Gönüllünün Beyanı (Kendi El Yazısı İle):

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

EK-3



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığı

Sayı:32136218/050/06/

/03/2013

Konu: Komisyon Kararı

Sayın: Doç.Dr.Şeref OLGAR
Tıp Fakültesi

Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun 22/03/2013 tarih ve 2013/2 numaralı kararı aşağıya çıkartılmıştır,
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Cemal TUNCER
Rektör Yardımcısı

KARAR-13:K.S.Ü Tıp Fakültesinden desteklenmek üzere gönderilen Doktora Projesinin aşağıdaki şekilde desteklenmesine;

Proje No: 2013/2-35 D

Proje Yön. Adı Soyadı	Proje Yrd.Adı Soyadı	Fakülte/Enstitü	Ana Bilim Dalı	Puan Türü	Destek Miktarı	Süresi
Doç.Dr.Şeref OLGAR	Ahmet KÖSE	Tıp Fak.	Dahili Tıp	D	13.100	6 Ay

Oy birliği ile karar verildi.

