

TC
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SAĞ VENTRİKÜL ÇIKIŞ YOLU ARİTMİSİ OLAN HASTALARDA OTONOM
SİNİR SİSTEMİ FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Halil EKREN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2011

TC
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SAĞ VENTRİKÜL ÇIKIŞ YOLU ARİTMİSİ OLAN HASTALARDA OTONOM
SİNİR SİSTEMİ FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Halil EKREN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Dilek URAL

Kocaeli 2011
Etik Kurul Onayının Tarih ve Karar Numarası: 22.12.2009 / KKAEK – 7 / 5
Proje No: 2009/30

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin ve kliniğimizin kurucusu olan ve bugünlere gelmemizde büyük emeği bulunan, 2008 yılında kaybettiğimiz ve eksikliğini her zaman hissettiğimiz hocamız Prof. Dr. Baki Komsuoğlu'na en içten dileklerle teşekkür eder, kendisini saygı ile anarım.

Kocaeli Üniversitesi'nde bulunduğum eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, bundan dolayı da kendimi şanslı hissettiğim, değerli hocam Prof. Dr. Dilek Ural'a, gerek mesleki gerek sosyal konularda bilgi ve görgüsünü benden esirgemeyen ve aynı zamanda tez hocam olup tez yazım aşamasında bana sabırla yaklaşan değerli hocam ve bir abla yakınlığı gördüğüm Doç. Dr. Ayşen Ağaçdiken Ağır'a ve tezim konusunda bana her zaman destek olan ve fikirlerini almaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Ahmet Vural'a ve Yrd. Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a, Kocaeli Üniversitesi'ne başladığım daha ilk günlerden başlayarak Kardiyoloji nosyonunu almamda katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Teoman Kılıç'a, iyi bir hekim olarak yetişmemde sonsuz emekleri olan ve minnet duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ertan Ural'a, Doç. Dr. Göksel Kahraman'a, Doç. Dr. Tayfun Şahin'e, Doç. Dr. Güliz Kozdağ'a, Yrd. Doç. Dr. Ulaş Bildirici'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Kocaeli'ye ilk geldiğim andan itibaren yanımda olan değerli dostum Hasan Çağlayan Kandemir'e ve kliniğimiz hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımı paylaştığım, bana mutluluk ve huzur veren ve eğitim sürem boyunca bana fedakarlık ve sabırla yaklaşan çok değerli eşim Dr. Ayça Duman Ekren'e ve bana hayattaki en büyük hediyeği verdiği sevgili oğlum Çağan Ekren'e ve son olarak beni yetiştiren ve büyüten fedakar anne, baba ve kardeşime minnetle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1 AMAÇ VE KAPSAM.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ.....	2
2.1.1. Tanı.....	2
2.1.2. EKG.....	2
2.1.3. Mekanizma.....	3
2.1.3.1. Uyarı oluşum bozuklukları.....	3
2.1.3.1.1. Anormal otomatisite.....	3
2.1.3.1.2. Tetiklenmiş aktivite.....	4
2.1.3.1.2.1. Duraklamaya bağlı tetiklenen aktivite.....	4
2.1.3.1.2.2. Katekolamine bağımlı tetiklenen aktivite.....	5
2.1.3.2. Uyarı iletim bozuklukları.....	5
2.1.3.2.1. Reentry.....	5
2.1.4. Elektrofizyoloji.....	6
2.1.5. Klinik.....	6
2.2. ORGANİK KALP HASTALIĞININ SAPTANAMADIĞI PRİMER ELEKTRİKSEL BOZUKLUKLAR.....	7
2.2.1. İdyopatik sağ ventrikül çıkış yolu taşikardileri (RVOT-VT).....	8
2.3. SENKOP.....	11
2.3.1. Tanım.....	11
2.3.2. Sınıflandırma ve patofizyoloji.....	12

2.3.2.1.	Refleks senkop (Nöral kaynaklı senkop).....	15
2.3.2.2.	Ortostatik hipotansiyon ve ortostatik entolerans sendromları.....	17
2.3.3.	Epidemiyoloji.....	18
2.3.4.	Prognoz.....	21
2.3.5.	Tanı.....	21
2.3.5.1.	Ortostatik provokasyon testi.....	22
2.3.5.1.1.	Aktif duruş.....	22
2.3.5.1.2.	Tilt testi.....	23
2.3.5.1.2.1.	Mekanizma.....	24
2.3.5.1.2.2.	Metodoloji.....	24
2.3.5.1.2.3.	Endikasyonlar.....	26
2.3.5.1.2.4.	Tilt testine verilen yanıtlar.....	28
2.3.5.1.2.5.	Komplikasyon ve kontrendikasyonlar.....	30
2.3.6.	Refleks senkop tedavisi.....	30
2.4.	OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	33
2.4.1.	Anatomi ve fizyoloji.....	34
2.4.2.	Otonom bozukluklar.....	38
2.4.2.1.	Kardiyak otonom nöropati.....	40
2.4.2.1.1.	Nörojenik ortostatik hipotansiyon ve otonom yetmezlik.....	40
2.4.2.1.1.1.	Ortostatik hipotansiyon tanısı.....	41
3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	43
3.1.	HASTA POPÜLASYONU.....	43
3.2.	YÖNTEM.....	44
3.3.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	45
4	BULGULAR.....	46
4.1.	TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLER.....	46
4.2.	TEMEL FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	48
4.3.	LABORATUVAR VE EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI.....	48
4.4.	EKG HOLTER BULGULARI.....	50
4.5.	YATAK BAŞI OTONOM FONKSİYON TEST BULGULARI.....	51

4.6.	TTT SONUÇLARI.....	52
4.7.	EFT YAPILAN VE YAPILMAYAN GRUBUN KARŞILAŞTIRMASI.....	53
4.8.	OTONOM DİSFONKSİYON MEVCUDİYETİNİN KORELASYON GÖSTERDİĞİ PARAMETRELER.....	54
4.9.	OTONOM DİSFONKSİYON VE PANİK ATAĞ.....	58
5	TARTIŞMA.....	59
6	SONUÇ.....	66
7	ÖZET.....	67
8	SUMMARY.....	70
9	KAYNAKLAR.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

RVOT	Sağ Ventrikül Çıkış Yolu
RFA	Radyo Frekans Ablasyon
OSS	Otonom Sinir Sistemi
TTT	Tilt Table Testi
OD	Otonom disfonksiyon
EKG	Elektrokardiyografi
VEA	Ventriküler Ekstra Atım
VT	Ventriküler Taşikardi
AME	Akut Miyokard Enfarktüsü
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
EFT	Elektrofizyolojik Test
H-V	His-Ventrikül
H	His
LQTS	Uzun QT Sendromu
SQTS	Kısa QT Sendromu
CPVT	Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi
İVF	İdyopatik Ventriküler Fibrilasyon
MRI	Magnetik Rezonans İnceleme
ARVD	Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi
KB	Kan Basıncı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
KO	Kardiyak Output
KH	Kalp Hızı
BK	Bilinç Kaybı
OH	Ortostatik Hipotansiyon
VVS	Vazovagal Senkop
ANF	Otonom Sinir Sistemi Yetersizliği
KSM	Karotis Sinüs Masajı
POTS	Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu
ARVC	Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi
GBK	Geçici Bilinç Kaybı
FKBM	Fiziksel Karşı Basınç Manevraları
SSS	Somatik Sinir Sistemi
MSA	Multisistem Atrofi
İPH	İdyopatik Parkinson Hastalığı
SOY	Saf Otonom Yetersizlik
DON	Diyabetik Otonom Nöropati
AON	Akut Otonom Nöropati
IKBKAP	I kapa B kinaz kompleks-ilişkili protein
HT	Hipertansiyon
HL	Hiperlipidemi
IVSD	İnterventriküler septum diyastolik çapı
PVD	Arka duvar diyastolik çapı
LVD	Sol ventrikül diyastolik çapı
LVS	Sol ventrikül sistolik çapı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu

LA	Sol atriyum
RV	Sağ ventrikül
E	Mitral E akımı
A	Mitral A akımı
Hgb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
K	Potasyum
KŞ	Kan şekeri
SVEA	Supraventriküler ekstra atım
PA	Panik atak
Sn	Saniye
msn	Milisaniye
mm-Hg	Milimetre-Civa
µg/dk	Mikrogram/dakika

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1. SENKOPUN SINIFLANDIRMASI.....	14
TABLO 2. YAŞA GÖRE SENKOP NEDENLERİNİN SIKLIĞI.....	20
TABLO 3. ÖNERİLER: AKTİF DURUŞ.....	23
TABLO 4. ÖNERİLER: TİLT TESTİ (METODOLOJİ).....	26
TABLO 5. ÖNERİLER: TİLT TABLE TESTİ (ENDİKASYONLAR).....	27
TABLO 6. TİLT TESTİ TANI KRİTERLERİ.....	29
TABLO 7. ÖNERİLER: REFLEKS SENKOP TEDAVİSİ.....	33
TABLO 8. PARASEMPATİK VE SEMPATİK SINİR SİSTEMİNİN İŞLEVLERİ.....	37
TABLO 9. OTONOM FONKSİYON BOZUKLUĞU YAPAN HASTALIKLAR.....	38
TABLO 10. HASTALARIN TEMEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	47
TABLO 11. BAŞVURU ESNASINDAKİ MEDİKAL TEDAVİLERİ.....	47
TABLO 12. BAŞVURU ANINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI.....	48
TABLO 13. HASTALARIN EKOKARDİYOGRAFI BULGULARI.....	49
TABLO 14. HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI.....	50
TABLO 15. HASTALARIN EKG HOLTER BULGULARI.....	51
TABLO 16. HASTALARIN TESTLERE VERDİĞİ YANITLAR.....	52
TABLO 17. OTONOM DİSFONKSİYON SONUÇLARI.....	52
TABLO 18. TİLT TABLE TESTİ SONUÇLARI-1.....	53
TABLO 19. TİLT TABLE TESTİ SONUÇLARI-2.....	53
TABLO 20. EFT YAPILAN VE YAPILMAYAN GRUBUN YATAK BAŞI OD TESTLERİ, TTT VE OD MEVCUDİYETİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRMASI.....	54
TABLO 21. OTONOM DİSFONKSİYON İLE CİNSİYET İLİŞKİSİ.....	55
TABLO 22. OTONOM DİSFONKSİYON MEVCUDİYETİNİN KORELASYON GÖSTERDİĞİ PARAMETRELER-1.....	56
TABLO 23. OTONOM DİSFONKSİYON MEVCUDİYETİNİN KORELASYON GÖSTERDİĞİ PARAMETRELER-2.....	57
TABLO 24. HEMOGLOBİN VE HEMATOKRİTLE KORELASYON GÖSTEREN PARAMETRELER.....	58
TABLO 25. OTONOM DİSFONKSİYON VE PANİK ATAK.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. RVOT KAYNAKLI VEA.....	8
ŞEKİL 2. RVOT KAYNAKLI VT.....	9
ŞEKİL 3. SINIFLANDIRMANIN PATOFİZYOLOJİK TEMELİ.....	13
ŞEKİL 4. İLK SENKOP EPİZOTUNUN YAŞA GÖRE DAĞILIMI VE KÜMÜLATİF İNSİDANSI....	19

1 AMAÇ VE KAPSAM

Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) taşikardisi veya sağ ventrikül çıkış yolu kaynaklı sık ventriküler ekstra atımı olan hastalar, daha çok yapısal kalp hastalığı, koroner arter hastalığı, ailede ani ölüm öyküsü gibi ventriküler aritmilerde görülen özelliklere sahip olmayan hasta popülasyonudurlar. Bu popülasyonda prognoz oldukça iyi olup gerek antiaritmik medikal tedaviye gerekse radyo frekans ablasyon (RFA) tedavisine iyi yanıt verirler.

Egzersiz, stres gibi sempatik aktivasyon durumlarında ventriküler taşikardi (VT) spontan olarak tetiklenebilir ve vagal manevralar ve antiaritmik ilaçlarla sonlandırılabilir. Otonom sinir sistemi (OSS) sempatik, parasempatik ve enterik komponentlerden oluşur. Parasempatik ve sempatik innervasyondaki değişimler aritmi gelişimini etkileyebilir ve ventriküler aritmiye neden olabilir. Kardiyovasküler sistemin otonom kontrolü kan basıncı ve kalp hızı gibi fizyolojilerin ayarlanmasını sağlar. Otonom disfonksiyonu olan hastalarda anormal kan basıncı ve kalp hızı değişkenlikleri görülebilir. Otonom sinir sistemi değerlendirmesinde çeşitli testler ve tetkikler kullanılır. Bunlardan bir tanesi kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğini değerlendiren yatak başı otonom testleri bir diğeri de “tilt table testi (TTT)”dir.

Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi olan hastalarda gerek poliklinik kontrollerinde gerekse elektrofizyoloji laboratuvarındaki tecrübelerimizde bu hasta popülasyonunun vazovagal reaksiyon geliştirmeye yatkın oldukları gözlenmiştir. Vazovagal reaksiyonun da bir çeşit otonom disfonksiyon olduğu düşünülürse ve ventriküler aritmilerle otonom sinir sisteminin ilişkili olduğu düşünüldüğünde izole RVOT aritmisinin bir otonom disfonksiyonla ilişkili olabileceği ön görülmüştür. Bu nedenle polikliniğimizde takipli olan ve kontrole gelen sağ ventrikül çıkış yolu aritmili hastaların yatak başı otonom nöropati testleri ve tilt table testleri yapılarak otonom disfonksiyon açısından değerlendirilmesi planlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1. VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ

2.1.1 Tanı

Elektrokardiyografik (EKG) tanısı, 3 veya daha fazla birbirini takip eden anormal şekilli ve sürekli 120 msn'yi aşan ventriküler ekstra atımların (VEA) varlığı ile ST-T vektörü temel QRS defleksiyonunun tersine bakar şekilde ifade edilir. Ventriküler taşikardi özelleşmiş iletim sisteminde his dalı bifurkasyonunun distalinde ventriküler kasta veya her iki doku tipinin kombinasyonlarında ortaya çıkmaktadır. Rastgele olarak 30 sn'den fazla sürecek şekilde veya hemodinamik kollapsa neden olarak sonlandırma gerektirecek şekilde oluşan VT'ler "sürekli VT"; 30 sn'den daha kısa sürede spontan olarak VT'nin durması hali ise "süreksiz VT" olarak adlandırılmaktadır.

2.1.2. EKG

Ventriküler taşikardilerde R-R aralığı düzenli olabilir veya değişebilir. Atriyal aktivasyon ventriküler aktiviteden bağımsız olabilir veya atriyum retrograd olarak ventriküller tarafından depolarize edilebilir. Ventriküler taşikardinin özel tipine bağlı olarak hızlar 70 ile 250 vuru/dk arasında değişebilir. Ventriküler taşikardi esnasında QRS kontürleri değişmeyebilir (Uniform; Monomorfik); rastgele olabilir (Multiform; Polimorfik); daha çok veya az tekrarlı (Torsade de pointes) değişebilir; dönüşümlü kompleksler halinde (Bidireksiyonel) olabilir. Herhangi bir prekordiyal derivasyonda RS kompleksi yokluğu veya

R dalgasının başlangıcından S dalgasının dip noktasına kadar olan aralığın 100 msn'den fazla olması ventrikül taşikardisini güçlü biçimde düşündürür (1).

2.1.3. Mekanizma

Kardiyak aritmilerden sorumlu mekanizmalar, genel olarak uyarı oluşum bozuklukları, uyarı iletim bozuklukları veya her ikisinin kombinasyonları biçiminde ortaya çıkmaktadır (2). Bazı taşiaritmiler bir mekanizma ile başlatılıp bir diğeriyle devam ettirilebilir. Bir mekanizmanın neden olduğu bir taşikardi atağı farklı bir mekanizmanın neden olduğu başka bir atağı ortaya çıkarabilir.

2.1.3.1. Uyarı oluşum bozuklukları

2.1.3.1.1. Anormal otomatisite

Otomatisite, bir lifin ön stimülasyona gerek duymaksızın elektriksel durgunluk oluşmayacak şekilde bir uyarıyı spontan olarak başlatma özelliğidir. Ventrikül aritmilerinin az bir kısmından sorumludur. Otomatik ventrikül taşikardisi akut miyokard enfarktüsü, hipoksemi, elektrolit anormallikleri veya yüksek adrenerjik tonus gibi durumlarla ilişkili olabilir. Akut miyokard enfarktüsünden sonraki ilk 24-48 saat içinde ortaya çıkan otomatik ventrikül taşikardileri ani kalp ölümünün temel nedenidirler. Bunlar muhtemelen enfarktüs bölgesinde akut olarak görülen rezidüel iskemi ile ilişkilidir.

2.1.3.1.2. Tetiklenmiş aktivite

Tetiklenmiş aktivite, önceki bir veya daha fazla aksiyon potansiyeli ile tetiklenen, membran potansiyelindeki depolarizan osilasyonlar halindeki art depolarizasyonlarla başlatılır. Bu nedenle tetiklenmiş aktivite elektriksel durgunluk oluşmaksızın bir ön uyarı veya uyarı dizisi sonucunda ortaya çıkan bir pacemaker aktivitesidir. Yapısal kalp hastalığı yokluğunda gözlenen, muhtemelen reentran olmayan bir grup ventrikül taşikardisi programlı stimülasyonla başlatılabilir veya sonlandırılabilir. Bunlar katekolamine bağımlıdır ve valsava manevrasıyla, adenozinle ve verapamille sonlandırılırlar. Bu ventrikül taşikardileri her zaman değil ama genellikle sağ ventrikül dışı akım yoluna yerleşirler ve tetiklenmiş aktiviteye, muhtemelen cAMP bağımlı gecikmiş after depolarizasyonlar'a bağlı olabilirler (3). Tetiklenen aktivite nedeniyle ortaya çıkan ventrikül taşikardileri ender olmasına karşın, tetiklenen aktiviteyi içeren iki ayrı klinik sendrom tanımlanmıştır: Duraklamaya ve katekolamine bağımlı aritmiler. Her bir sendromda hastada polimorfik ventrikül taşikardisi gelişir. Bu aritmiler nispeten kısa patlamalar halinde ortaya çıkar ve buna boşluktalık hissi veya senkop eşlik edebilir.

2.1.3.1.2.1. Duraklamaya bağlı tetiklenen aktivite

Aksiyon potansiyelinin faz 3'ü sırasında ortaya çıkan after-depolarizasyonlara (erken after depolarizasyon) bağlı olarak meydana gelir. Duraklamaya bağlı tetiklenen aktivite repolarizasyonu uzatan konjenital iyon kanalı anormallikleri (uzun QT sendromları) ve/veya özgül koşullar (hipokalemi ve hipomagnezemi) ve/veya non-kardiyovasküler veya kardiyovasküler ilaçlar (örn: sınıf 1A veya sınıf 3 antiaritmik ilaçlar – edinilmiş uzun QT sendromu) ile ilişkili olabilir. Bu koşullar altında ventriküler aritmi gelişen hastaların

repolarizasyon rezervi azalmıştır (4). Duraklamaya bağlı tetiklenen aktivitenin tedavisinde uzamış repolarizasyonun kısaltılması amaçlanır. QT aralığını uzatan ilaçlar kesilmeli, elektrolit anormallikleri düzeltilmelidir. İntravenöz magnezyum sülfat bu aritmileri hafifletmektedir. Duraklamalar atriyum veya ventrikül pacing uygulamaları veya izoproterenol uygulaması ile ortadan kaldırılabılır.

2.1.3.1.2.2. Katekolamine bağımlı tetiklenen aktivite

Katekolamine bağımlı tetiklenen aktivitenin nedeni kardiyak aksiyon potansiyeli faz 4 sırasında ortaya çıkan after depolarizasyonlardır (Geç after depolarizasyonlar). Bunlar konjenital iyon kanalı anormallikleri, dijital toksisitesi veya kardiyak iskemi varlığında ortaya çıkarlar. Bu aritmiler duraklamalara bağımlı değildirler ve sempatik tonusun yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkarlar. Böylece hastalarda egzersiz veya duygusal stres zamanlarında ventrikül taşikardisi görülür.

2.1.3.2. Uyarı iletim bozuklukları

2.1.3.2.1. Reentry

Reentry, ani kardiyak ölümlere neden olan ventrikül aritmilerinin en sık görülen mekanizmasıdır (5). Başlangıç depolarizasyon dalgası boyunca aktive olmayan bir grup lif uyarı sönmeden önce deşarj olabilecek kadar uyarılabilirse, bunlar henüz deşarj olmuş ve artık başlangıç depolarizasyonundan çıkmış alanları yeniden uyarmak üzere bir bağlantı görevi yapabilirler. Bunun sonucunda da ventriküler aritmilere neden olabilen reentry (yeniden giriş) halkası oluşturabilirler. Uzamış ventrikül taşikardisinin nedeni olarak ventrikül içindeki

reentry bazı hayvan çalışmaları (6) ve klinik çalışmalarla (7) gösterilmiştir. Reentry'nin; anatomik reentry, fonksiyonel reentry, rastgele reentry, anizotropik reentry, sarmal dalga reentrysi ve yansıma reentrysi gibi alt çeşitleri mevcuttur. Özel bir dokunun katkısı olsun veya olmasın ventrikül kasındaki reentry iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda çoğu ventrikül taşikardisinden sorumludur (8). Otomatik aritmilerin aksine reentryye bağlı aritmiler daha çok kronik hastalıklarla ilişkili olma eğilimindedir. Akut iskemi sırasında potasyum yükselmesi ve pH düşmesi gibi faktörler iletimi yavaşlatan ve reentry neden olan baskılanmış aksiyon potansiyellerinin oluşmasına neden olurlar (9).

2.1.4. Elektrofizyoloji

Aritmi tanısı koymak, tedaviyi belirlemek ve uygulamak, taşiaritmilerde tutulan anatomik yeri veya yerleri tespit etmek, ciddi aritmi geliştirme riski taşıyan hastaları belirlemek ve aritmide sorumlu mekanizmaları kavramak için elektrofizyolojik test (EFT) yapılmaktadır. Elektrofizyolojik olarak VT, kısa veya negatif H-V aralığı ile ayırt edilebilir. Kayıtlarda H ventriküler depolarizasyonun başlamasından sonra başlar. Bunun sebebi ventriküllerden gelen retrograd aktivasyondur. Kısa H-V sürekli ortaya çıktığında sadece 2 durum söz konusudur. Birincisi, ventrikülden çıkan aktivasyondan his demetinin retrograd yolla etkilenip aktive olması (VEA veya VT); ikincisi ise aksesuar bir yol üzerinden iletidir (Preeksitasyon sendromu).

2.1.5. Klinik

Ventriküler taşikardi süresince oluşan semptomlar taşikardi süresine, ventriküler hızı, altta yatan kalp hastalığına, otonomik faktörlere, periferel damar hastalığının varlığına ve

derecesine bağlıdır. Azalmış sol ventrikül fonksiyonu, spontan ventriküler aritmi, sinyal ortalamalı EKG, QT interval dağılımı, T dalga alternansları, QRS süresi, kalp hızı dalgalanmaları ve EFT’de indüklenebilir susteined VT’ler risk belirteçleridir. Sol ventrikül fonksiyonu ve VT’nin EFT ile indüklenebilirliği kötü sonucun iki en güçlü göstergeleridir. Kalp debisi ve kan basıncı korunduğunda veya ventrikül taşikardileri kısa süreli olduğunda aritmi, palpasyon, nefessiz kalma veya göğüs ağrısı şeklinde ortaya çıkabilir. Bazen özellikle yapısal kalp hastalığı bulunmayanlarda VT sırasında hiç belirti bildirilmeyebilir. Ventrikül taşikardisi bulunan 1130 hastada ortalama VT hızı asemptomatik hastalarda 163 vuru/dk, boşluktalık hissi olanlarda 170 vuru/dk, presenkop olanlarda 191 vuru/dk ve senkop olanlarda 224 vuru/dk olduğu saptanmıştır (10). Persistan yavaş (< 150 vuru/dk) VT, atriyoventriküler disosiasyonun da katkısıyla dispne, pulmoner konjesyon ve ödeme yol açabilir. Kalp yetersizliği olan olgularda senkop olasılığı ventrikül taşikardi hızından bağımsız olarak daha yüksektir.

2.2 ORGANİK KALP HASTALIĞININ SAPTANAMADIĞI PRİMER ELEKTRİKSEL BOZUKLUKLAR

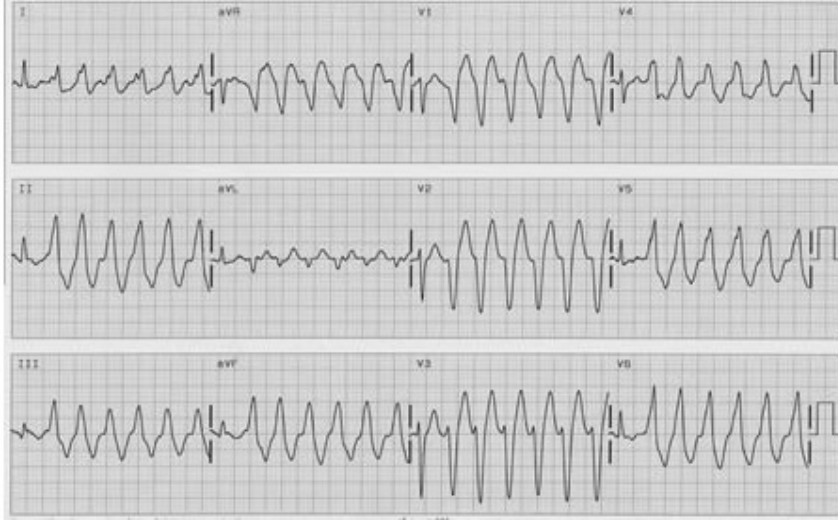
1. Uzun QT sendromları (LQTS)
2. Kısa QT sendromları (SQTS)
3. Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT)
4. İdyopatik sağ ventrikül çıkış yolu taşikardileri (RVOT-VT)
5. İdyopatik ventrikül fibrilasyonu (İVF)
6. Brugada sendrom

2.2.1 İdyopatik sağ ventrikül çıkış yolu taşikardileri (RVOT-VT)

Yineleyeci monomorfik ventrikül taşikardisi veya idyopatik ventrikül taşikardileri içinde adenozone duyarlı VT adı da verilmektedir. İlk olarak 1922 yılında tarif edilen bu aritmi genellikle sağ ventrikül çıkış yolundan köken almaktadır ve yapısal kalp hastalığı bulunmayan genç hastalarda görülmektedir (11). Genellikle 30-50 yaş arasında rastlanan bu aritmi çocukluk çağlarında da karşımıza gelebilmektedir (12). Vakalarda kadın oranı erkek oranından daha fazladır ve idyopatik ventrikül taşikardilerinin % 75-90'a varan oranından sorumludur (13,14). İdyopatik VT genel popülasyonda VT vakalarının % 5'inden az bir kısmından sorumludur. Olguların çoğunluğu ailevi değil sporadik olarak ortaya çıksada bu patoloji genellikle bir primer elektriksel hastalık olarak kabul edilir. Elektrokardiyografide inferiyor eksenli bir sol dal bloğu olarak kendini gösterir. İstirahat EKG'si genellikle normaldir yalnızca LBBB paternli ventriküler ektoşik kompleksler veya VT görülebilir (Şekil 1 ve Şekil 2).



Şekil 1. RVOT kaynaklı VEA.



Şekil 2. RVOT kaynaklı VT.

Çeşitli antitelerin, özellikle aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) hafif veya subklinik formlarının ayırıcı tanısında önemlidir (15). Ekokardiyografi % 90 hastada normal olarak değerlendirilmektedir ancak nadir hasta gruplarında sağ ventrikülde hafif genişleme olabileceği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda RVOT taşikardisi olan hastaların kardiyak magnetik rezonans incelemelerinde (MRI) sağ ventrikülde minör değişiklikler olabileceği tespit edilmiştir ancak bu bulgular tam olarak net değildir (15,16,17). Bazı araştırmacılar idyopatik RVOT taşikardisinin bu MRI bulguları nedeniyle ARVD'nin erken formu olduğuna inanmaktadırlar (18). O nedenle RVOT taşikardisi olan hastaların aralıklı olarak uzun dönem takip edilmelerini önermektedirler. Verilerin çoğu RVOT-VT'nin mekanizmasının adenil siklazın aracılık ettiği gecikmiş after depolarizasyona bağlı tetiklenen aktivite olduğunu düşündürmektedir (19). Genellikle zorlanma veya stresle ilişkili aritmilerdir. Yineleyen ekstrasistoller veya dinlenme durumunda ortaya çıkma eğilimindeki kalıcı olmayan aritmiler (Tip 1-Yineleyeci monomorfik ventrikül taşikardisi) şeklinde ortaya çıkabilirler veya yalnızca egzersizle indüklenebilirler (Tip 2-Gallavardin taşikardileri) (11,20). Ancak bu formlar aynı aritminin farklı dışa vurum yelpazesini oluşturmaktadır. Kalbe

yüksek hızlı pace uygulamak, egzersiz, stres veya izoproterenol infüzyonu sıklıkla aritmiyi indükleyebilir. Adenozin tetiklenmiş ventriküler aritmileri sonlandırma becerisi bakımından çok spesifiktir ve ventrikül miyokardına veya his-purkinje sistemine direkt etkisi yoktur . Adenozin, A1 adenozin reseptörüne bağlanır ve bu da inhibitör boğmaca toksinine duyarlı G proteini olan Gi yoluyla adenil siklaz ile eşleşir. İnhibitör G proteininin etkisi ile cAMP azalır, toplam etki adrenerjik hale gelerek gecikmiş after depolarizasyon aktivitesini azaltır. İdyopatik sağ ventrikül çıkış yolu taşikardisinde VT sırasında taşikardinin kökeni RVOT serbest duvarı ise QRS süresi genellikle 140 msn'den fazladır. Eğer aritmi RVOT septum bölgesinden köken alıyorsa 140 msn'den azdır. Ayrıca aVR'deki QS amplitüdü aVL'den daha fazla ise ilk aktivasyon daha posterolateral olarak ortaya çıkar. Öte yandan aVL'deki QS amplitüdü aVR'den daha büyük ise köken RVOT'nin daha anteriorundadır. RVOT ventrikül taşikardisinde prekordiyal R dalgası geçişi genellikle derivasyon V2-V4'te görülür ve aritminin kökeni septum boyunca daha superiyora doğru kaydıkça geçiş daha erken ortaya çıkar. Derivasyon V2'deki R dalgası geçişi aritmi kökeninin pulmoner kapağın hemen altında veya sol ventrikül çıkış yolunda olduğunu düşündürür (21). Ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken diğer LBBB taşikardileri arasında; Mahaim (Atriyofasiküler taşikardi), antidromik resiproke taşikardi ya da sağ taraflı aksesuar yollara bağlı seyirci (bystander) taşikardiler, ARVD'ye bağlı VT, Fallot tetralojisi onarımı ile ilişkili VT ve demet dal reentry VT yer almaktadır. Muhtemelen iyi korunmuş ventrikül fonksiyonu nedeniyle idiyopatik RVOT-VT'si genellikle iyi tolere edilir. Sağ ventrikül çıkış yolu taşikardileri süresizse ve asemptomatikse tedaviye gerek yoktur. Ataklar sırasında akut olarak karotis sinüs masajı, adenozin, verapamil ve lidokain sonlanmayı fasilite eder (13,14). Aritmi beta blokerler, sotalol (22,23) veya kalsiyum kanal blokerleri (19,24) ile tedaviye ve ayrıca transkateter ablasyonuna (15,25) iyi yanıt verir. Ciddi semptomu olanlara, ilaç intoleransı olanlara ve taşikardinin indüklediği kardiyomiyopatisi olanlara kateter ablasyonu yapılması

gerekmektedir (14). Bir çok seride RFA başarısı %80'lerden fazladır. Rekürrens oranları %10 civarındadır ve genelde rekürrensler RFA sonrası erken dönemde gözlenmektedir. Pace haritalama yöntemi taşikardi odağını belirlemede kullanılan en faydalı teknik olarak belirtilmektedir. Bir çok hastada aritmi ablasyonu pulmoner kapaklar altında septal bölgede yapılmaktadır (21,26,27). Radyofrekans ablasyon tedavisi sonrası nadir de olsa dikkat edilmesi gereken komplikasyonlardan bir tanesi perikardiyal effüzyondur (28). Yapısal kalp hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında RVOT-VT'nin olumlu bir uzun dönem prognozu vardır. Spontan remisyon oranları % 5-20 arasında değişmekte olup infant ve çocuklarda bu oranın yüksek olduğu gözlenmektedir (12).

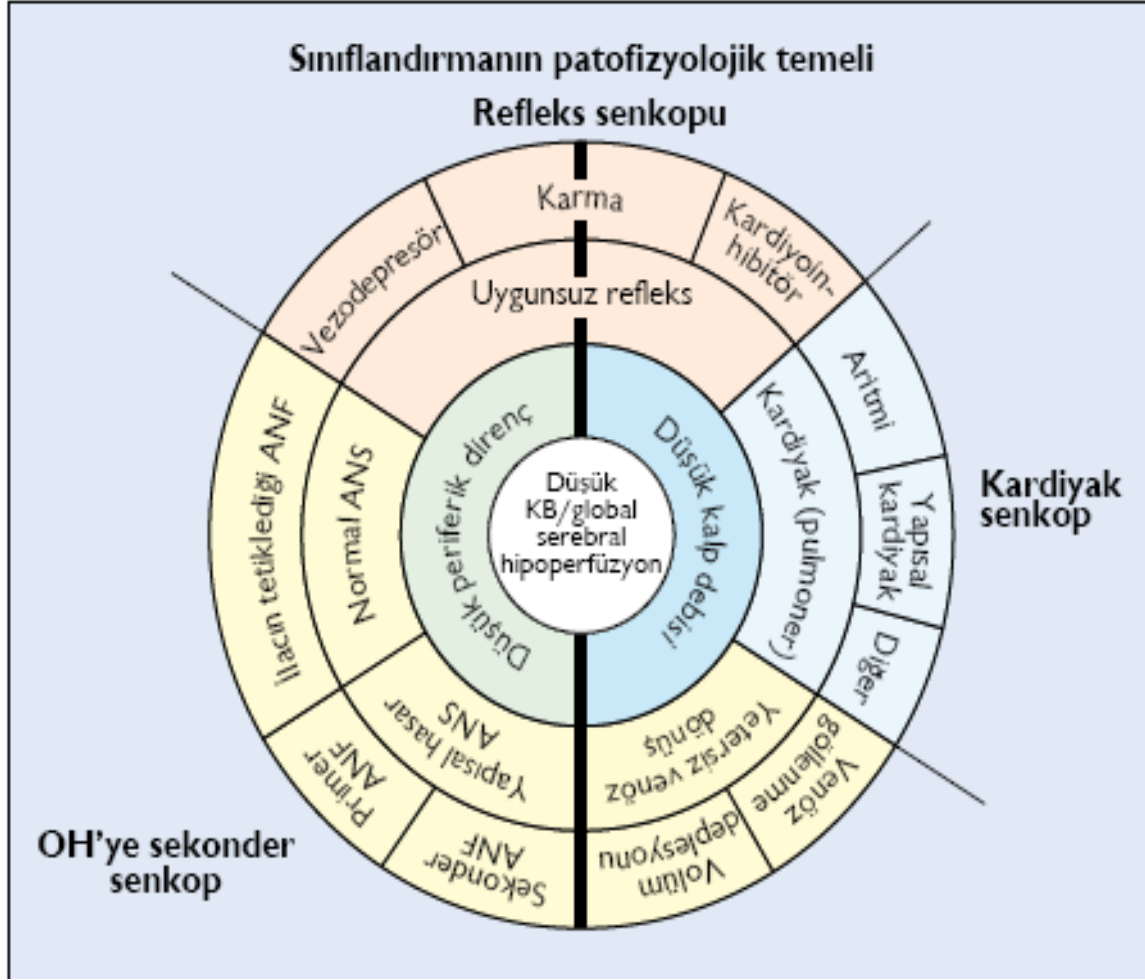
2.3. SENKOP

2.3.1. Tanım

Hızlı başlangıçlı, kısa süreli ve spontan iyileşme ile karakterize, geçici global serebral hipoperfüzyona bağlı bir geçici bilinç kaybıdır. Senkopun bazı türlerinde çeşitli semptomların (sersemlik, bulantı, terleme, halsizlik, görme bozuklukları) senkopun habercisi olduğu prodromal bir periyod olabilir. Tipik senkop kısa sürer. Refleks senkopta tam bilinç kaybı 20 sn.'den uzun sürmez ve iyileşme davranış ve oryantasyonun hızla normale dönmesi ile sağlanır. Presenkop deyimini senkopta bilinçsizlikten önce görülen semptomlar ve belirtiler için kullanılır. (29).

2.3.2. Sınıflandırma ve patofizyoloji

Sistemik kan basıncı (KB) kalp debisi ve total periferik vasküler direnç ile belirlenir ve herhangi birinde görülen düşüş senkopa yol açabilir. Katkıda bulunan mekanizmalar değişse dahi genelde her iki mekanizmanın kombinasyonu görülür. Şekilde düşük kan basıncı/global serebral hipoperfüzyon, düşük veya yetersiz periferik direnç ve düşük kardiyak output (KO) ile patofizyolojinin sınıflandırmadaki önemi gösterilmektedir (Şekil 3) (29). Serebral kan akışının 6-8 saniyeliğine aniden durdurulması ile tam bilinç kaybının (BK) meydana gelebileceği görülmüştür. Tilt testi ise, sistolik KB'nin 60 mmHg ve altına düşürülmesinin senkop ile ilişkilendirildiğini göstermiştir (30). Tablo 1'de farklı risk profilleri ile ilişkili ortak bir tabloya sahip daha geniş bozukluklara işaret ederek, senkopun başlıca nedenlerinin patofizyolojik sınıflandırması verilmektedir (29).



Şekil 3. Sınıflandırmanın patofizyolojik temeli (29)

Tablo 1. Senkopun sınıflandırması

Refleks (nöral aracılı) senkop

Vazovagal:

- Duygusal strese bağlı (korku, ağrı, kan fobisi...)
- Ortostatik strese bağlı

Durumsal:

- Öksürük
- GİS stimülasyonu (yutkunma, defekasyon)
- Miksiyon
- Egzersiz sonrası
- Postprandiyal
- Diğer (gülme, üfleme, ağırlık kaldırma)

Karotis sinüs senkopu

Atipik formlar

Ortostatik hipotansiyona bağlı

Birincil otonomik bozukluk:

- Saf otonomik bozukluk, multipl sistem atrofisi

İkincil otonomik bozukluk:

- DM, amiloidoz, üremi, spinal kord zedelenmesi

İlaca bağlı ortostatik hipotansiyon:

- Alkol, vazodilatatörler, diüretikler, antidepresanlar

Volüm azalması:

- Hemoraji, diyare, kusma

Kardiyak senkop (Kardiyovasküler)

Birincil neden olarak aritmi:

Bradikardi:

- Sinüs nodu disfonksiyonu
- AV ileti hastalığı
- Cihaz disfonksiyonu

Taşikardi:

- Supraventriküler
- Ventriküler

İlaca bağlı aritmi

Yapısal hastalık

Kardiyak: HKMP, AME, valvüler hastalık, kardiyak kitle, perikardiyal hastalık, konjenital anomali, protez kapak disfonksiyonu

Diğer: Pulmoner emboli, aort diseksiyonu, PHT

2.3.2.1. Refleks senkop (Nöral kaynaklı senkop)

Refleks senkop, normalde dolaşımın kontrolünde yararlı olan kardiyovasküler reflekslerin bir tetikleyiciye karşılık geçici olarak çalışmaması durumunda meydana gelen ve vazodilatasyona ve/veya bradikardiye yol açan ve bunun sonucunda arteriyel KB'yi ve global serebral perfüzyonu düşüren çeşitli heterojen durumları kapsar (31). Refleks senkop genellikle en çok kullanılan sempatik veya parasempatik eferan yolağa göre sınıflandırılır. "Vazodepresör" terimi, genellikle dik pozisyonda vazokonstriktör tonusta bir kayba bağlı hipotansiyon mevcutsa kullanılır. "Kardiyoinhibitör" terimi, bradikardi veya asistol varsa

kullanılır. “Karma” terimi ise, her iki mekanizmanın mevcut olması durumunda kullanılır. Refleks senkop, tetikleyici aferan yolağına göre de sınıflandırılabilir (29).

Tetikleyici faktörleri bilmek klinik açıdan önemlidir; senkopun tanısında yararlı olabilir: “Basit bayılma” olarak da bilinen “vazovagal” senkop (VVS), duygusal veya ortostatik stres sonucunda meydana gelir. Genellikle öncesinde otonomik aktivasyonun prodromal semptomları (terleme, solgunluk, bulantı) görülür. “Durumsal” senkop, genellikle spesifik durumlarla ilişkili refleks senkopa denir. Örneğin, genç sporcularda egzersiz sonrasında görülen senkop “refleks senkop” olabilirken, orta yaş ve yaşlılarda tipik ortostatik hipotansiyon (OH) görülmeden önce otonom sinir sistemi yetersizliğinin (ANF) erken belirtisi olabilir. “Karotis sinüs” senkopu özel bir konudur. Nadiren kendiliğinden görülen türünde senkop, karotis sinüslerin mekanik manipülasyonu ile tetiklenir. Daha sık görülen türünde ise mekanik tetikleyici yoktur ve karotis sinüs masajı (KSM) ile tanı konur. “Atipik form” terimi ise, refleks senkopun bilinmeyen veya hatta görünmeyen tetikleyiciler ile meydana geldiği durumlarda kullanılır. Tanı hastanın öyküsüne, diğer senkop nedenlerinin (yapısal kalp hastalığının olmaması) elimine edilmesine ve tilt testinden elde edilen benzer sonuçlara göre konur. Bu tür net olmayan klinik tablolar, hastalarda görülen belirgin durumlar ile kombine edilerek, tanı konulabilir (29).

Vazovagal senkopun klasik formu genellikle izole epizod olarak gençlerde görülür ve geç yaşta başlayan ve muhtemelen ortostatik veya postprandiyal hipotansiyon sergileyerek, genellikle kardiyovasküler veya nörolojik bozukluklar ile ilişkili olan atipik bir klinik tablo ile diğer formlardan farklıdır. Sözü edilen ikinci formda refleks senkop, kompensatuvar refleksleri aktive etmek için OSS bozuklukları ile ilişkili patolojik durumun ifadesi olarak görülür (32).

2.3.2.2. Ortostatik hipotansiyon ve ortostatik entolerans sendromları

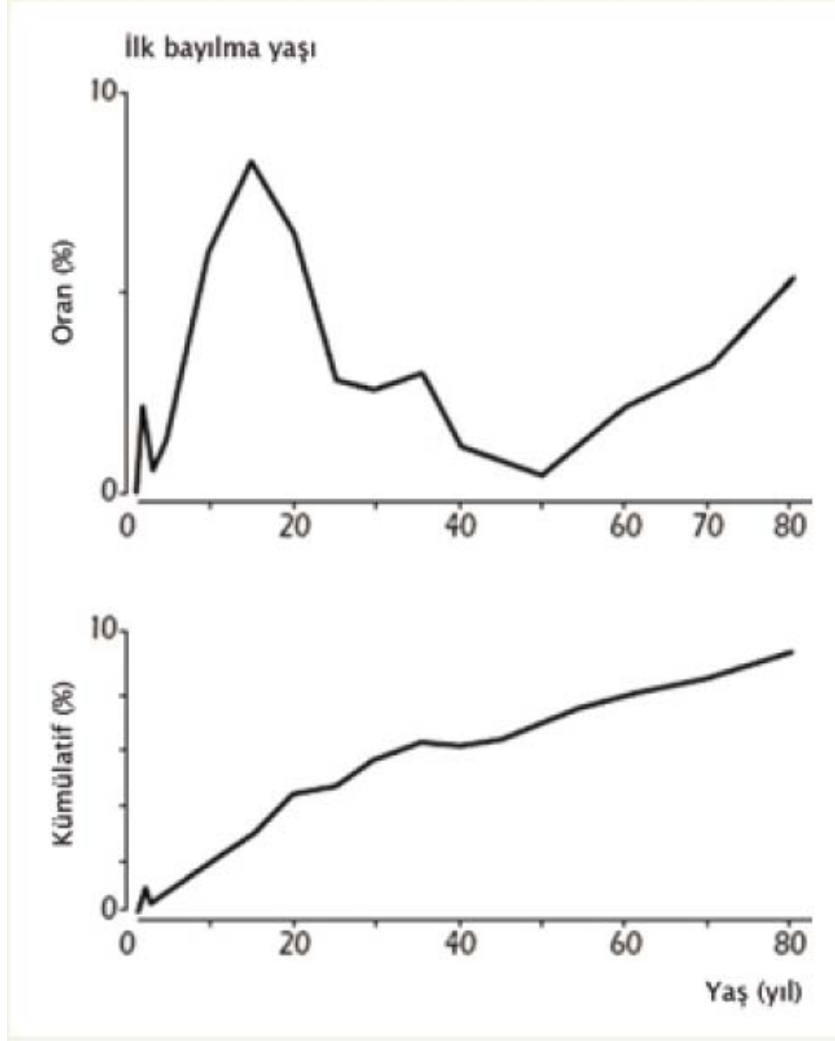
Refleks senkopun aksine, ANF’de sempatik eferan aktivite kronik olarak bozuk olup, vazokonstrüksiyon eksikliği mevcuttur. Ayakta durma pozisyonunda KB düşer ve senkop veya presenkop meydana gelir. Ortostatik hipotansiyon ise, ayakta durma pozisyonunda sistolik KB’de anormal düşüş olarak tanımlanır. Patofizyolojik olarak düşünüldüğünde, refleks senkop ve ANF arasında bir örtüşme yoktur; fakat her iki durumun klinik belirtileri önemli ölçüde benzer olup, kimi zaman ayırıcı tanıyı dahi güçleştirir. “Ortostatik entolerans”, dolaşım anormalliğine bağlı ayakta durma pozisyonunda görülen semptom ve belirtilerdir. Senkop ise, bu semptomlardan yalnızca biridir. Diğerleri arasında: (i) baş dönmesi/sersemlik, presenkop; (ii) halsizlik, yorgunluk, letarji; (iii) çarpıntı, terleme; (i.v.) görsel bozukluklar (görmede bulanıklık, artmış parlaklık, tünel görüşü); (v) işitsel bozukluklar (işitme bozukluğu, uğultu ve çınlama) ve (vi) boyunda ağrı (okspital/paraservikal ve omuz bölgesi), alt sırt bölgesinde ağrı veya prekardiyal ağrı sayılabilir.

Ortostatik entolerans sendromlarının çeşitli alt başlıkları mevcuttur. “Klasik OH” 3 dakikalık ayakta durma süresi içerisinde sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg ve diyastolik kan basıncında ≥ 10 mmHg’lik düşüş ile tanımlanan fiziksel bir belirtidir ve saf ANF, hipovolemi veya ANF’nin diğer formları olan hastalarda görülür (33). “Başlangıçtaki OH” ayağa kalktıktan hemen sonra KB’de >40 mmHg’lik bir düşüş ile karakterizedir (34). Kan basıncı ardından kendiliğinden ve hızlı bir şekilde normale döner. Hipotansiyon periyodu ve semptomların süresi kısadır (<30 s). “Gecikmiş (progresif) OH” yaşlılarda sık görülür (35,36,37). Bu durum, kompensatuvar reflekslerin yaşa bağlı olarak bozulması ve ön yüklemdeki düşüşe yatkın olan yaşlılarda kalbin sertleşmesi ile ilişkilendirilir. Gecikmiş OH, ayakta durma pozisyonunda sistolik KB’de yavaş ve progresif bir düşüş ile karakterizedir.

Bradikardik refleksin (vagal) olmaması, OH'yi refleks senkoptan ayırır. Ancak gecikmiş OH'nin ardından yaşlılarda KB'deki düşüşün gençlere kıyasla daha hafif olduğu refleks bradikardi gelişebilir. "Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS)", genç kadınlar başta olmak üzere bazı hastalarda kalp hızında (KH) belirgin düzeyde artış (dakikada >30 atım veya dakikada >120 atım) ve instabil KB ile senkop değil fakat şiddetli ortostatik entolerans şikayetleri görülebilir (38). POTS, genellikle kronik yorgunluk sendromu ile ilişkilendirilir. Hastalığın altta yatan patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.

2.3.3. Epidemiyoloji

Senkop genel popülasyonda sıkça görülür ve ilk epizot her yaşta farklıdır. Şekil 4'te 80 yaşa kadar ilk senkop epizotunun yaşa göre dağılımı ve kümülatif insidansı görülmektedir.



Şekil 4. İlk senkop epizotunun yaşa göre dağılımı ve kümülatif insidansı

Bu grafikteki veriler Ganzeboom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5-60 yaşları arasındaki kişilerden alınmıştır (39). Beş yaşından küçük kişilere ait veriler Lombroso ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan, 60-80 yaş arasındaki kişilere ait veriler ise Soteriades ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan alınmıştır (40,41). Kadınların ~%47'si ve erkeklerin %31'i ilk senkop epizodunu ortalama 15 yaşında geçirir; bu oran 10-30 yaş arası hastalarda ilk bayılma için oldukça yüksek bir prevalanstır (42). Refleks senkop, açık farkla en sık görülme nedenidir. Buna karşın benzer yaş grubunda epilepsi nöbeti prevalansı daha düşüktür

(<%1) ve kardiyak aritmiye bağlı senkop daha az görülür (43). Bir kohort çalışmasında erişkinlerin yalnızca %5'inin ilk senkoplarını 40 yaşından sonra geçirdiği ve çoğunluğunun gençlik ve ergenlik döneminde reflekse bağlı epizodlar yaşadığı gösterilmiştir (43). Tablo 2'de yaşa göre senkopun nedenlerinin sıklığı belirtilmektedir.

Tablo 2. Yaşa göre senkop nedenlerinin sıklığı

Yaş	Kaynak	Refleks, %	OH, %	KVS, %	Senkop dışı GBK, %	Açıklanamayan, %	alışma ortamı
<40	Olde- Nordkamp	51	2.5	1.1	18	27	Acil
40-60	Olde- Nordkamp	37	6	3	19	34	Acil
<65	Del Rosso	68	0.5	12	-	19	Kardiyoloji
>60/65	Del Rosso	52	3	34	-	11	Kardiyoloji
	Urigar	62	8	11	-	14	Geriatri
	Olde- Nordkamp	25	8.5	13	12.5	41	Acil
>75	Ungar	36	30	16	-	9	Geriatri

OH: Ortostatik hipotansiyon **KVS:** Kardiyovasküler sistem **GBK:** Geçici bilinç kaybı

Refleks senkop her koşulda en sık görülen senkop türüdür. Kardiyovasküler hastalıklara ikincil senkop ise ikinci sıklıkla görülmektedir. Ortostatik hipotansiyon 40 yaş altındaki hastalarda nadir görülen bir senkop nedenidir ve sıklıkla çok yaşlı hastalarda görülmektedir.

2.3.4. Prognoz

Senkopun prognozu açısından (riskin sınıflandırılması) bakıldığında, iki önemli faktör göz önünde bulundurulmalıdır: (i) ölüm riski ve yaşamı tehdit eden olaylar ve (ii) senkop rekürrensi ve fiziksel yaralanma riskidir. Yapısal kalp hastalığı (44,45) ve birincil elektriksel hastalık (46,47,48) senkoplu hastalarda ani kardiyak ölümün ve genel mortalitenin başlıca risk faktörleridir. Ortostatik hipotansiyon, genel popülasyona kıyasla komorbiditelerin derecesine göre 2 kat daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirilir (49). Buna karşın, yapısal veya elektriksel kalp hastalığı ekarte edilen ve refleks senkop geçiren genç hastaların prognozu mükemmeldir (41). Yaşam süresi boyunca senkop epizotlarının sayısı rekürrensin en güçlü öngördürücüsüdür. Senkop rekürrensinde cinsiyet, tilt testi yanıtı, klinik tablonun şiddeti ve yapısal kalp hastalığının varlığı veya yokluğunun öngördürücü değeri minimaldir veya hiç yoktur (50). Senkop mobiliteyi, olağan becerileri ve kişisel bakımı azaltır; depresyon, ağrı ve şikayetleri artırır. Kadın cinsiyet, komorbidite, senkop epizotlarının sayısı ve presenkop daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Zaman içerisinde iyileşse dahi, özellikle ileri yaş hastalarda rekürrens ve yüksek komorbidite nedeniyle yaşam kalitesi kötü olacaktır.

2.3.5. Tanı

Geçici bilinç kaybı görülen hastalar başlangıçta hastanın öyküsü alınarak ve ortostatik KB ölçümü ve elektrokardiyogram dahil fizik muayenesi yapılarak dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu bulgulara dayanarak ilave incelemeler de yapılabilir. Başlangıç değerlendirmesinde hastaların % 23-50'sinde senkopun nedeni saptanabilir (51,52). Birçok durumda başlangıç değerlendirmesinde elde edilen bulgular birtakım nedenlere işaret eder. Bu tür durumlarda başka testlere de ihtiyaç vardır. Başlangıç değerlendirmesi sonrası tanıya

yönelik olarak; karotis sinüs masajı, ortostatik provakasyon testi (tilt testi), non-invazif ve invazif elektrokardiyografik monitorizasyon, elektrofizyolojik çalışma, adenozin trifosfat testi, ekokardiyografi, egzersiz stres testi, kardiyak kateterizasyon, psikiyatrik değerlendirme ve nörolojik değerlendirme yapılabilir (29).

2.3.5.1. Ortostatik provokasyon testi

Sırtüstü yatış pozisyonundan dik pozisyona geçmek torakstan alt ekstremiteye kadar kan akışının yer değiştirmesini sağlar. Bu da venöz dönüşte ve KO'ta düşüğe neden olur. Kompansatuvar mekanizmaların olmaması durumunda KB'da görülen düşüş senkopa yol açabilir (53). Günümüzde sırtüstü pozisyondan dik pozisyona geçildiğinde değişiklik yanıtını değerlendirmenin iki yolu vardır. Bunlardan biri hastaların sırtüstü pozisyonda dik pozisyona aktif bir şekilde geçiş yaptığı aktif duruş; diğeri ise başın 60-70 derece yukarıda durduğu head-up (baş yukarıda) tilt testidir (54).

2.3.5.1.1. Aktif duruş

Bu test farklı ortostatik entolerans türlerini saptamada kullanılır. Sfingomanometre her yerde bulunabildiğinden ve kullanımı kolay olduğundan rutin klinik testte sıkça kullanılır. Aktif duruş testi ile ilgili endikasyonlar ve tanı kriterleri tablo 3'te gösterilmiştir (29).

Tablo 3. Öneriler: Aktif duruş

Öneriler	Sınıf	Düzy
Endikasyonlar - Başlangıç muayenesinde OH'den şüphe ediliyorsa, KB sırt üstü ve aktif ayakta duruş pozisyonunda sfingomanometre ile manuel ve ağırlıklı olarak belirlenir - Şüphe edilen durumlarda, atımlar arası devamlı noninvaziv basınç ölçümü yararlı olabilir	I IIb	B C
Tanı kriterleri - Başlangıca göre sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg'lık veya diyastolik KB'da ≥ 10 mmHg'lık semptomatik bir düşüş varsa veya sistolik kan basıncı < 90 mmHg'ya düşmüşse test tanı koydurucudur - Başlangıca göre sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg'lık veya diyastolik KB'da ≥ 10 mmHg'lık asemptomatik bir düşüş varsa veya sistolik kan basıncı < 90 mmHg'ya düşmüşse test tanı koydurucudur	I IIa	C C

2.3.5.1.2. Tilt testi

Tilt testi laboratuvar koşullarında nöral kaynaklı refleksin elde edilmesini sağlar. Ortostatik stres ve immobilizasyon nedeniyle kan göllenmesi ve venöz dönüşte azalma refleksi tetikler. Nihai etki, hipotansiyon ve genellikle kalp hızında yavaşlama, bozulmuş vazokonstriktör kapasite ile ilişkilidir ve bunu takiben sempatik geri çekiliş ve vagal aşırı aktivite görülür. Tilt testine karşılık gelen klinik durum, uzun süreli ayakta durma ile tetiklenen refleks senkopdur. Bununla birlikte bu test refleks senkopun diğer türleri olan kişilerde (55) ve hasta sinüs sendrom'lu (56) kişilerde de pozitif olabilir.

2.3.5.1.2.1. Mekanizma

Nöral hipotansiyon veya senkop terimi (nörokardiyojenik, vazodepressör, vazovagal senkop veya bayılma olarak da bilinen) kan basıncı ayarlanmasında düzensizliği ifade etmek için kullanılır. Nöral senkop gelişimi ile ilişkili tetikleyiciler ya ventrikül dolumunu azaltır ya da katekolamin sekresyonunu artırır (57,58). Uzun süre ayakta kalma, ağrı, kan görme, sıcak çevre veya sıcak duş ve stresli durumlar bu tetikleyicilerden bazılarıdır. Bu klinik durumun venöz göllenme ile ventrikül ön yükünün azaldığı durumlarda başlayan bir paradoks refleksin sonucu olduğu öne sürülmüştür. Tilt testinde de venöz göllenme ile ventrikül ön yükünde azalma sağlanarak bu paradoks ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır veya buna olan yanıt araştırılmaktadır. Ventrikül ön yükündeki azalma kalp atımında ve kan basıncında arteriyel baroreseptörler tarafından hissedilen azalmaya yol açar. Sonuçta artan katekolamin düzeyleri venöz dolumun azalması ile birleşince hacmi azalmış ventrikülde şiddetli kasılmaya neden olur. Kalbin kendisi atriyumlar, ventriküller ve pulmoner arterde bulunan miyelinsiz liflerden oluşan C-lifleri veya mekanoreseptörlerin varlığı ile refleks içine girer. Hacmi azalmış ventrikülün şiddetli kasılmasının hassas kişilerde bu reseptörlerin uyarılmasına yol açtığı öne sürülmüştür. Bu afferent C-lifleri santrale doğru medulladaki dorsal vagal nukleusa uzanarak periferik sempatik tonusun paradoks kesilmesine ve daha sonra vazodilatasyon ve bradikardiye neden olan vagus tonusunda artışa yol açtığı düşünülmektedir. Son klinik sonuç ise senkop veya presenkoptur.

2.3.5.1.2.2. Metodoloji

Tilt testi ilk olarak 1986 yılında bilinmeyen kaynaklı senkopu olan hastaların değerlendirilmesinde Kenny tarafından kullanılmıştır (59). O zamandan bu yana bir çok

protokolde testin başlangıç stabilizasyon fazına, süresine, açısına, destek türüne ve farklı farmakolojik provokasyonlarına ilişkin değişiklikler yapılmıştır. En sık kullanılan protokoller düşük doz intravenöz izoproterenol testidir. Bu testte ortalama kalp hızını başlangıca göre yaklaşık %20-25 oranında artırmak için artan ilaç dozları kullanılmaktadır (genellikle < 3mcg/dk) (60). Yirmi dakika ilaçsız fazdan sonra 300-400 mcg sublingual nitrogliserin kullanımını içeren protokolden de yararlanır (61). İzoproterenol sol ventrikül hacmini azaltırken sol ventrikül kontraktilesini artırır. Eğimde venöz dönüşü azaltarak kardiyak outputun artması engellenir. Nitrogliserin ise periferik vazodilatasyon yaparak eğimle birlikte azalan venöz dönüşün daha da azalmasına katkıda bulunur. Daha yaşlı hastalarda pasif fazın iptal edilmesi ve nitrogliserin ile teste başlanması daha etkili olabilir (62). Her iki protokolünde pozitif yanıt oranı benzerdir (%61-69) ve duyarlılıkları yüksektir (%92-94). Testin duyarlılığı daha uzun eğme süresi, daha dik eğim açıları ve izoproterenol veya nitrogliserin gibi provokatif ajanlar kullanılarak arttırılabilir ancak duyarlılığın arttırılması özgülüğün azalması ile ilişkilidir (63). Test için en az 4 saatlik açlık gerekir. İzoproterenol protokolünde venöz kanülasyon yapıldığı için tilt öncesi 20 dakikalık stabilizasyon fazı gereklidir. Sublingual nitrogliserinde ise bu faz 5 dakikaya indirilir. Metodoloji ile ilgili öneriler Tablo 4'te gösterilmiştir (29)

Tablo 4. Öneriler: Tilt testi (Metodoloji)

Metodoloji	Sınıf	Düzy
<ul style="list-style-type: none">• Venöz kanülasyon yoksa tilt testinden en az 5 dk önce, kanülasyon varsa en az 20 dk önce sırt üstü yatılması öneriler	I	C
<ul style="list-style-type: none">• Tilt masası 60-70 derece arasında olmalıdır	I	B
<ul style="list-style-type: none">• Minimum 20 dk maksimum 45 dk pasif faz önerilir	I	B
<ul style="list-style-type: none">• Nitrogliserin dik duruşta 300-400 mcg dozunda sublingual olarak sabit dozda verilmesi önerilir	I	B
<ul style="list-style-type: none">• İzoproterenolün ortalama KH'nın başlangıca göre yaklaşık %20-25 oranında arttırılması için, 1 µg/dk'dan 3 µg/dk'ya kadar artan infüzyon dozlarının kullanılması önerilir	I	B

2.3.5.1.2.3. Endikasyonlar

Birçok çalışmada TTT'nin ana endikasyonu, tanı şüphesi olan fakat başlangıç değerlendirmesi ile tanısı doğrulanmayan hastalarda refleks senkop tanısını doğrulamaktır (59,60,61,62). Tilt testi genellikle klinik öykü ile refleks senkop tanısı konmuş ve özel durumlar haricinde (örn. yaralanma, anksiyete, pilotlarda olduğu gibi mesleki uygulamalar) bir kez veya çok nadir senkop yaşamış hastalarda kullanılmaz. Tablo 5'de tilt testi endikasyonlarından bahsedilmektedir (29).

Tablo 5. Öneriler: Tilt testi (Endikasyonlar)

Endikasyonlar	Sınıf	Düzy
<ul style="list-style-type: none">Tilt testi, yüksek riskli (fiziksel yaralanma veya mesleki uygulamaların görülmesi veya görülme olasılığı), açıklanamayan tek bir senkop epizodu geçiren veya organik kalp hastalığı yokken veya senkopun kardiyak nedenleri ekarte edildikten sonra organik kalp hastalığı varken rekürrens görülen hastalarda	I	B
<ul style="list-style-type: none">Hastaya refleks senkopa olan yatkınlığını göstermek klinik açıdan bir anlam ifade taşıdığı zaman	I	C
<ul style="list-style-type: none">Refleks ve OH senkopu birbirinden ayırmak için	IIa	C
<ul style="list-style-type: none">Sıçrama hareketleri ile seyreden senkopu epilepsiden ayırmak için	IIb	C
<ul style="list-style-type: none">Açıklanamayan düşme rekürrensi olan hastaların değerlendirilmesinde	IIb	C
<ul style="list-style-type: none">Sıkça senkop yaşayan ve psikiyatrik rahatsızlığı olan hastaların değerlendirilmesinde	IIb	C
<ul style="list-style-type: none">Tedavinin değerlendirilmesinde	III	B
<ul style="list-style-type: none">İskemik kalp hastalığı olanlarda izoproterenol ile yapılması	III	C

Yüksek kardiyovasküler olay profili olan ve aritmik senkop olduğuna ilişkin verileri olan kişilerde kardiyovasküler neden kapsamlı bir değerlendirme sonunda ekarte edildiği takdirde TTT'nin yararlı olduğu bildirilmiştir. Sıçrama hareketleri ile ilişkili geçici bilinç kaybı (GBK) görülen hastalarda ise TTT'nin senkopun epilepsiden ayırt edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (64). TTT sık GBK epizodu geçiren ve travmatik yaralanma ile psikiyatrik problemleri olduğundan şüphe edilen hastalarda senkopun refleks özelliğini araştırmak için de kullanılabilir (65).

TTT'nin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yeri yoktur (66). Bununla birlikte TTT hastanın refleks senkopa yatkın olup olmadığının anlaşılması ve tedaviye başlanması için sıkça kullanılan bir araçtır (67).

2.3.5.1.2.4. Tilt testine verilen yanıtlar

TTT'nin sonlanım noktası refleks hipotansiyon/bradikardi veya senkop veya presenkop ile ilişkili gecikmiş ortostatik hipotansiyonun tetiklenmesidir. Refleks tetiklendiğinde vazodepresör veya kardiyoinhibitör bileşenlerin mevcut durumuna göre pozitif yanıt; kardiyoinhibitör, vazodepresör veya karma olarak sınıflandırılır (69). TTT'ne verilen pozitif yanıtların sınıflandırılmasında 3 tip mevcuttur (70). Tip 1, karma yanıt olarak adlandırılır. Tip 1'de senkop sırasında kalp hızı azalır ama ventriküler hız 40 vuru/dk altına inmez ya da insede 10 saniyeden kısa sürer ve 3 saniyeden kısa asistol olabilir yada olmayabilir. Tip 2A, asistol olmadan kardiyoinhibisyonu ifade etmektedir. Tip 2A'da kalp hızı 10 saniyeden uzun sürede 40 vuru/dk altına düşer ama 3 saniyeden fazla asistol olmaz ve kan basıncı kalp hızı azalmadan önce düşer. Tip 2B, asistolle birlikte kardiyoinhibisyonu ifade etmektedir. Tip 2B'de 3 saniyeden uzun asistol olur ve kan basıncı azalması kalp hızındaki azalmayla birlikte veya ondan önce oluşur. Tip 3, vazodepresör yanıttır. Tip 3'te kalp hızı senkop sırasında tepe değerinden % 10'dan fazla azalma göstermez. Test yanıtının negatif olması refleks senkop tanısını ekarte etmez. Tablo 6'da TTT tanı kriterleri belirtilmektedir (29).

Tablo 6. TTT tanı kriterleri

Tanı kriterleri	Sınıf	Düzye
<ul style="list-style-type: none">Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda, senkop veya progresif OH ile (semptomlu veya semptomsuz) refleks hipotansiyon/bradikardinin tetiklenmesi, sırasıyla refleks senkop ve OH için tanısaldır	I	B
<ul style="list-style-type: none">Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda senkop görülmeden refleks hipotansiyon/bradikardinin tetiklenmesi, refleks senkopun tanısal bulgusu olabilir	IIa	B
<ul style="list-style-type: none">Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda pozitif tilt testi sonucu tanısal olarak değerlendirilmeden önce senkopun diğer kardiyovasküler nedenleri ekarte edilmelidir	IIa	C
<ul style="list-style-type: none">Hipotansiyon ve/veya bradikardi olmadığında BK'nın tetiklenmesinde psikojenik psödosenkop düşünülmelidir	IIa	C

Refleks senkop geçiren hastaların üçte iki ile dörtte üçünde TTT sonuçları pozitifdir. Bu hastaların % 80'inde yeniden ortaya çıkarılabilir. Test sonuçlarının % 10-15'inde yanlış pozitiflik görülebilir. Senkop geçiren hastaların yapılan TTT olaydan ne kadar kısa süre sonra yapılırsa testin pozitif olma olasılığı da o kadar artmaktadır. Olaydan ne kadar uzun süre sonra yapılırsa negatif test olma olasılığı artmaktadır. İlki negatif olan TTT'nin sonra tekrarlanması nadiren pozitiflik verir.

2.3.5.1.2.5. Komplikasyon ve kontrendikasyonlar

Tilt testi güvenilir bir testtir. Bugüne kadar test ile ilişkili ölüm olayı bildirilmemiştir. Ancak iskemik kalp hastalığı ve hasta sinüs sendromu varsa izoproterenol ile yaşamı tehdit eden nadir bir takım ventriküler aritmiler görülebilmektedir (71). Nitrogliserin kullanımına ilişkin de bir komplikasyon bildirilmemiştir. İzoproterenole bağlı küçük çaplı yan etkiler arasında çarpıntı, nitrogliserine bağlı olarak ise baş ağrısı görülebilir. Pozitif TTT sırasında veya sonrasında atriyal fibrilasyon tetiklenebilir. Bu komplikasyonun süresi sınırlıdır (72). Düşük riske rağmen resüsitasyon ekipmanının hazır bulundurulması önerilmektedir.

İskemik kalp hastalığı, kontrol edilemeyen hipertansiyon, sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu ve önemli aort darlığı izoproterenol ile ilişkili kontrendikasyonlardır. Aritmisi olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.

2.3.6. Refleks senkop tedavisi

Tedavi hedefi öncelikli olarak rekürens ve ilişkili yaralanmaların önlenmesinin yanı sıra yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Refleks senkop görülen hastaların ilaçsız tedavilerindeki başlıca köşe taşı, söz konusu durumun benign karakterinin dikkate alınarak endişelerin giderilmesi ve eğitimidir. Genelde ilk tedavi, tetikleyici faktörlerden kaçınma (sıcak, kalabalık ortam, hacim kaybı gibi) ve farkındalığa ilişkin bilgilendirme, ön belirtilerin erken tanısı ve epizodlardan kaçınma manevralarıdır (supin pozisyon, fiziksel karşı basınç manevraları vb). Yaşam kalitesini bozan çok sık tekrarlayan senkop, hastanın travma riskini arttıran ön

belirtisiz ya da kısa ön belirtileri olan senkop, yüksek riskli aktivite sırasında (araç kullanma, uçuş, spor vb) ortaya çıkan senkop durumlarında ek tedaviye gerek duyulabilir.

Refleks senkopta ilk anda uygulanan tedavi seçeneği fiziksel karşı basınç manevralarıdır (FKBM). Bacaklarda (bacak germe) ya da kollarda (kolları kavuşturma ve sıkma) izometrik FKBM'nin refleks senkopun yaklaşma evresinde kan basıncında dikkate değer bir artış başlatabildikleri ve böylece birçok durumda hastalarda bilinç kaybını önledikleri ya da geciktirdikleri iki klinik çalışmada gösterilmiştir (67,73). Ortostatik stresle tetiklenen rekürren vazovagal semptomları olan çok istekli genç hastalarda progresif olarak uzun süre zorlanmış dikey postür uygulaması senkop rekürrensini azaltabilir (74,75). Bununla birlikte hastaların eğitim programlarına devam etme uyumlarının düşük olması bu tedaviyi aksatmaktadır. Tilt alıştırmalarının kısa süreli etkinliğinin doğrulanmasına yönelik dört tane randomize kontrollü çalışma TTT'ne pozitif yanıtı azaltmada başarısız olmuştur (76,77,78,79). Refleks senkopun tedavisinde çok sayıda ilaç denenmiş olmakla birlikte sonuçlar çoğunlukla bekleneni verememiştir. Kontrollü olmayan çalışmalarda veya kısa dönemli kontrollü çalışmalarda tatmin edici sonuçlar alınmış olsa da uzun dönemli plasebo kontrollü prospektif çalışmalarda plaseboya kıyasla aktif ilacın faydası bazı istisnalar dışında kanıtlanamamıştır. Bir alfa agonist olan etilefrin randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada incelenmiştir (80). İki grup arasında rekürren senkopa kadar geçen süre ya da sıklık açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diğer bir alfa agonist olan midodrin ile yapılan küçük ölçekli açık etiketli üç çalışmada, çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri ortostatik entoleransın diğer tipleri ile örtüştüğünden sonuçların yorumlanması güç olarak değerlendirilmiştir (81,82,83). Midodrine ilişkin başlıca kısıtlılık, uzun dönemli tedavi uyumunu aksatan sık aralıklı doz uygulamasıdır. İdrar akışı üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle de yaşlı erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır. Genel olarak alfa agonistlerle yapılan

tedavinin kısıtlı bir kullanım alanı oluşturduğu ve uzun süreli tedavi de önerilemeyeceği düşünülmektedir. Refleks senkopta negatif inotropik etkileri nedeniyle beta blokerlerin ventriküler mekanoreseptör aktivasyonunun derecesini azalttığı varsayılmıştır. Bu teori klinik çalışma sonuçları ile desteklenememiştir. Uzun dönemli altı izlem çalışmasının beşinde beta-blokerler etkinlik gösterememişlerdir (84,85,86,87,88). Yapılan bir çalışmada, yüksek düzeyde semptomatik hastaların dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, paroksetinin etkili olduğu gösterilmiştir (89). Ancak bu durum diğer çalışmalarda doğrulanamamıştır. Paroksetinin senkop olaylarına zemin hazırlayan anksiyeteyi azaltıyor olması muhtemeldir.

Refleks senkop için pacemaker uygulamasını içeren çalışmaların bir meta-analizinde, çift kör çalışmalarda gözlenen senkopta %17 düzeyinde anlamlı olmayan bir azalma olduğu ortaya konulmuştur (90). Eğer pacemaker uygulamasının vazovagal refleksin kardiyo inhibitör bileşenini etkileyebileceğini ancak çoğunlukla onun daha sık ortaya çıkan vazodepressör bileşen üzerinde etkisiz kalacağını düşünürsek, sonuçların olumsuz olması şaşırtıcı değildir. ISSUE 2 çalışmasında internal loop kaydedici rehberliğinde belgelenmiş asistol görülen seçilmiş hastalara pacemaker uygulaması yapılmıştır ve loop kaydedici olmaksızın pacemaker implantasyonu yapılan hastalara göre senkop rekürrensinde anlamlı bir azalma sağlanmıştır ($p=0,002$) (91). Ancak ISSUE 2 çalışmasının bir randomize çalışma olmadığı vurgulanması gerekmektedir. Aşağıda tablo 7'de refleks senkop tedavisinde ESC klavuz önerileri belirtilmektedir (29).

Tablo 7. Öneriler: refleks senkop tedavisi

Öneriler	Sınıf	Düzy
• Tüm hastalarda, rekürrens riskinin açıklanması ve rahatlatma endikedir	I	C
• Ön belirti veren hastalarda izometrik fiziksel karşı basınç manevraları endikedir	I	B
• Dominant kardiyo inhibitör KSS görülen hastalarda kardiyak pacemaker mutlaka düşünölmelidir	IIa	B
• Sıklıkla rekürren senkop görölen 40 yaş ve üzeri izleme sırasında spontan kardiyo inhibitör yanıtı belgelenmiş hastalarda kardiyak pacemaker düşünölmelidir	IIa	B
• Yaşam şekli önlemlerine direnç gösteren VVS'lu hastalarda midodrin düşünölebilir	IIb	B
• Hastaların eğitimi için tilt alıştırmaları faydalı olabilir, uzun dönemli fayda uyuma bağılıdır	IIb	B
• Sıklıkla rekürren ön görölemeyen senkopu olan, 40 yaş üzerindeki, tiltle indüklenen kardiyo inhibitör yanıt görölen hastalarda, alternatif tedavilerin başarısız olması durumunda kardiyak pacemaker endike olabilir	IIb	C
• Belgelenmiş kardiyo inhibitör refleks yoksa pacemaker endike değildir	III	C
• Beta adrenerjik blokaj ilaçları endike değildir	III	A

2.4. OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi, kalp kası, düz kaslar ve salgı bezleri dahil neredeyse vücutta her organı innerve eden, afferent ve efferent kısımları olan bir sistemdir. Bilinç dışı çalışan OSS'nin efferent kısmı, etkileri çoğu kez birbirine zıt iki sistem olan sempatik ve

parasempatik sinir sisteminden oluşur. Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri birbirlerini tamamlayacak şekilde bir denge içinde çalışarak organizmanın iç ve dış ortamdaki değişikliklere adapte olmasını sağlayan viseral fonksiyonları yerine getirirler. Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentlerinin yanında enterik komponenti de bulunmaktadır.

2.4.1. Anatomi ve fizyoloji

OSS'nin somatik sinir sisteminden (SSS) en önemli farkı, SSS'nin başlattığı hareketlerin genellikle istemli olması, buna karşılık OSS'nin istem dışı çalışmasıdır. Diğer bir fark da iki sistemin anatomik lokalizasyon ve hedef organa ulaşma şeklinin birbirinden farklı olmasıdır. Somatik motor nöronlar merkezi sinir sistemi içerisinde medulla spinalisin ön boynuzlarında veya kraniyal sinirlerin motor çekirdeklerinde bulunur ve bu nöronlara ait aksonlar doğrudan ilgili kasları innerve ederken; OSS'de beyin sapında ve medulla spinalisin T1-L3 (L2) segmentleri ile S2-S4 segmentlerinde presinaptik nöronlar yer alır. Presinaptik nöronların aksonları hedef organa ulaşmadan önce santral sinir sisteminin dışında bulunan prevertebral ganglionlar, paravertebral ganglionlar, organ duvarındaki terminal ganglionlar ve kraniyal ganglionlar gibi otonomik ganglionlardaki postsinaptik nöronlar ile sinaps yapar ve postsinaptik nöronların aksonları hedef organı innerve eder.

Somatik sinir sistemi ve OSS'nin işlevleri duyu sistemi ile yakın ilişkide olmaları açısından ise benzerlik gösterir. Genel olarak motor fonksiyonlar SSS'de somatik afferent impulslara, OSS'de viseral afferent impulslara cevap olarak ortaya çıkar ancak SSS'de bazı viseral afferent impulslar da karın ağrısı olan bir hastanın dizlerini karnına doğru çekmesi gibi somatik motor cevapların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Derinin ağrılı bir impulsla uyarılmasına bağlı olarak pupillaların dilate olmasında olduğu gibi, somatik afferent impulslar da bazı otonom cevapların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri anatomik ve fonksiyonel açıdan farklılıklar gösterir. Parasempatik liflerin presinaptik nöronları 3, 7, 9 ve 10. kranyal sinirlerde ve 2-3-4. sakral segmentlerdeki nuclei parasympathici sacralesde bulunurlar. Kranyal sinirlerden çıkan lifler gözde iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özofagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler. Sakral liflerse kolonun distal kısmını, rektumu, mesaneyi ve cinsel organları innerve eder. Sempatik sinir sisteminin presinaptik nöronları ise, medulla spinalisin birinci torakal ve ikinci lomber segmentleri arasındaki nucleus intermediolateralisde bulunur. Bu nöronlardan başlayan aksonlar salgı bezlerine, damarların ve barsakların düz kaslarına, ekstremitelere, kalbe, bronşlara, mesaneye, göze giderler. Her iki sistemde de bir presinaptik lif birden fazla postsinaptik nöronla sinaps yaparken, sempatik sinir sisteminde bu sayı çok daha fazladır; bu da sempatik sistemin aktivasyonu ile vücutta çok daha yaygın bir cevabın oluşmasına yol açar.

Otonom aktivitenin santral kontrolünde yer alan yapılar frontal premotor ve diğer kortikal alanlar, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks), hipotalamus, serebellum, beyinsapı ve medulla spinalistir. Hipotalamus merkezlerden gelen uyarıları değerlendirerek beyinsapı ve medulla spinaliste bulunan presinaptik otonomik nöronlara impulslar gönderir. Hipotalamus ile beyinsapı ve medulla spinalis arasındaki yolların anatomik lokalizasyon ve seyirleri tam olarak bilinmemekle birlikte hipotalamustan beyinsapındaki presinaptik parasempatik nöronlara giden impulsların fasciculus longitudinalis dorsalis, medulla spinalisteki presinaptik sempatik ve parasempatik nöronlara giden impulsların ise tractus hypothalamospinalis içerisinde seyrettiği düşünülmektedir. Nuclei tractus solitarii gibi beyin sapında bulunan bazı merkezler de presinaptik otonomik nöronların fonksiyonlarını hipotalamustan bağımsız olarak düzenler.

Parasempatik sistemde; hem presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki sinapta hem de postsinaptik nöronla hedef organ arasındaki sinapta açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir. Sempatik sinir sisteminde de presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasındaki sinapta açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir; ancak postsinaptik nöron ile hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde noradrenalindir. Ter bezlerinde farklı olarak sempatik sistem tarafından innerve olmasına karşın postsinaptik nöron ile hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir. OSS’de primer nörotransmitterler asetilkolin ve noradrenalin olmakla birlikte başka nörotransmitterlerin sinaptik iletimde rol oynadığı bilinmektedir.

Fonksiyonel açıdan sempatik ve parasempatik sistemlerin organlar üzerindeki etkileri birbirlerine terstir. Parasempatik sistem vücutta enerji üretilmesi ve bu enerjinin depolanmasını sağlayan anabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlarken diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasını sağlar. Sempatik sistem ise savunma ve hücum gibi yoğun kas hareketlerine ihtiyaç duyulan durumlarda sindirim sistemi dışındaki organların yüksek aktivitede çalışmalarını sağlar. Sonuç olarak; parasempatik sistem gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını yavaşlatır, periferik damarlarda vazodilatasyona yol açarken, sempatik sinir sistemi ise bunun tersine gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalp atım hızını ve solunum sayısını hızlandırır, periferik damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin vücuttaki etkileri tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin işlevleri

ORGAN	PARASEMPATİK	SEMPATİK
Göz Pupilla	Akomodasyon Pupilla konstriksiyonu	Pupilla dilatasyonu
Tükürük bezi	Sekresyon	
Kalp	Kontraktilite azalması Atım yavaşlaması Koroner akımda azalma	Kontraktilite artışı Atım hızlanması Koroner akımda artma
Mide, barsak, kolon, rectum	Artmış peristaltizm Sekresyon Anal tonusta inhibisyon Defekasyon	Azalmış peristaltizm Sekresyon azalması Vazokonstriksiyon Sfinkter kontraksiyonu
Mesane	Mesane kontraksiyonu İnternal sfinkter inhibisyonu İşeme	Mesane tonusunda inhibisyon Sfinkter kontraksiyonu
Genital organlar Kadın Erkek	Vazodilatasyon Vazodilatasyon ve ereksiyon	Uterus kontraksiyonu Ejekülasyon
Ekstremiteler		Vazokonstriksiyon Piloereksiyon Terleme
Akciğerler		Bronş dilatasyonu
Adrenal bez		Sekresyon
Safra kesesi	Eksitasyon	İnhibisyon

2.4.2. Otonom bozukluklar

Otonom bozukluklar merkezi ya da periferik sinir sisteminin tek ya da birden fazla alanının tutulumundan kaynaklanabilir. Primer otonom yetmezlikte izole OSS tutulumu ile karakterize olabileceği gibi multisistem atrofi (MSA) ya da Shy-Drager sendromunda olduğu gibi diğer nörolojik sistemlerin de tutulduğu bazı nörolojik hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilir. Otonom tutulumlar diabetes mellitus veya sistemik amiloidoz gibi multiorgan tutulumu yapan sistemik hastalıkların nörolojik komplikasyonu olarak da görülebilir. Sempatik postsinaptik liflerin tutulumu sonucu ortaya çıkan miyoz, pitoz, enoftalmi, yüzde anhidrozis ve kızarma ile karakterize tabloya Horner Sendromu denilmektedir. Klinik bulgular Horner Sendromu'ndaki kadar minimal olabileceği gibi karotis sinüs hastalığında olduğu gibi yaşamı tehdit edici düzeyde de olabilir. Çoğunlukla yetmezlik şeklinde gördüğümüz OSS tutulumu daha az sıklıkta Guillain-Barré sendromu ve tetanozda artmış aktivite şeklinde de karşımıza çıkabilir. Otonom fonksiyon bozukluğu yapan hastalıklar tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Otonom fonksiyon bozukluğu yapan hastalıklar

Primer

- Akut ve subakut disotonomiler; saf kolinerjik, saf pandisotonomi, diğer nörolojik tutulumların olduğu pandisotonomi

- Kronik otonomik yetmezlik; saf otonom yetmezlik, multisistem atrofi, saf otonom yetmezlikli Parkinson hastalığı

Sekonder

- Konjenital

- Herediter;

✓ Otozomal dominant; ailesel amiloid nöropati, porfiri

✓ Otozomal resesif; ailesel disotonomi

✓ X'e bağı resesif geçişli; fabry hastalığı

- Metabolik hastalıklar; diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, vitamin B12 eksikliği, alkol

- İnflamatuvar hastalıklar; Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit

- İnfeksiyonlar; tetanoz, HIV, chagas hastalığı, fatal ailesel insomnia

- Tümörler; beyin tümörleri, akciğer, pankreas kanseri seyirinde paraneoplastik tablolar, Lambert-Eaton sendromu

- Konnektif doku hastalıkları; Romatoid artrit, SLE, mikst konnektif doku hastalığı

- Diğer nedenler

✓ Cerrahi; vagotomi, bölgesel sempatektomi

✓ Travma; medulla spinalis kesisi

2.4.2.1. Kardiyak otonom nöropati

Gerek primer gerekse sekonder sebeplerle de oluşsa otonom sinir sistemi disfonksiyonunun kardiyovasküler sisteme bir yansıması olmaktadır. Otonom sinir sisteminde en uzun sinir komponenti olan nervus vagus OSS'nin parasempatik komponentlerinden birisidir ve parasempatik aktivitenin yaklaşık %75'inden sorumludur. Otonomik nöropatide genelde ilk olarak etkilenen kısmın bu en uzun parasempatik sinir sistemi komponenti olduğu tespit edilmiştir (92). Parasempatik sistemdeki bu denervasyon, parasempatik sistemin sempatik sistem üzerindeki yavaşlatıcı etkisini kırar ve bu da artmış sempatik aktivite olarak karşımıza çıkar. Otonomik disfonksiyonun klinik işaretlerinden kardiyak olarak ilk karşımıza çıkan durumlardan bir tanesi azalmış kalp hızı değişkenliğidir. Özellikle DM gibi sekonder otonomik disfonksiyon sebeplerinde, hastalığa bağlı sistemik komplikasyonların görülmeye başlamadığı dönemlerde bile kalp hızı değişkenliğinin azalmaya başladığı gözlenmiştir. Bunun dışında otonomik disfonksiyonun kardiyovasküler sisteme yansımaları; istirahat taşikardisi, anormal kan basıncı regülasyonu (nokturnal HT), ortostatik hipotansiyon olarak karşımıza çıkabilmektedir (93).

2.4.2.1.1. Nörojenik ortostatik hipotansiyon ve otonom yetmezlik

Postüral ya da ortostatik hipotansiyon nörolojik olan ya da olmayan çeşitli durumlarda görülen klinik bir bulgudur. Ortostatik hipotansiyon, ayakta durma ya da 60° dik durma sırasında 3 dakika içinde sistolik kan basıncında (SKB) 20 mmHg ya da diyastolik kan basıncında (DKB) 10 mmHg azalma olarak tanımlanmıştır. Bazıları 30 mmHg'lık düşüşü gerekli görmektedir. Sıcak banyo, uzun süre hareketsiz ayakta durma, ağır öğünler, sabahın erken saatleri, volüm kaybı, alkol ve bazı ilaçlar ortostatik hipotansiyonu ağırlaştırırken,

çömelme, bacak bacak üstüne atma, karın ya da bacak kompresyonu, gece yarısı hafif dik yatma, izotonik egzersiz yararlı manevralardır.

2.4.2.1.1.1. Ortostatik hipotansiyon tanısı

En sık adrenal yetersizlik ve feokromasitoma olmak üzere otonom olmayan durumlarda da ortostatik hipotansiyon görülebilir. Asemptomatik ortostatik hipotansiyon yaşlılarda sıktır ve nedeni multifaktöryeldir. Otonom bozuklukların tanısında kısmen invazif olmayan laboratuvar incelemeleri artık daha çok kullanılmaktadır. Kardiyovagal (parasempatik) kalp hızının test edilmesi için sık nefes alma, Valsalva manevrası ve ayakta durmaya kalp hızı yanıtının değişkenliği analiz edilir. Kalp atım hızı normalde istirahatte bile değişkenlik gösterir. Derin solunumla bu değişkenlik artar. Otonom bozukluklarda bu değişkenlik bozular. Bu değerlendirmede istirahatteki kalp atım hızı ile derin solunum sırasındaki kalp atım hızı karşılaştırılır, derin solunumdaki artış 10 ve altındaysa otonomik tutulum lehine değerlendirilir. Postural testte oturur veya yatarken kalp atım hızı ve kan basıncı ölçülür. Ardından kalktıktan sonra yeniden ölçülür. Kalktıktan sonraki 15-16. atımlar arası süre ile 30-31. atımlar arası süre hesaplanıp 30/15 oranına bakılır. Bu oranın normalde 1.04'den büyük olması gerekir. Adrenerjik sistem (sempatik) değerlendirmesi için Valsalva manevrası, ortostatik stres (baş yukarda tilt ve ayakta durma) sırasında kan basıncı değişkenliği analizi yapılır. Postural kan basıncı değişkenliğinin değerlendirilmesi için yatar durumdan ayağa kalktıktan 2-3 dakika sonra kan basıncında sistolik 30 mmHg'dan fazla ve diyastolik 15 mmHg'dan fazla düşme saptanması patolojiktir. Bu bulguların toplamından oluşan yatak başı otonom fonksiyon değerlendirme parametreleri şu şekilde oluşmuştur:

1- 15 dk. istirahat sonrası kalp hızı >100 vuru/dk olması

- 2- İnspiryum ve ekspiryum arasındaki kalp hızı değışkenliğinin < 10 vuru/dk olması
- 3- Valsalva manevrası sırasında EKG'de en uzun R-R mesafesi ile en kısa R-R mesafesi oranının $< 1,1$ olması
- 4- Ayağa kalktıktan sonra 30. atımdaki R-R süresinin 15. atımdaki R-R süresine oranı < 1 olması
- 5- Ayağa kalktıktan 1 dk. sonra kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde düşüş olması.

Bu 5 kriterden 2 veya daha fazlasının bulunması kardiyak otonom nöropati tanısını koydurmaktadır. Hastalarda 2 veya daha fazla kriter pozitif olanlar otonom disfonksiyon pozitif olarak kabul edilmiştir (94). Bu testlerden ilk dördü parasempatik sinir sistemini, 5. Test ise sempatik sinir sistemini değerlendirmektedir.

Ayrıca kantitatif sudomotor akson refleksi testi, termoregülatuar ter testi, polimerik silikonlu ter baskı testi ve sempatik deri yanıtları otonomik yetmezliğin tanısı için yapılan diğer incelemelerdir. Sempatik deri yanıtı için bir deri bölgesinin elektriksel yükünde (örneğin el ayası ve el sırtı arasındaki elektriksel potansiyel fark) ani sesli uyaran veya ağırlı elektrik uyarı (örneğin karşı kolda duyusal sinire uygulanan elektrik uyarım) verildikten belli bir süre sonra (sıklıkla 2.5 saniyeden daha kısa bir sürede) elektromiyografi cihazıyla kaydedilen elektriksel potansiyele bakılır. Bu yanıt sudomotor aktiviteyi yansıtır. Alınamaması sempatik disfonksiyon lehinedir.

3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 22.12.2009 tarihinde onay alınmış olup proje numarası 2009/30'dur.

3.1. Hasta popülasyonu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne Aralık 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran, daha önce RVOT aritmisi tanısı almış veya EFT'de RVOT aritmisi tanısı konularak kontrole gelen hastalar ile herhangi bir nedenle polikliniğimize başvurup yüzeysel EKG'de RVOT aritmisi tespit edilmiş hastalar ve herhangi bir nedenle tilt testi için aritmi polikliniğine yönlendirilmiş hastalar taranmıştır. Bu süre içinde 35 hasta çalışmaya alınmış ancak bu hastalardan 4 tanesinde DM, 1 tanesinde hipertroidi saptanması nedeniyle 5 hasta çalışma dışı bırakılarak 30 hastayla çalışmaya devam edilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1- Elektrofizyolojik çalışmada RVOT aritmisi tespit edilenler
- 2- Yüzeysel EKG'de RVOT aritmisi olanlar
- 3- On sekiz yaşından büyük olanlar
- 4- Çalışmaya gönüllü olarak katılanlar

Çalışma dışı bırakma kriterleri ise:

- 1- Diyabetes Mellitus olması
- 2- Kronik böbrek yetersizliği olması
- 3- Hipertroidi veya hipotroidi olması
- 4- Sistemik lupus eritematozus veya romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkların olması

- 5- Parkinson hastalığı olması
- 6- Kronik karaciğer hastalığı veya kronik alkol kullanımı olması
- 7- Herhangi bir malignite bulunması
- 8- Çalışmaya gönülsüz olma

3.2. Yöntem

Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi tespit edilen hastalar çalışmaya alınarak dışlama kriterlerini içermeyen hastalarla çalışmaya devam edildi. Hastaların öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı ve EKG'leri tekrar çekildi. Hastalar sonrasında sessiz bir odaya alınarak 15 dakika istirahat sonrası yatak başı otonom fonksiyon değerlendirme testleri yapıldı. Beş kriterden oluşan bu testler;

- 1- 15 dk. İstirahat sonrası kalp hızı >100 vuru/dk olması
- 2- İnspiryum ve ekspiryum arasındaki kalp hızı değişkenliğinin < 10 vuru/dk olması
- 3- Valsalva manevrası sırasında EKG'de en uzun R-R mesafesi ile en kısa R-R mesafesi oranının $<1,1$ olması
- 4- Ayağa kalktıktan sonra 30. atımdaki R-R süresinin 15. atımdaki R-R süresine oranı <1 olması
- 5- Ayağa kalktıktan 1 dk. sonra kan basıncında 30 mmHg veya üzerinde düşüş olması.

Bu 5 kriterden 2 veya daha fazlasının bulunması kardiyak otonom nöropati tanısını koydurmaktadır. Hastalarda 2 veya daha fazla kriter pozitif olanlar otonom disfonksiyon pozitif olarak kabul edilmiştir (94).

Hastaların dosyaları incelenerek yapılan tilt sonuçları değerlendirilmiş, tilt testi daha önce yapılmayan hastalara tilt testi yapılmıştır. Tilt testi pozitif olanlar yine otonom disfonksiyon pozitif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dosyaları taranarak laboratuvar tetkikleri, ekokardiyografi ve EKG holter tetkikleri mevcut olanlar tekrar değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 13.0 programı (SPSS-13.0, for Windows) ile yapıldı. Hastaların bazal klinik özelliklerini içeren verilerden kategorik olanların istatistiği ki-kare testi, numerik olanları için de Mann Whitney U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Güven aralığı % 95, istatistiksel anlam için de p değeri < 0.05 olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1. Temel klinik özellikler

Çalışmaya yaşları 22-74 arasında (ortalama $44,7 \pm 13,1$) değişen, 15 kadın 15 erkek olmak üzere toplam 30 hasta alınmıştır. Hastaların 12'sinde hipertansiyon (HT) (%40), 6'sında hiperlipidemi (HL) (%20), 10'unda ailede KAH (%33,3), 14'ünde sigara içiciliği (%46,7) mevcuttu. Hastaların 23 tanesinin şikayeti olup (%76,7); 20'sinde presenkop (%66,7), 2'sinde senkop (%6,7), 21'inde çarpıntı şikayeti (%70) mevcuttu. Tüm hastaların 12'sine herhangi bir zamanda RVOT aritmisi nedeniyle EFT yapılmış (%40), 12 hastanın hepsine RFA uygulanmış (%11), 11 tanesinde RFA işlemi başarılı olmuştur (%36,7). Hastaların hiçbirisinin aile hikayesinde herhangi bir aritmi hikayesi yoktur. Hastaların bu temel klinik özellikleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Hastalardan 17 tanesi başvuru esnasında herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı (%56,7). On üç hasta RVOT aritmisi ve/veya HT nedeniyle medikal tedavi almaktaydı (%43,3). Hastalardan başvuru esnasında 8'i beta bloker (%26,7), 3'ü kalsiyum kanal blokeri (%10), 2'si propafenon (%6,7) tedavisi almaktaydı. Hastaların başvuru anındaki medikal tedavileri tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların temel klinik özellikleri

Klinik ve demografik özellikler	Ortalama	Aralık	n (30)	%
Yaş	44.7 ± 13.1	22-74		
Kadın			15	50
Erkek			15	50
HT			12	40
HL			6	20
Sigara			14	46.7
Ailede KAH			10	33.3
Ailede aritmi			0	0
Şikayet			23	76.7
Presenkop			20	66.7
Senkop			2	6.7
Çarpıntı			21	70
EFT			12	40
RFA			12	40
Başarılı RFA			11	36.7

HT: Hipertansiyon **HL:** Hiperlipidemi **KAH:** Koroner Arter Hastalığı

EFT: Elektrofizyolojik test **RFA:** Radyofrekans ablasyonu

Tablo 11. Başvuru esnasındaki medikal tedavileri

İlaçlar	n (30)	%
Almıyor	17	56.7
Beta bloker	8	26.7
Ca kanal blokeri	3	10
Propafenon	2	6.7

4.2. Temel fizik muayene bulguları

Hastaların başvuru anındaki temel fizik muayene bulguları aşağıda tablo 12’de belirtilmiştir. Hastaların boy ortalaması $169 \pm 7,5$ cm, kilo ortalaması $81 \pm 12,5$ kg, kalp hızı ortalaması $79 \pm 10,1$ vuru/dk, sistolik kan basıncı ortalaması $124 \pm 19,5$ mm-Hg, diyastolik kan basıncı ortalaması $79 \pm 10,1$ mm-Hg saptanmıştır.

Tablo 12. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları

FM bulguları	Minimum	Maksimum	Ortalama
Boy (cm)	153	182	169 ± 7.5
Kilo (kg)	59	115	81 ± 12.5
Kalp hızı (vuru/dk)	44	110	79 ± 10.1
TA sistolik (mm-Hg)	90	170	124 ± 19.5
TA diyastolik (mm-Hg)	60	110	79 ± 10.1

TA: Tansiyon Arteriyel

4.3. Laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları tarandığında 11 hastanın ekokardiyografi tetkiki yapıldığı, 26 hastaya laboratuvar tetkiki istendiği tespit edilmiştir. Hastaların ekokardiyografi raporlarından interventriküler septum diyastolik çapı (IVSD), arka duvar diyastolik çapı (PWD), sol ventrikül diyastolik çapı (LVDD), sol ventrikül sistolik çapı (LVSD), ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atriyum (LA) ve sağ ventrikül (RV) çapı, mitral E akımı (E), mitral A akımı (A) değerleri alınmıştır. Laboratuvar parametrelerinde ise hemoglobin (Hgb), hematokrit

(Hct), potasyum (K) ve kan şekeri (KŞ) değerleri alınmıştır. Hastaların ekokardiyografi ve laboratuvar bulguları tablo 13 ve tablo 14’te belirtilmiştir.

Tablo 13. Hastaların ekokardiyografi bulguları

Değişkenler	Minimum	Maksimum	Ortalama
IVSD (mm)	9	13.5	10.8 ± 1.6
PVD (mm)	9	12	10.3 ± 1.1
LVDD (mm)	43	54	49.3 ± 4.1
LVSD (mm)	28	37	31.4 ± 3.2
EF (%)	55	78	67.4 ± 6.5
LA (mm)	30	43	38 ± 4.1
RV (mm)	22	31	25.3 ± 2.3
E (m/sn)	0.50	0.97	0.65 ± 0.16
A /m/sn)	0.61	0.93	0.75 ± 0.11

IVSD: İnterventriküler septum diyastolik çapı **PVD:** Arka duvar diyastolik çapı **LVDD:** Sol ventrikül diyastolik çapı **LVSD:** Sol ventrikül sistolik çapı **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu **LA:** Sol atriyum çapı **RA:** Sağ ventrikül çapı **E:** Mitral E akımı **A:** Mitral A akımı

Tablo 14. Hastaların laboratuvar bulguları

Değişkenler	Minimum	Maksimum	Ortalama
Hgb (gr/dl)	11.1	16.5	13.5 ± 1.6
Hct (%)	32	48	39.6 ± 4.8
K (mEq/L)	3.9	5.6	4.3 ± 0.4
KŞ (mg/dl)	70	119	93.8 ± 10

Hgb: Hemogloblin **Hct:** Hematokrit **K:** Potasyum **KŞ:** Kan şekeri

4.4. EKG Holter bulguları

Hastaların dosya taramaları sonrasında 26 hastaya EKG Holter tetkiki yapıldığı saptandı. Yapılan EKG Holter tetkiklerinden, ortalama kalp hızları, minimum ve maksimum kalp hızları, VEA, SVEA, couplet, triplet, bigemine, trigemine, VT ve maksimum ve minimum QTc süreleri alınmıştır. Hastaların EKG Holter tetkiki bulguları aşağıda Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların EKG holter bulguları

Değişkenler	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD
Ortalama kalp hızı (vuru/dk)	51	87	70.6 ±9
Minimum kalp hızı (vuru/dk)	36	70	51.7 ±8
Maksimum kalp hızı (vuru/dk)	76	157	114 ±17
SVEA (atım/24 saat)	0	2136	117.7 ±45
VEA (atım/24 saat)	0	13800	4916.9 ±4476
Couplet (atım/24 saat)	0	6700	402 ± 114
Triplet (atım/24 saat)	0	610	44.1 ±143
VT (adet/24 saat)	0	81	3.9 ±16
Pause (Sn)	0	0	0
QTc minimum (Msn)	355	434	392 ±20
QTc maksimum (Msn)	404	506	439.4 ±26
Bigemine (adet/24 saat)	0	3000	316 ±641
Trigemine (adet/24 saat)	0	1600	289.7 ±461

4.5. Yatak başı otonom fonksiyon test bulguları

Yatak başı otonom disfonksiyon değerlendirme testlerinin sonuçları testten teste değişmekle birlikte otonom disfonksiyon olarak kabul edilen, 2 veya daha fazla teste pozitif yanıt veren hasta sayısı 21 olarak tespit edilmiştir (%70) (Tablo 16). Test 1'e 1 kişi (%3,3), Test 2'ye 20 kişi (%66,7), Test 3'e 20 kişi (%66,7), Test 4'e 23 kişi (%76,7), Test 5'e ise 0 kişi (%0) pozitif yanıt vermiştir. Hastaların testlere verdiği yanıtlar aşağıda tablo 17'de belirtilmiştir.

Tablo 16. Hastaların testlere verdiği yanıtlar

Testler	Negatif (%)	Pozitif (%)
Test 1	29 (%96.7)	1 (%3.3)
Test 2	10 (%33.3)	20 (%66.7)
Test 3	10 (%33.3)	20 (%66.7)
Test 4	7 (%23.3)	23 (%76.7)
Test 5	30 (%100)	0 (%0)

Tablo 17. Otonom disfonksiyon sonuçları

	Pozitif (%)	Negatif (%)
OD	21 (%70)	9 (%30)

OD: Otonom disfonksiyon

4.6. TTT sonuçları

Otuz hastanın 20'sinde TTT pozitif olarak değerlendirilmiştir (%66,7). On hastada TTT negatif saptanmıştır (%33,3). TTT pozitif saptanan hastalardan 19 tanesi (%95) vazodepressör tip, 1 tanesi (%5) ise mikst tip pozitif yanıt vermiştir. TTT sonuçları ile ilgili bilgiler aşağıda tablo 18 ve tablo 19'da belirtilmiştir.

Tablo 18. TTT sonuçları-1

	n	Pozitif (%)	Negatif (%)
TTT	30	20 (%66.7)	10 (%33.3)

TTT: Tilt table testi

Tablo 19. TTT sonuçları-2

	n	Vazodepressör Tip (+) (%)	Kardiyoinh. Tip (+) (%)	Mikst Tip (+) (%)
TTT (+)	20	19 (%95)	0 (%0)	1 (%5)

TTT: Tilt table testi

Yatak başı OD testlerine göre OD (+) kabul edilen 21 hastanın TTT'ne bakılacak olursa bu hastalardan 20 tanesinin aynı zamanda TTT'nin de (+) olduğu görülmektedir. Bir başka deyişle TTT(+) olan hastaların hepsinin yatak başı OD testleri (+) saptanmıştır. Sadece 1 hastanın yatak başı OD testlerine göre OD'u mevcutken TTT (-) olduğu tespit edilmiştir.

4.7. EFT yapılan ve yapılmayan grubun karşılaştırması

Çalışma için alınan 30 hastadan 12 tanesinin RVOT aritmisi tanısı EFT yapıp kesin olarak konulmuş, 18 tanesinin ise tanısı yüzeysel EKG'deki ekstra atım ve VT morfolojisi ile muhtemel olarak konulmuştur. Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi tanısı EFT yapılarak ve yapılmadan konulan bu iki grubun, yatak başı OD testleri, TTT ve OD mevcudiyeti açısından kıyaslamasında bir fark bulunamamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. EFT yapılan ve yapılmayan grubun yatak başı OD testleri, TTT ve OD mevcudiyeti açısından karşılaştırması

	EFT		p
	Yapılan	Yapılmayan	
OD (+)	9	12	0.7
	3	6	
TTT (+)	9	11	0.5
	3	7	
Yatak başı OD Testleri (+)	9	12	0.4
	3	6	
(-)			

OD: Otonom disfonksiyon **TTT:** Tilt Table testi **EFT:** Elektrofizyolojik test

4.8. Otonom disfonksiyon mevcudiyetinin korelasyon gösterdiği parametreler

Çalışmaya dahil edilen hastaların temel klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri ile EKG holter bulguları, otonom disfonksiyon saptanan ve saptanmayan gruplarda karşılaştırıldığında otonom disfonksiyon ile korelasyon gösteren bazı parametreler tespit edilmiştir. Otonom disfonksiyon ile korelasyon gösteren bu parametreler; yaş, cinsiyet, boy, diyastolik kan basıncı, mitral A dalga hızı, hemoglobin ve hematokrit değeridir. Bu parametreler ile ilgili bulgular tablo 21, tablo 22 ve tablo 23'te gösterilmiştir. Buna göre kadın cinsiyet otonom disfonksiyona daha eğilimliken, yaş arttıkça OD görülme olasılığı artmaktadır. Sanılanın aksine boyun uzun olması OD açısından risk azalması sağlarken, diyastolik kan basıncı artışı OD eğilimini arttırmakta, mitral A dalga hızı

artışı ile de OD artmaktadır. Otonom disfonksiyon tespit edilen RVOT aritmili hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri OD olmayan hastalara göre daha düşük tespit edilmiştir. Kilo açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 21. Otonom disfonksiyon ile cinsiyet ilişkisi

		OD		Toplam
		Yok	Var	
Cinsiyet	Kadın	2	13	15
	Erkek	7	8	15
Toplam		9	21	30

OD: Otonom disfonksiyon

Tablo 22. Otonom disfonksiyon mevcudiyetinin korelasyon gösterdiği parametreler-1

OD		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Yok	Yaş	9	22	56	36.1	9.8
	Boy (cm)	9	169	182	174.7	5.0
	TA diyastol (mm-Hg)	9	60	90	73.3	8.6
	A (m/sn)	5	61	75	68.8	6.1
	Hgb (gr/dl)	7	11	15	14.7	1.4
	Hct (%)	7	34	46	43.0	4.1
Var	Yaş	21	25	74	48.4	12.7
	Boy (cm)	21	153	178	167.3	7.4
	TA diyastol (mm-Hg)	21	70	110	81.6	9.9
	A (m/sn)	4	72	93	84.2	10.0
	Hgb (gr/dl)	19	11	16	13.1	1.5
	Hct (%)	19	32	48	38.3	4.5

Hgb: Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **A:** Mitral A dalga hızı **TA:** Tansiyon arteriyel

Tablo 23. Otonom disfonksiyon mevcudiyetinin korelasyon gösterdiği parametreler-2

	Korelasyon katsayısı	p
Cins	-0.364	0.04
Yaş	0.437	0.01
Boy (cm)	-0.455	0.01
TA diyastolik (mmHg)	0.382	0.03
A (m/sn)	0.733	0.02
Hgb (gr/dl)	-0.436	0.02
Hct (%)	-0.431	0.02

Hgb: Hemoglobin **Hct:** Hematokrit **A:** Mitral A dalga hızı **TA:** Tansiyon arteriyel

Kadın ve erkeklerin kendi aralarında OD olan ve olmayanlar olarak gruplandırılması sonrasında, temel klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri ile EKG holter bulguları açısından kıyaslamalarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma hastalarının hemoglobin ve hematokrit değerlerinin korelasyon gösterdiği parametrelere bakıldığında, bunların cinsiyet ve boyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Kadın hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin daha düşük olduğu ve dolayısıyla boy ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinin doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Hemoglobin ve hematokritle korelasyon gösteren parametreler

	Hemoglobin		Hematokrit	
	Korelasyon katsayısı	p	Korelasyon katsayısı	p
Cinsiyet	0.636	0.0001	0.646	0.0001
Boy	0.429	0.02	0.439	0.02

4.9. Otonom disfonksiyon ve panik atak

Çalışma hastalarından 5 kişi panik atak rahatsızlığı olduğunu sözel olarak ifade etmiştir. Bu hastalar çeşitli zamanlarda panik atak (PA) nedeniyle medikal tedavi almışlardır. Panik atak rahatsızlığı olan ve olmayan gruplar OD mevcudiyeti açısından kıyaslanmıştır ancak panik atak alan ve olmayan gruplar arasında farklılık bulunamamıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Otonom disfonksiyon ve panik atak

	Panik Atak		n	p
	Var	Yok		
OD (+)	5	16	21	0.1
(-)	0	9	9	
Toplam	5	25	30	

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda RVOT aritmisi olan 30 hastanın yatak başı OD testlerine göre 21 tanesinde OD (+) olarak saptanmıştır. Diyabetik hasta populasyonlarında bile %17-22 oranında görülen OD mevcudiyeti (95), çalışmamızdaki sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi olan hasta grubunda normal popülasyondan çok yüksek oranda diyebileceğimiz %70 düzeylerinde tespit edilmiştir. Egzersiz ve stres gibi sempatik aktivasyon durumlarında ventriküler aritmilerin tetiklenebildiği ve vagal manevralarla bu aritmilerin sonlandırılabilirdiği düşünüldüğünde, sempatik ve parasempatik innervasyondaki değişimlerin ventriküler aritmi oluşumuna ve başlatılmasına neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi olan hastalarda da bu otonom sinir sistemindeki dengenin bozulması aritmi oluşumu veya tetiklenmesi açısından önemli olduğu görülebilir. Alttaki primer elektriksel hastalığın ortaya çıkması ve devam ettirilmesi OD ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların temel klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri ile EKG holter bulguları, OD saptanan ve saptanmayan gruplarda karşılaştırıldığında OD ile korelasyon gösteren parametreler; yaş, cinsiyet, boy, diyastolik kan basıncı, mitral A dalga hızı, hemoglobin ve hematokrit değerleri olarak tespit edilmiştir. Otonom disfonksiyon mevcut olan grupta kadın cinsiyet istatistikisi olarak anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır. Genel populasyonda da zaten RVOT aritmisi kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (13,14). Otonom disfonksiyonun kadınlarda daha sık izlenmesi bu hastalarda RVOT aritmisinin ortaya çıkışını daha da kolaylaştırıyor olabilir. Bu sonuç otonom disfonksiyonun RVOT aritmisi için bir tetikleyici mekanizma olabileceğini bize gösterebilir. İlerleyen yaşla birlikte OD görülme sıklığı artış göstermektedir (43). Antelmi ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada yaş artışının OD'a katkıda bulunduğu

gösterilmektedir. Çalışmamızda RVOT aritmisi olan hastalarda OD (+) olan hasta grubunda yaşın mevcut bilgileri destekler şekilde OD (-) olan hasta grubuna göre anlamlı şekilde ileri olma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir.

Petretta ve arkadaşlarının çalışmaları (97) ile Karason ve arkadaşlarının çalışmalarında (98) obezite ile OD ilişkisi araştırılmış ve obez hasta popülasyonunda normal hastalara kıyasla OD görülme eğiliminde artış olduğu tespit edilmiştir. Hatta bu hastaların takiplerinde obez hastaların kilo verdirilmesi sonrasında OD'da düzelme olabileceği gösterilmiştir. Mevcut klinik tecrübelerimiz ışığında vazovagal reaksiyona eğilimli kişilerin kısa boylu popülasyondan ziyade uzun boylu ve zayıf kişiler olma eğiliminde olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda ise OD saptanan hastaların klinik verileri bu tecrübeyi destekleyici yönde bulunmamıştır. Otonom disfonksiyon saptanan hastaların anlamlı şekilde daha kısa boylu olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguya OD (+) grubun ağırlıklı olarak bayanlar tarafından oluşturulması sebep olmuş olabilir. Bayan ve erkek hastalar OD olup olmamasına göre gruplandırıldığında ise kendi aralarında boy açısından anlamlı fark bulunamamıştır ve bu da mevcut klinik tecrübeyi desteklemeyen bir veridir. Hastaların OD mevcudiyetine göre kilo açısından değerlendirilmesinde, kilonun OD'a katkısı olmadığı gözlenmiştir. Burada belirtilmesi gereken bir nokta da bu iki çalışmada, çalışmaya alınan hastaların bizim çalışma hastalarımızdan daha kilolu olmaları ve bizim çalışmamızdaki hastalarda obezitenin az görülmesidir.

Singh ve arkadaşlarının (99) yaptığı çalışmalarda ve Schroeder ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmalarda hipertansiyonu olan gruplarda OD eğiliminin arttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda OD eğilimi artmış kişilerde ilerleyen zamanlarda hipertansiyon gelişme olasılığı normal popülasyona göre daha fazla olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle HT ve OD

açısından sebep sonuç ilişkisini ortaya koymak zordur. Çalışmamızda da bu bulguları destekleyecek şekilde OD mevcut olan hasta grubunda, olmayanlara göre diyastolik kan basınçlarında anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. İki grup arasındaki bu fark sistolik kan basınçlarında da izlenmiş ancak istatistiki olarak anlamlılık ifade etmemiştir. Vaka sayısının kısıtlılığı da göz önüne alındığında vaka sayısının arttırılması halinde bu farkın da ortaya çıkabileceği tahmin edilmektedir. Çalışma hastalarından OD (+) olan grupta mitral A dalga hızlarının anlamlı şekilde OD (-) olan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyonun daha da sık izlendiği göz önüne alındığında, hipertansiyon ve OD arasındaki ilişki düşünüldüğünde OD'un diyastolik disfonksiyon gelişimi için bir başlangıç veya tetikleyici olabileceği varsayılabilir. Diyastolik disfonksiyonda da sempatik tonus artışı olduğu gözlenmektedir ve OD (+) olan hastaların diyastolik disfonksiyon gelişimine aday hastalar olabileceği düşünülebilir. Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyastolik disfonksiyonu olan grupta otonomik modülasyonun normal popülasyondan daha kötü olduğu tespit edilmiştir (101). Çalışma hastalarının diyastolik disfonksiyon gelişimi açısından OD (-) hastalarla birlikte uzun dönem takipleri gerekmektedir ve daha geniş çaplı ve uzun süre takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Christensen ve arkadaşlarının (102) ve Hayano ve arkadaşlarının (103) yaptığı çalışmalarda hiperlipidemi ve sigara ile OD arasındaki ilişki araştırılmış ve hiperlipidemi ve sigara içiminin OD eğilimini arttırdığı tespit edilmiştir. Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda muhtemel vaka azlığı nedeniyle mevcut eğilim gözlenmekle birlikte istatistiki anlama ulaşmadığı tespit edilmiştir.

Çalışma hastalarında OD (+) olan grupta hemoglobin ve hematokrit değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bu bulgunun da boyda olduğu gibi OD (+) grubun ağırlıklı olarak bayanlar tarafından oluşturulması sebep olmuş olabilir. Bayan hastaların laboratuvar parametrelerine bakıldığında erkek hastalara göre hemoglobin ve hematokrit değerlerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülebilmektedir. Bayan hastaların kendi arasında OD olup olmamasına göre gruplanması sonrası yapılan kıyaslamada OD mevcudiyetinin hemoglobin ve hematokrit değerleri ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Bu nedenle hemoglobin ve hematokrit değerleri ile OD arasında bir ilişki kurulamamaktadır.

Hastaların yapılan TTT sonuçlarında 20 hastada TTT (+) saptanmıştır. Yatak başı OD testlerine göre OD (+) kabul edilen 21 hastanın TTT'ne bakılacak olursa; 20 hastada aynı zamanda TTT'nin de (+) olduğu görülmektedir. Bir başka deyişle TTT(+) olan hastaların hepsinin yatak başı OD testleri (+) saptanmıştır. Sadece 1 hastanın yatak başı OD testlerine göre OD'u mevcutken TTT (-) olduğu tespit edilmiştir. Buradan da yatak başı OD testlerinin sonuçlarının TTT sonuçları ile yüksek oranda uyumluluk gösterdiği görülmektedir. Otonom disfonksiyon taraması için yatak başı OD testlerinin zaman ve harcanan emek de göz önünde bulundurulduğunda TTT'ne bir alternatif olabileceği ön görülmektedir.

Hastalardan 12 tanesinin tanısı EFT yapıлып kesin olarak konmuşken, 18 tanesinininki ise yüzeysel EKG'deki VT ve VEA morfolojisi RVOT tanı kriterleri ile muhtemel olarak konmuştur. Elektrofizyolojik test yapılan ve yapılmayan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında gerek yatak başı OD testleri, gerek TTT sonuçları ve gerekse OD mevcudiyeti açısından bir fark bulunamamıştır.

Ludovice ve arkadaşlarının yaptığı (104) çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi RVOT kökenli VEA olan hastalar TTT ile değerlendirilmiştir. Ancak buradaki değerlendirme hastaların senkop, presenkop, çarpıntı gibi şikayetleri oluşlarına ve yakınmasız oluşları şeklindeki gruplara ayrılarak yapılmıştır. Senkop veya presenkop yakınması olan ve RVOT kökenli VEA paterni olan hastalarda % 38 oranında TTT (+) saptanmıştır. Bu oran çarpıntı şikayeti olan ve yakınmasız RVOT kökenli VEA olan hastalarda % 11 olarak tespit edilmiştir. Özellikle senkop veya presenkop öyküsü olan RVOT kökenli VEA olan hastaların bizim çalışmamızda da olduğu gibi genel popülasyona oranla yüksek oranda OD içerdiği gözlenmekte ancak bu oranın bizim çalışmamızın altında kaldığı tespit edilmektedir. Bu düşüklükte Ludovice ve arkadaşlarının RVOT paternli sadece VEA içeren hastaları almaları ve spontan veya indüklenmiş sürekli veya süreksiz RVOT VT hastalarını dışlamaları ve aynı zamanda hasta popülasyonunun yaş sınırını çocuk hastalar dahil olmak üzere geniş tutmaları etkili olmuş olabilir. Bizim çalışmamıza, diğer çalışmanın aksine ağırlıklı olarak RVOT paternli VEA olan hastalardan ziyade RVOT VT'si olan hastalar dahil edilmiştir. Bu da OD eğiliminin daha fazla olmasına neden olmuş olabilir. Ludovice ve arkadaşlarının çalışmasının bizim çalışmamızdan ayrılan bir noktası da OD ile yaş ilişkisidir. Ludovice ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızın tersi olarak TTT (+) olan hastaların TTT (-) olan hastalara kıyasla daha genç oldukları gözlenmiştir. Ludovice ve arkadaşları çalışma hastalarının takiplerinde VT'yi daha çok senkop ve presenkopa göre çarpıntı şikayeti ile ilişkili bulmuştur. Hastaların takipleri süresince çarpıntı şikayeti belirten hastaların daha çok RVOT VT geliştirdiklerini saptamışlardır. Buradan da yapısal kalp hastalığı olmayan RVOT aritmili hastalarda senkop veya presenkop görülmesi halinde bu hastaların şikayetlerinin sadece hemodinamik olarak iyi tolere edilen RVOT VT'ye bağlanmaması gerektiği ve bu hasta grubunun OD'a yatkınlıkları da göz önüne alınarak şikayetlerin nörokardiyojenik etyoloji

açısından da değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu değerlendirmenin bizim hasta grubumuz için de geçerli olduğu görülmektedir.

Çalışma hastalarının klinik özelliklerine bakıldığında % 17 gibi normal popülasyondan daha yüksek bir oranda panik atak rahatsızlığı olduğu gözlenmiştir. Mevcut literatür incelendiğinde Pieper ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada stres ve anksiyetenin OD artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde Brosschot ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada da günlük anksiyete artışı ile bu ilişki ortaya koyulmuştur. Ancak bizim çalışmamızda özellikle panik atak hastalarının ele alındığı grupla panik atak hastalığı olmayan grup kıyaslandığında bu iki grup arasında OD testleri açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca bu hastaların şikayetlerinin de diğer grupla karşılaştırıldığında farklılık arz etmediği tespit edilmiştir.

O'Donnell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kesin bulgular olmamakla birlikte RVOT aritmisi olan hastaların kardiyak MRI görüntülerinde sağ ventrikülde minör değişiklikler olabileceği tespit edilmiş olup; Markowitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise MRI bulguları nedeniyle RVOT aritmisinin ARVD'nin erken formu olabileceği öne sürülmüştür (15,17). Bizim çalışmamızda da ekokardiyografi tetkiki yapılan hastaların sağ ventrikül ortalama genişlikleri anlamlı olmamakla birlikte üst sınıra yakın saptanmıştır ve mevcut çalışmaların da ışığında bu hastaların ARVD açısından uzun dönem takiplerinin yapılması önerilmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bahsedecek olursak en önemli kısıtlayıcının vaka sayısı olduğunu söylemek doğru olacaktır. Aynı zamanda tek merkezli yapılan çalışmanın istatistiki olarak anlamlı çıkmayan bazı parametrelerinin vaka sayısının arttırılması halinde anlamlılığa

kavuşabileceği tahmin edilmektedir. Bir diğer faktörse çalışmada kontrol grubunun olmamasıdır. Mevcut bulguların hasta populasyon dışında normal populasyonda da değerlendirilmesi çalışmanın sebep sonuç ilişkisini ortaya koymada yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu hastaların gerek RVOT aritmisi gerekse OD açısından, yaşam tarzı değişikliği, medikal tedavi ve diğer öneriler sonrası da uzun dönem takiplerinin yapılması önerilmektedir.

6 SONUÇ:

Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi olan hasta grubunda %70 gibi normal popülasyondan çok yüksek bir oranda diyebileceğimiz OD mevcudiyeti tespit edilmiştir. Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi olan hastalarda otonom sinir sistemindeki dengenin bozulması aritmi oluşumu veya tetiklenmesi açısından önemli olduğu görülmektedir. Alttaki primer elektriksel hastalığın ortaya çıkması veya devam ettirilmesi OD ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Yatak başı OD testlerinin sonuçlarının TTT sonuçları ile yüksek oranda uyumluluk gösterdiği görülmektedir. Otonom disfonksiyon taraması için yatak başı OD testlerinin zaman ve harcanan emek de göz önünde bulundurulduğunda TTT'ne bir alternatif olabileceği ön görülmektedir.

Otonom disfonksiyon ile korelasyon gösteren parametreler; yaş, cinsiyet, boy, diyastolik kan basıncı, mitral A dalga hızı, hemoglobin ve hematokrit değerleri olarak tespit edilmiştir. Yaş, diyastolik kan basıncı, mitral A dalga hızı OD ile pozitif korelasyon gösterirken; boy, hemoglobin ve hematokrit değerleri negatif korelasyon göstermektedirler. Sağ ventrikül çıkış yolu aritmilerinde olduğu gibi, OD bayan hastalarda daha sık izlenmektedir

Yapısal kalp hastalığı olmayan RVOT aritmili hastalarda senkop veya presenkop görülmesi halinde bu hastaların şikayetlerinin sadece hemodinamik olarak iyi tolere edilen RVOT VT'ye bağlanmaması gerektiği ve bu hasta grubunun OD'a yatkınlıkları da göz önüne alınarak şikayetlerin nörokardiyojenik etyoloji açısından da değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

7 ÖZET

SAĞ VENTRİKÜL ÇIKIŞ YOLU ARİTMİSİ OLAN HASTALARDA OTONOM

SİNİR SİSTEMİ FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ

Amaç

Sağ ventrikül çıkış yolu aritmisi olan hastalarda gerek poliklinik kontrollerinde gerekse elektrofizyoloji laboratuvarındaki tecrübelerimizde, bu hasta popülasyonunun vazovagal reaksiyon geliştirmeye yatkın oldukları gözlenmiştir. Vazovagal reaksiyonun da bir çeşit otonom disfonksiyon olduğu düşünülürse ve ventriküler aritmilerle otonom sinir sisteminin ilişkili olduğu düşünüldüğünde izole sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) aritmisinin bir otonom disfonksiyonla ilişkili olabileceği ön görülmüştür. Bu nedenle RVOT aritmisi olan hastalarda otonom sinir sistemi (OSS) değerlendirme testleri olan tilt table testi (TTT) ve yatak başı otonom disfonksiyon (OD) değerlendirme testleri ile bu ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine Aralık 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran, daha önce RVOT aritmisi tanısı almış veya elektrofizyolojik testte (EFT) RVOT aritmisi tanısı konularak kontrole gelen hastalar ile herhangi bir nedenle polikliniğimize başvurup yüzeyel EKG’de RVOT aritmisi tespit edilmiş hastalar ve herhangi bir nedenle tilt testi için aritmi polikliniğine yönlendirilmiş 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu

hastalara daha önce yapılmadıysa OSS değerlendirme testleri olan TTT ve yatak başı OD değerlendirme testleri uygulanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 19 bayan, 16 erkek toplam 35 hasta alınmış; 5 hasta dışlama kriterlerini içerdiği için çalışmaya 30 hasta (ortalama yaş 44 ± 13 yıl) ile devam edilmiştir. Çarpıntı, presenkop veya senkop gibi şikayet belirten hasta sayısı 24 (%77) olmuştur. Kalp hızı ve kan basıncı değişkenliklerine bakıldığı ve 2 veya daha fazla teste pozitif yanıtın otonom disfonksiyon açısından pozitif kabul edildiği yatak başı OD testlerinde, 21 (%70) hastada pozitif yanıt saptanmıştır. Otuz hastanın 20'sinde TTT pozitif olarak değerlendirilmiştir (%66,7). On hastada TTT negatif saptanmıştır (%33,3). Sadece 1 hastada TTT (-) olduğu halde yatak başı OD testleri (+) saptanmıştır. Çalışma için alınan 30 hastadan 12 (%40) tanesinin RVOT aritmisi tanısı EFT yapıлып kesin olarak konulmuş, 18 (%60) tanesinin ise tanısı yüzeysel EKG'deki ekstra atım ve VT morfolojisi ile muhtemel olarak konulmuştur. Bu iki grubun, yatak başı OD testleri, TTT ve OD mevcudiyeti açısından kıyaslamasında bir fark bulunamamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların temel klinik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve ekokardiyografi parametreleri ile EKG holter bulguları, otonom disfonksiyon saptanan ve saptanmayan gruplarda karşılaştırıldığında otonom disfonksiyon ile korelasyon gösteren parametreler; yaş, cinsiyet, boy, diyastolik kan basıncı, mitral A dalga hızı, hemoglobin ve hematokrit değerleridir. Kadın ve erkeklerin kendi aralarında OD olan ve olmayanlar olarak gruplandırılması sonrasındaki kıyaslamalarında mevcut verilerde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma hastalarının hemoglobin ve hematokrit değerlerinin korelasyon gösterdiği parametrelere bakıldığında ise bunların cinsiyet ve boyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Mevcut literatürde sigara ve hiperlipideminin OD eğilimini

arttırdığı söylenmekle birlikte bizim çalışmamızda sigara ve hiperlipidemi ile OD arasında ilişki saptanamamıştır. Aynı şekilde hastanın içinde bulunduğu stres durumunun ve psikolojik faktörlerin de OD yaratabildiği tespit edilmiş ancak bizim çalışma grubumuzdaki hastaların psikolojik durumları ile OD mevcudiyeti arasında ilişki tespit edilememiştir.

Sonuçlar:

RVOT aritmisi olan hasta grubunda %70 gibi normal popülasyondan çok yüksek bir oranda diyebileceğimiz OD mevcudiyeti tespit edilmiştir. Alttaki primer elektriksel hastalığın ortaya çıkmasının veya devam ettirilmesinin OD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yatak başı OD testlerinin sonuçlarının TTT sonuçları ile yüksek oranda uyumluluk gösterdiği görülmektedir. Otonom disfonksiyon taraması için yatak başı OD testlerinin TTT'ne bir alternatif olabileceği ön görülmektedir. Otonom disfonksiyon ile yaş, diyastolik kan basıncı, mitral A dalga hızı pozitif korelasyon gösterirken; boy, hemoglobin ve hematokrit değerleri negatif korelasyon göstermektedirler. RVOT aritmilerinde olduğu gibi, OD bayan hastalarda daha sık izlenmektedir. Yapısal kalp hastalığı olmayan RVOT aritmili hastalarda senkop veya presenkop görülmesi halinde bu hastaların şikayetlerinin sadece hemodinamik olarak iyi tolere edilen RVOT VT'ye bağlanmaması gerektiği ve bu hasta grubunun OD'a yatkınlıkları da göz önüne alınarak şikayetlerin nörokardiyojenik etyoloji açısından da değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: RVOT aritmisi, TTT, yatak başı OD değerlendirme testleri, OSS

8 SUMMARY

Background:

We detected a tendency to develop vasovagal reactions in patients with right ventricular outflow tract (RVOT) arrhythmias during our out-patient clinics follow-up and electrophysiological studies. We propose that RVOT arrhythmias may be related to autonomic dysfunction as vasovagal reaction is a kind of autonomic dysfunction and ventricular arrhythmias are related to autonomic nervous system (ANS). We aimed to investigate the relationship between the RVOT arrhythmias and Tilt table test (TTT) and bed-side autonomic dysfunction tests, which are evaluating the ANS.

Patients and method:

Between December 2009-June 2010, patients who previously diagnosed RVOT arrhythmias and patients with RVOT arrhythmias who were diagnosed in electrophysiological study or during routine follow-up with electrocardiography were included in the study. TTT and bed-side AD evaluation tests were done if they were not previously done.

Results:

Thirty-five patients (mean age 44 ± 13 years, 19 women and 16 men) were included in the study, however 5 patients were excluded. Twenty-four patients (77%) reported palpitation, presyncope and syncope. Bed-side AD tests, which are evaluating variability in the heart rate and blood pressure was found positive in 21 (70%) patients. TTT were detected positive in 20

patients. Only 1 patient had positive bed-side AD tests although TTT was negative. RVOT arrhythmia was diagnosed definitely with EPS in 12 (40%) patients and 18 (60%) patients diagnosed with typical VT morphology on ECG. There were not any difference in bed-side AD tests, TTT and presence of AD between the two groups. Age, gender, height, diastolic blood pressure, velocity of mitral A wave, hemoglobin and hematocrit values were correlated with AD. There were not any difference between male and women groups with AD and without AD when they were compared in each gender groups. Hemoglobin and hematocrit values were correlated with gender and height. Although it is reported that smoking and hyperlipidemia facilitate the development of AD, there was not any relationship between smoking and hyperlipidemia and AD in our study. There was not any relationship between the psychological status of the patients and presence of AD in our study group, although relationship between stress and psychological factors have been reported.

Conclusion:

Patients with RVOT arrhythmias had a high percentage of AD (70%) compared to normal population. The underlying electrical disease may be related to development or maintenance of AD. The results of the bed-side AD tests were correlated well with the results of TTT. Bed-side AD tests may be an alternative test to TTT for AD screening. Age, diastolic blood pressure, velocity of mitral A wave were correlated positively with AD and height, hemoglobin and hematocrit values were correlated negatively. As other RVOT arrhythmias, AD is seen commonly in women. The underlying disease of the syncope and presyncope in patients with RVOT arrhythmias may not be RVOT VT, also neurocardiogenic etiology should be considered as an alternative underlying reason in these patients.

Key words: RVOT arrhythmia, TTT, bedside AD tests, ANS

9 KAYNAKLAR

- 1 - Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991; **83**:1649-1659.
- 2- Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
- 3- Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM, et al: Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 640-656.
- 4- Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966;**59**:263-272.
- 5- Myerburg R, Mitrani R, Interian A et al. Definitions and epidemiology of sudden cardiac death. In: Aliot E, Clementy J, Prystowsky E, eds. *Fighting Sudden Cardiac Death: A Worldwide Challenge*. Armonk, NY: Futura publishing Co;2000:3-28.
- 6- Peters NS, Coromilas J, Severe NJ, et al: Disturbed connexin 43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997;**95**:988-996.
- 7- Callans DJ, Josephson ME: Ventricular tachycardias in the setting of coronary artery disease. In Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 530-536.
- 8- Galvin JM, Ruskin JN: Ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 537-546.
- 9- Kanda A, Watanabe I, Williams ML, et al: Unanticipated lessening of the rise in extracellular potassium during ischemia by pinacidil. *Circulation* 1997;**95**:1937-1944.

- 10- Morady F, Shen EN, Bhandari A, et al. Clinical symptoms in patients with sustained ventricular tachycardia. *West J Med* 1985;**142**:341-344.
- 11- Gallavardin L. Extra systolie ventriculaire a paroxysmes tachycardiques prolonges. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1922;**15**:298-306.
- 12- Pfammatter JP, Paul T: Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:2067-2072.
- 13- Lerman B, Stein K, Markowitz S, et al: Ventricular arrhythmias in normal hearts. *Cardiology Clin.* 2000;**18**:265-291.
- 14- Altemose G, Buxton A. Idiopathic ventricular tachycardia. *Annu Rev Med.* 1999;**50**:159-177.
- 15- O'Donnell D, Cox D, Bourke J, et al. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J* 2003;**24**:801-810
- 16- Lerman B, Stein K, Markowitz S. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: A clinical approach. *PACE.* 1996;**19**:2120-2137.
- 17- Markowitz S, Kitvak B Ramirez E, et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: Right ventricular abnormalities delineated by magnetic resonance imaging. *Circulation.* 1997;**96**:1192-1200.
- 18- Pinski S: The right ventricular tachycardias. *J Electrocardiol.* 2000; **33(Suppl)**:103-114.
- 19- Lerman BB, Stein K, Engelstein ED et al. Mechanism of repetitive monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 1995;**92**:421-429.
- 20- Froment R, Gallavardin L, Cahen P. Paroxysmal ventricular tachycardia: A clinical classification. *Br Heart J.* 1953;**15**:172-178.

- 21- Kamakura S, Shimizu W, Matsuo K et al. Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from right and left ventricular out flow tract by bodysurface ECG. *Circulation* 1998;**98**:1525-1533.
- 22- Mont L, Seixas T, Brugada P et al. Clinical and electrophysiological characteristics of exercise-related idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991;**68**:897-900.
- 23- Mont L, Seixas T, Brugada P, et al. The electrocardiographic, clinical and electrophysiologic spectrum of idiopathic monomorphic ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1992;**124**:746-753.
- 24- Gill JS, Blaszyk K, Ward DE, et al. Verapamil for the suppression of idiopathic ventricular tachycardia of left bundle branch block-like morphology. *Am Heart J* 1993;**126**:1126-1133.
- 25- Ribbing M, Wasmer K, Monning G, et al. Endocardial mapping of right ventricular outflow tract tachycardia using noncontact activation mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**:602-608.
- 26- Rodriguez LM, Smeets JL, Timmermans C, et al: Predictors for successful ablation of right and left sided idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;**79**:309-314.
- 27- Moscowitz C, Schwartzman D, Callans D, et al: Idiopathic right ventricular tachycardia: narrowing the anatomic location for succesful ablation. *Am Heart J* 1996;**131**:930-936.
- 28- Klein LS, Miles WM, Mitrani RD, et al. Ablation of ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. In Zipes DP, eds. *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1995:1518-1523.
- 29- European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS); European Society of Emergency Medicine (EuSEM); European Federation of Internal Medicine (EFIM); European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS); American Geriatrics Society (AGS); European Neurological Society (ENS); European Federation of Autonomic Societies (EFAS); American Autonomic Society (AAS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Granell RR, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG,

Walma EP, Wieling W, Abe H, Benditt DG, Decker WW, Grubb BP, Kaufmann H, Morillo C, Olshansky B, Parry SW, Sheldon R, Shen WK; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Auricchio A, Acarturk E, Andreotti F, Asteggiano R, Bauersfeld U, Bellou A, Benetos A, Brandt J, Chung MK, Cortelli P, Da Costa A, Extramiana F, Ferro J, Gorenek B, Hedman A, Hirsch R, Kaliska G, Kenny RA, Kjeldsen KP, Lampert R, Mølgard H, Paju R, Puodziukynas A, Raviele A, Roman P, Scherer M, Schondorf R, Sicari R, Vanbrabant P, Wolpert C, Zamorano JL. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; *Eur Heart J*. 2009;**30(21)**:2631-71.

30- Stephenson J, Fits and Faints. Oxford:Blacwell ScientificPublications;1990.41-57.

31- Van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008;**18**:167-169.

32- Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008;**18**:170-178.

33- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1996;**144**:218–219.

34- Wieling W, Krediet P, van Dijk N, et al. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)* 2007;**112**:157–165.

35- Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1425–1432.

36- Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;**67**:28–32.

37- Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, et al. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. *Clin Sci (Lond)* 2007;**113**:329–337.

- 38- Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;**20**:2205–2207.
- 39- Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, et al. Prevalance and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;**91**:1006-1008
- 40- Lombroso CT, Lerman P. Breatholding spells (Cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967;**39**:563-581.
- 41- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;**347**:878-885.
- 42- Serletis A, Rose S, Sheldon AG, et al. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;**27**:1965-1970.
- 43- Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auto Res* 2004;**14(Suppl 1)**:9-17.
- 44- Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to ageneral hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008;**94**:1620-1626.
- 45- Olshansky B, Poole JE, Johnson G, et al; SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1277–1282.
- 46- Wehrens XH, Vos MA, Doevendans PA, Wellens HJ. Novel insights in the congenital long QT syndrome. *Ann Intern Med* 2002;**137**:981–992.
- 47- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;**111**:659–670.
- 48- Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic–therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;**27**:2440–2447.

- 49- Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension : framework of the syndrome. *Postgrad Med J* 2007;**83**:568-574.
- 50- Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;**11**:671-687.
- 51- Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. *Emerg Med J* 2002;**19**:23-27.
- 52- Croci F, Brignole M, Alboni P, et al. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units. *Europace* 2002;**4**:351-356.
- 53- Smit AJ, Halliwill JR, Low PA et al. Topical review. Pathophysiological basis of ortostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;**519**:1-10.
- 54- Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, et al. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. *Circulation* 1996;**93**:1411-1416.
- 55- Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, et al. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. *Circulation* 2001;**104**:903-907.
- 56- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 1991;**68**:1032-1036.
- 57- Grubb BP, Karas B. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance: An overview of classification, clinical evaluation and management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;**22**:798-810.
- 58- Goldstein DS, Holmes C, Frank SM, et al. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic synncope. *Am J Cardiol* 2003;**91**:53-58.
- 59- Kenny RA, Igram A, Bayliss J, et al. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;**1**:1352-1355.

- 60- Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, et al. Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;**129**:901-906.
- 61- Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, 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.
- 62- Pary SW, Gray JC, Baptist M, et al. Front loaded glyceryl trinitrate-head-up tilt table testing: validation of a rapid first line tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. *Age Ageing* 2008;**37**:411-415.
- 63- Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;**85**:1194-1198.
- 64- Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:181-184.
- 65- Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *QJM* 1995;**88**:209-213.
- 66- Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of the controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:65-69.
- 67- Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;**106**:1684-1689.
- 68- van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical Counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1652-1657.
- 69- Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classifications of hemodynamics 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;**2**:66-76.

- 70- Win-Kuang Shen. Senkop: Tanı ve tedavi. Editörler Joseph G Murphy, Margaret A Lloyd. Çeviri editörü Çetin Erol. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook Türkçe [üçüncü baskı]. *Mayo Clinic Scientific Press* 2008:448-449.
- 71- 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.
- 72- de Castro RR, Mesquita ET, de Nobrega AC. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. *Europace* 2006;**8**:349-351.
- 73- Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter- pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:2053-2059.
- 74- Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, et al. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: a controlled study. *Circulation* 1999;**100**:1798-1801.
- 75- Reybrauck T, Heidebuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;**25**:1441-1446.
- 76- Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, et al. Efficacy of tilt-training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;**6**:199-204.
- 77- Kinay O, Yazıcı M, Nazlı C, et al. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance and scheduling the frequency of training sessions. *Jpn Heart J* 2004;**45**:833-843.
- 78- On YK, Park J, Huh J, et al. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurocardiogenic syncope? A prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30**:638-643.
- 79- Duygu H, Zoghi M, Turk U, et al. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope : a prospective and randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;**31**:592-596.

- 80- Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind randomized placebo controlled trial. The vasovagal syncope International Study. *Circulation* 1999;**99**:1452-1457.
- 81- Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, et al. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;**88**:80-83.
- 82- Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, et al. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:935-938.
- 83- Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, et al. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;**79**:45-49.
- 84- Sheldon R, Rose S, Flanagan P, et al. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996;**78**:536-539.
- 85- Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:554-559.
- 86- Flevari P, Livanis EG, Theodorakis EG, et al. Vasovagal syncope : a prospective, randomized , crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients well-being. *J am Cardiol* 2002;**40**:499-504.
- 87- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;**70**:339-342.
- 88- Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. POST investigator. Prevention of Syncope Trial(POST): a randomized and placebo controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;**113**:1164-1170.
- 89- Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a prospective, double-blind, randomized and placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:1227-1230.

- 90- Sud S, Massel D, Klein GJ, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med* 2007;**120**:54-62.
- 91- Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. International study on syncope of uncertain etiology (ISSUE 2) group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;**27**:1085-1092.
- 92- Axelrod S, Lishner M, Oz O, et al. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987;**45**:202-206.
- 93- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;**33**:434-441.
- 94- Ewing DJ, Marty CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year experience in diabetes. *Diabetes Care* 1984;**8**:491-498.
- 95- Debono M, Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes; is it associated with left ventricular dysfunction?. *Auton Neurosci* 2007;**132**:1-7.
- 96- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;**93**:981-985.
- 97- Petretta M, Bonaduce D, de Flippo E, et al. Assessment of cardiac autonomic control by heart period variability in patients with early-onset familial obesity. *Eur J Clin Invest* 1995;**25**:826-832.
- 98- Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, et al. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999;**83**:1242-1247.
- 99- Singh JD, Larson MG, Tsuji H, et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;**32**:293-297.

- 100- Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, et al. Hypertension, blood pressure and heart rate variability: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension* 2003;**42**:1106-1111.
- 101- Patel H, Ozdemir BA, Patel M, et al. Impairment of autonomic reactivity is a feature of heart failure whether or not the left ventricular ejection fraction is normal. *Int J Cardiol* 2010 May 17 (Epub ahead of print).
- 102- Christensen JH, Toft E, Christensen MS, et al. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999;**145**:181-186.
- 103- Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, et al. Short and long term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;**65**:84-88.
- 104- Ludovice AC, Hachul DT, Darrieux PC, et al. Syncope in patients with right ventricle outflow tract premature beats and no apparent structural cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 2006;**86**:256-260.
- 105- Pieper S, Brosschot JF, van der Leeden R, et al. Cardiac effects of momentary assessed worry episodes and stressful events. *Psychosom Med* 2007;**69**:901-909.
- 106- Brosschot JF, Van Dijk E, Thayer JF, et al. Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *Int J Psychophysiol* 2007;**63**:39-47.