



T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SENKOP ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA YAPILAN
KARDİYONÖROMODULASYON İŞLEMİNİN KISA VE UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevda AYGÜN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SENKOP ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA YAPILAN
KARDİYONÖROMODULASYON İŞLEMİNİN KISA VE UZUN
DÖNEM SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevda AYGÜN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cem ÇÖTELİ

ANKARA
2024

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve sayın ağabeyim Doç. Dr. Cem ÇÖTELİ'ye, kardiyoloji uzmanlık tezime yaptığı katkılar nedeniyle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Resmi tez hocam olmamalarına karşın uzmanlık tezimin her sürecinde aktif olarak yer alan, tezimin zenginleşmesi ve bilimsel açıdan değerlendirilmesi için kişisel bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen hocalarım Prof. Dr. Kudret AYTEMİR ve Prof. Dr. Hikmet YORGUN'a, hem tez çalışmam üzerindeki emekleri hem de mesleki ve kişisel gelişimime katkıda bulunmaları sebebiyle saygı ve minnetlerimi sunarım.

Kardiyoloji eğitimimin başlangıcından itibaren her daim ileriye dönük fikirleri ile gerek hayata dair gerekse mesleki açıdan aldığım kararlarda üzerimde emekleri olan Hocalarım Prof. Dr. Serdar AKSÖYEK, Prof. Dr. Kenan ÖVÜNÇ, Prof. Dr. Giray KABAKÇI ve Prof. Dr. Enver ATALAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimime katkılarının yanında, bilimsel nosyonu ile bana yol gösteren ve bir kadın olarak tıp camiasında var olabilmeyi öğreten sayın hocalarım Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU ve Prof. Dr. Necla ÖZER'e

Uzmanlık eğitimim süresince herhangi bir problemim olduğunda koşulsuz olarak yardım eden her daim sorularımı yanıtlayan, uzmanlık eğitimime değer katan hocalarım Prof. Dr. Ergün Barış KAYA, Prof. Dr. Levent ŞAHİNER ve Doç. Dr. Ahmet Hakan ATEŞ'e

Her konuda beni meslektaşları olmanın yanında bir kardeşleri olarak görüp dinleyen ve fikirleri ile bana yol gösteren, sayın Doç. Dr. Banu EVRANOS ile sayın Doç. Dr. Uğur Canpolat ve Doç. Dr. Uğur Nadir KARAKULAK'a

Tezimin hazırlık aşamasında istatistik analizlerde yardımını esirgemeyen kıymetli dönem arkadaşım Dr. Barışcan ÇİMEN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi meslektaşlarıma ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına sonsuz saygı ve minnetimi sunarım.

Beni iyi bir insan ve faydalı bir birey olma yolunda Atatürk ilkelerine ve Atatürk'ün Türkiye'sine gönülden bağlı bir birey olarak yetiştiren, yeri geldiğinde kendi ihtiyaçlarından ve zamanlarından fedakârlık ederek bana sundukları imkanları ve manevi destekleri için annem Şazime AYGÜN ve babam Fehmi AYGÜN'e,

Hayatımın hiçbir aşamasında yanımdan ayrılmayan sevgili teyzeme, ablama ve kardeşime,

Ve burada tek tek isimlerine değinemediğim ilkokul ve lise öğretmenlerime sonsuz saygı, sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Sevdâ AYGÜN

ÖZET

AYGUN S., Senkop Şikayeti ile Başvuran Hastalarda Yapılan Kardiyonöromodulasyon İşleminin Kısa ve Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2024. Vazovagal senkop, genellikle gençlerde ve çocuklarda görülmektedir. Son yıllarda, kardiyak parasempatik ganglion pleksuslarının endokardiyal ablasyonu, "kardiyonöromodulasyon (KNM)" yeni bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, senkop ile başvuran hastalarda KNM işleminin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amaçlandı. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Kardiyoloji Kliniği'ne senkop ile başvuran ve Ekim 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında KNM işlemi yapılan 57 hasta dahil edildi. Tüm hastaların kardiyoinhibitör tip tilt testi pozitifliği mevcuttu. Hastaların işlem öncesi ve sonrasındaki ritim holter kayıtları incelendi. KNM işleminin sonlanım noktalarının ve etkinliğinin belirlenebilmesi amacıyla hastaların işlem sırasındaki ve sonrasındaki intrakardiyak elektrogram (EGM) ölçümleri ve standart elektrofizyolojik çalışma parametreleri incelendi. KNM sonrası 0-4, 5-8, 9-12 aylar arasında yapılan üç kontrolde semptom ve komplikasyon varlığı değerlendirildi. İşlem öncesi senkop sayısı $2,68 \pm 1,58$ iken işlem sonrasında 1 yıllık kontrolde $0,28 \pm 0,56$ olduğu saptandı ($Z=-6,359$, $p<0,001$). İşlem sonrası 1 yıllık takiplerde toplam 14 (%24,5) hastada senkop epizodu gelişti. Hastaların 2'si (%3,5) ilk kontrolde, 7'si (%12,3) ikinci kontrolde ve 10'u (%17,5) üçüncü kontrolde senkop bildirdi. Alt grup analizleri, hasta popülasyonu rekürrens gelişen, rekürrens gelişmeyen ve rekürrens olmayıp çarpıntı olan üç ayrı gruba ayrılarak yapıldı. Rekürrens gelişmeyen grubun işlem sonrasındaki P-P intervali azalış yüzde değerleri, kalp hızı değerleri, senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sırasıyla rekürrens olan, rekürrens olmayan ve senkop rekürrensi olmayan ancak çarpıntı gelişen hastalarda P-P intervallerinde azalış yüzde değerleri %21,9 %23,2 ve %26,5 ($F=4,086$; $p=0,022$) ve kalp hızı artış yüzde değerleri %23,9, %32,1 ve %38,8 idi ($F=3,971$; $p=0,025$). Prosedürel veriler incelendiğinde, senkop rekürrensi olmayan ancak çarpıntı gelişen grupta, lezyon sayısı ($F=7,125$; $p=0,002$), ortalama emdepans düşüşü ($F=4,184$; $p=0,020$), lezyon alanı ($\chi^2=11,028$; $p=0,004$), RF süresi ($F=3,343$; $p=0,043$) diğer iki gruba kıyasla istatistiki anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çalışma sonuçları, KNM işleminin 1 yıllık takiplerde senkop sayısını belirgin olarak azalttığını göstermektedir. Çalışmamızın çıktıları göz önüne alındığında ablasyon sonlanım noktası olarak P-P intervali artış yüzde değişimi için %23-%26,5 arasında kalınması, kalp hızı artışı yüzde değişimi için %32,2-%38,8 aralığı hedeflenmesi hem senkop rekürrensi olmaması ve hem çarpıntı gelişmemesi için güvenli bir zon olabilir. Ancak KNM işlem başarısı ile senkop rekürrensini etkileyen tüm parametreleri saptamak ve yeterli vagal denervasyonu sağlamak üzere standart bir ablasyon sonlanım noktası oluşturmak için, büyük ölçekli, prospektif, randomize çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Senkop, Rekürrens, Kardiyonöromodülasyon

ABSTRACT

AYGUN S., Evaluation of Short-Term and Long-Term Results of Cardioneuromodulation Procedure in Patients Presenting with Syncope, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2024.

Vasovagal syncope commonly affects young individuals. In recent years, the endocardial ablation of cardiac parasympathetic ganglion plexi, termed "cardioneuromodulation (CNM)," has emerged as a novel therapeutic approach. This study aims to evaluate the efficacy and safety of CNM in patients presenting with syncope. Fifty-seven patients who presented with syncope to the Hacettepe University Cardiology Clinic and underwent KNM between October 2019 and August 2023 were included. All patients had a positive cardioinhibitory tilt table test. Pre- and post-procedural rhythm Holter recordings were examined. Intracardiac electrogram (EGM) measurements and standard electrophysiological study parameters during and after the procedure were analyzed to determine the endpoints and efficacy of KNM. Symptoms and complications were assessed for three times during 1 year follow-up (0-4 months, 5-8 months, and 9-12 months). The mean number of syncopal episodes was 2.68 ± 1.58 before the procedure and 0.28 ± 0.56 at the one-year follow-up ($Z = -6.359$, $p < 0.001$). During follow-up, 14 patients (24.5%) experienced a syncope episode. Syncope was reported by 2 patients (3.5%) at the first follow-up, 7 patients (12.3%) at the second follow-up, and 10 patients (17.5%) at the third follow-up. The post-procedural P-P interval reduction percentage and heart rate increase percentage values were significantly higher in the non-recurrent group compared to the group with recurrence ($p < 0.05$). Subgroup analyses were conducted by dividing the patient population into three groups: those with recurrence, those without recurrence and any complaints, and those without recurrence but with palpitations. Specifically, the percentage reduction in P-P intervals was 21.9%, 23.2%, and 26.5% ($F = 4.086$; $p = 0.022$) and the percentage increase in heart rate was 23.9%, 32.1%, and 38.8% ($F = 3.971$; $p = 0.025$) in the recurrence, non-recurrence and complaint, and non-recurrence with palpitations groups, respectively. Procedural data indicated that the number of ablation lesions ($F = 7.125$; $p = 0.002$), average impedance drop ($F = 4.184$; $p = 0.020$), lesion area ($\chi^2 = 11.028$; $p = 0.004$), and RF duration ($F = 3.343$; $p = 0.043$) were significantly higher in the non-recurrence but palpitations group compared to the other two groups. The study results indicate that KNM substantially reduces the number of syncopal episodes at one-year follow-up. Based on our findings, targeting a P-P interval increase percentage between 23% and 26.5% and a heart rate increase percentage between 32.2% and 38.8% may provide a safe zone to prevent both syncope recurrence and palpitations. However, large-scale, prospective, randomized studies are needed to identify all factors affecting procedural success and syncope recurrence, establish a standard ablation endpoint for adequate vagal denervation, and incorporate these findings into routine clinical practice.

Keywords: Syncope, Recurrence, Cardioneuromodulation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2.GENEL BİLGİLER.....	16
2.1. Senkop ve Epidemiyolojisi.....	16
2.2. Senkop Patofizyolojisi.....	17
2.3. Senkop Etiyolojisi.....	18
2.3.1.Ortostatik Hipotansiyon.....	19
2.3.2.Kardiyak Senkop.....	21
2.3.3.Serebrovasküler ve Nörolojik Hastalıklar.....	22
2.3.4.Nörokardiyojenik Refleks Senkop (Vazovagal Senkop).....	23
2.4. Kardiyak Otonom Sinir Sistemi.....	32
2.4.1.Kardiyak Otonomik Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonu.....	32
2.4.2.Kardiyak Otonomik Sistemi ve Ganglionlar.....	35
2.5. Kateter Ablasyonu ile Kardiyak Otonomik İnnervasyonun Modülasyonu.....	37
2.6. Kardiyak Otonomik Modülasyon ve Aritmojenik Etkileri.....	39
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1. Hastalar.....	40
3.1.1.Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	40
3.1.2.Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	40
3.2. KNM Kateter Ablasyon Başarı Kriteri.....	41

3.3. Yöntem.....	41
3.4. Elektrokardiyografi ve Ritim Monitörizasyonu.....	42
3.5. Ekokardiyografi	42
3.6. Tilt Testi.....	42
3.7. KNM Kateter Ablasyon İşlemi ve İşlem Başarısı.....	42
3.8. Etik Kurul Onayı.....	46
3.9. Çalışmanın Finansmanı	47
3.10. İstatistiksel Analiz.....	47
4.BULGULAR.....	48
4.1. Bazal Özellikler	48
4.2. Genel Prosedürel Verilerin İncelenmesi	51
4.3. Ablasyon Sonlanım Noktalarının İncelenmesi	53
4.4. Kontroller Sırasında Semptom Varlığı ve Tedavi	54
4.5. Senkop Rekürrensini İncelenmesi	57
4.5.1. Tüm Grupta Rekürrens Durumu ve Hastaların Genel Niteliksel Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	57
4.5.2. Rekürrens Durumu ve Hastaların Genel Niteliksel Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	58
4.5.3. Rekürrens Durumuna göre Ablasyon Sonlanım Noktalarının İncelenmesi	60
4.5.4. Senkop Rekürrensi ve Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması.....	61
4.5.5. Tüm Gruplarda Senkop Rekürrensini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi.	62
4.5.6. Kontrollerdeki Semptom Durumu ile Hastaların Genel Özellikleri arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	63
4.6. Vagal Denervasyonun EGM Parametreleri Üzerindeki Etkisinin Belirlenmesi.....	70
5.TARTIŞMA	78
6.SONUÇLAR	87

7.KISITLILIKLAR.....	89
KAYNAKÇA.....	90
EKLER.....	98

KISALTMALAR DİZİNİ

- AV:** Atriyoventriküler
AV: Atriyoventriküler
CS: Koroner sinüs
CVLM: Caudal Ventrolateral Medulla
EGM: Elektrogram
EKG: Elektrokardiyogram
fEGM: Fraksiyone elektrogram haritalama
GBK: Geçici bilinç kaybı
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
GP: Ganlion plexus
HbA1c: Hemogloblin A1c
HDL: Yüksek dansiteli kolesterol
HFS: Yüksek frekanslı stimülasyon
HOKMP: Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati
HRV: Kalp hızı değişkenliği
ILR: Insertable loop recorder
IML: İntermediolateral Nükleus
IPSGP: İnfierior paraseptal ganlion plexus
IVC: İnfierior vena cava
KNM: Kardiyonöromodülasyon
LA: Sol atrium
LDL: Düşük ansiteli kolesterol
MSS: Merkezi sinir sistemi
NA: Nükleus Ambiguus
NS: Nükleus Solitariusa
NTS: Nükleus Tractus Solitarius
OH: Ortostatik hipotansiyon
OI: Ortostatik intolerans
POTS: Postural ortostatik taşikardi sendromu
PSS: Periferik sinir sistemi

- RA:** Sağ atrium
- RAAS:** Renin anjiotensin aldosteron sistemi
- RAGP:** Sağ üst ganglion plexus
- RF:** Radyofrekans
- RVLM:** Rostral Ventrolateral Medulla
- SA:** Sinoatrial
- SPSGP:** Superior paraseptal ganglion plexi
- SVC:** Superior vena cava
- TSH:** Tiroid stimüle edici hormon
- TTE:** Transtorasik ekokardiyografi
- VASIS:** Vasovagal Syncope International Study
- VKI:** Vücut kitle indexi
- VVS:** Vazovagal senkop
- WPW:** Wolf-Parkinson-White Sendromu
- 3D:** 3 boyutlu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Geçici Bilinç Kaybı Sınıflandırılması	19
Şekil 2. 2. Tilt Testi Uygulanışı	29
Şekil 2. 3. VASIS Sınıflaması	30
Şekil 2. 4. Kardiyak Otonomik İnervasyon Aferent ve Eferent Sinir Yolakları.....	33
Şekil 2. 5. Farklı Klinik Durumlarda Kardiyak Otonomik Regülasyon	35
Şekil 3. 1. Aynı hastada A) Sağ ventrikül anatomik haritalama sonrasında frenik sinir trasesinin (yeşil noktalar) işaretlenmesi, B) Ablasyon lezyonlarının (pembe noktalar) frenik sinir trasesine uzaklığının gösterilmesi.....	44
Şekil 3. 2. SVC-RA bileşkesine yapılan ablasyon lezyonlarının gösterilmesi (pembe-kırmızı skaladaki noktalar: ablasyon lezyonları, yeşil noktalar: frenik sinir trasesi).	45
Şekil 3. 3. SVC-RA bileşkesinde ablasyon sonrasında CS ostiumuna yapılan ek lezyonların gösterilmesi (pembe-kırmızı skaladaki noktalar: ablasyon lezyonları, yeşil noktalar: frenik sinir trasesi).....	46
Şekil 4. 1. İşlem Öncesi Ve Sonrası Ortalama Kalp Hızlarının Değişimi.....	55
Şekil 4. 2. Kaplan-Meier Senkopsuz Sağkalım Eğrisi.....	57
Şekil 4. 3. Üç Grubun Senkop Sıklığının Karşılaştırılması	64
Şekil 4. 4. Üç Grupta P-P İntervali Azalışı ve Kalp Hızı Artışı.....	70

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4. 1. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri.....	49
Tablo 4. 2. Laboratuvar Bulguları	50
Tablo 4. 3. Ekokardiyografik Özellikler.....	51
Tablo 4. 4. Genel Prosedürel Özelliklerin Dağılımı	52
Tablo 4. 5. Prosedürel Komplikasyonların Dağılımı.....	53
Tablo 4. 6. Egm Parametrelerinin İşlem Öncesi ve Sonrası Değerleri	53
Tablo 4. 7. Ablasyon Sonlanım Notalarının İşlem Öncesi ve Sonrasına Göre Farkları ile Yüzde Değişimleri	54
Tablo 4. 8. İşlem Öncesi ve Sonrası Senkop Sayılarının Karşılaştırılması	54
Tablo 4. 9. Kontrollerde Kalp Hızı Değişkenliği ve Semptom Durumu	56
Tablo 4. 10. Senkop Tekrarlama Durumuna ile Genel Özelliklerin İncelenmesi	58
Tablo 4. 11. Senkop Tekrarlama Durumuna Göre Nicel Ölçümlerin Karşılaştırılması	59
Tablo 4. 12. Ablasyon Sonlanım Noktalarının Senkop Rekürrens Durumuna Göre Son – İlk Ölçüm Farklarının Karşılaştırılması.....	60
Tablo 4. 13. Senkop Rekürrens Durumuna Göre Yüzdesel Değişimlerinin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 4. 14. Senkop Rekürrens Durumu ve Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması	61
Tablo 4. 15. Senkop Tekrarlama Risk Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli	63
Tablo 4. 16. Semptom Durumu ile Genel Özelliklerin İlişkilerinin İncelenmesi	64
Tablo 4. 17 İşlem. Çıktısına Göre Nicel Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	65
Tablo 4. 18. Kontrollerde Kalp Hızı Değişkenliği Ve Semptom Durumu.....	66
Tablo 4. 19. İşlem Çıktısına Göre Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması	68
Tablo 4. 20. İşlem Çıktısına Göre Ablasyon Sonlanım Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4. 21. İşlem Çıktısına Göre Yüzdesel Değişimlerinin Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4. 22. Egm Parametrelerinin İşlem Öncesi Ve Sonrası Değerleri.....	71
Tablo 4. 23. İşlem Öncesi Ve Sonrası EGM Değişikliklerinin Değerlendirilmesi	72
Tablo 4. 24. Rekürrens Durumuna Göre Egm Parametrelerinin Farklarının İncelenmesi	73
Tablo 4. 25. Ablasyon Sonlanım Noktalarının Senkop Rekürrens Durumuna Göre Son – İlk Ölçüm Farklarının Karşılaştırılması.....	74
Tablo 4. 26. Semptom Durumuna Göre EGM Parametrelerinin Farklarının İncelenmesi	75
Tablo 4. 27. Semptom Durumuna Göre EGM Parametrelerinin % Farklarının İncelenmesi 77	

1. GİRİŞ

Senkop (bayılma), serebral hipoperfüzyon sonucu gelişen ani başlangıçlı, kısa süreli ve kendiliğinden sonlanan kısa süreli bilinç kaybı olarak tanımlanır. Senkop etiyojisi refleks senkop (vazovagal, durumsal vb.), ortostatik hipotansiyona sekonder senkop (ilaç ilişkili ortostatik hipotansiyon, volüm deplesyonu vb.) ve kardiyak senkop (bradikardi,taşikardi vb.) olarak sınıflandırılabilir (1). Vazovagal senkop (VVS), diğer ismi ile “nörokardiyojenik senkop”, çocuklarda ve gençlerde en sık senkop türüdür. İnsidansı genel popülasyonda %22’ye kadar çıkabilir (2). Vazovagal senkopa sebep olan üç önemli mekanizma öne çıkmaktadır. Bunlar yetersiz vazokonstrüksiyon yanıtına bağlı gelişen “vazodepresyon” mekanizması, parasempatik hiper tonusun sebep olduğu bradikardi, asistol yahut AV blok ile karakterize “kardiyoinhibisyon” mekanizması ve mikst vazodepresör ve kardiyoinhibitör mekanizmalardır (3). Altta yatan mekanizmaya göre risk yönetimi ve tedavi yaklaşımı değişmektedir. Bu sebeple ayırıcı tanıda detaylı alınmış bir anamnezin önemi vardır. Senkop etiyojisini aydınlatmak amacıyla detaylı anamnez alınmalı, hastanın senkop atakları hakkında detaylı bilgi edinilmelidir. Fizik muayene yapılarak olası etiyojisi hakkında bilgi edinebileceği gibi elektrokardiyogram (EKG) ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) önemli bilgiler sağlayabilir. Aritmi kaynaklı senkop düşünüldüğünde holter ile ritm monitörizasyonu yapılabilmektedir. Bunun yanında hastada ortostatik hipotansiyon yahut refleks senkop düşünülüyor ise tilt-table testi yapılarak ayırıcı tanı yapılabilir (1, 2, 4).

Senkop hastalarında tedavi amaçlı yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedavi veya kalp pili implantasyonu önerilebilir. Ancak ilaç tedavisinin klinik çıktıları bireyler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir (5). Medikal tedaviye yanıtız rekürren senkop atakları olan hastalarda, özellikle kardiyoinhibitör tip yanıt varlığında, kalp pili gerekliliği ve endikasyonları Avrupa kılavuzlarında belirtilmiştir (5). 2000’li yılların başından itibaren, radyofrekans enerji (RF) ile kateter ablasyon tedavisinin, seçili hasta gruplarında kalp pili implantasyonuna alternatif olabilecek bir tedavi yöntemi olabileceği araştırılmaktadır. RF ile kateter ablasyon tedavisinde, kalbin

otonomik inervasyonundan sorumlu olan, atrial duvar ve epikardiyal ağ doku yerleşimli otonomik ganglionlar, ablasyon hedefi olarak belirlenmiştir (6).

RF ablasyon ile kardiyak otonomik ganglion pleksus ablasyonu, "kardiyonöromodulasyon (KNM)" olarak isimlendirilir ve invaziv bir işlem olmasına rağmen, parasempatik ganglionlara anatomik olarak erişimin kolay olması ve işlem güvenliği nedeniyle umut vadeden elektrofizyolojik bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Atriyal duvara ve epikardiyal yağ dokusuna gömülü olan parasempatik ganglionlara yapılan KNM işlemi sonrasında azalan vagal inervasyonun sinoatrial ve atrioventriküler nod üzerindeki etkisi tanımlanmıştır (7). Özellikle kardiyoinhibitör yanıt olan hastalarda asistolik yanıtın KNM ile önlenebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8).

Çalışmamızın amacı senkop şikayeti ile merkezimize başvuran ve yapılan klinik değerlendirme sonrası KNM işlemi ile kardiyak ganglion pleksusu ablasyonu yapılmış olan hastalarda; işlem öncesi ve sonrasındaki standart değerlendirmelerde yapılan tilt-table testi, ritim holter kaydı, elektrokardiyogram ve ekokardiyogram parametreleri ile ablasyon esnasındaki standart elektrofizyolojik çalışma parametrelerindeki değişimleri saptamak ve rutin kontrollerde semptom ve komplikasyon varlığını değerlendirerek KNM işleminin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Senkop ve Epidemiyolojisi

Senkop (bayılma) , serebral hipoperfüzyona bağlı olarak ani gelişen, kısa süreli, kendiliğinden düzelen bilinç ve postüral tonus kaybı olarak tanımlanır (5). Dünya genelinde hastane başvurularının %6'sını ve acil servis başvurularının %3'ünü senkop klinik prezantasyonu ile başvurular oluşturmaktadır (9). Senkop sık bir klinik durum olmasına rağmen, tanımlamalardaki varyasyonlar sebebiyle gerçek insidansını saptayabilmek güçtür. Gerçek popülasyonda senkop sıklığının acil servise başvuru oranlarından daha fazla olduğu düşünülmektedir (10). Popülasyon temelli çalışmalarda senkop hastalarının yaş dağılımının değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. 10-25 yaş aralığında ve 70 yaşından sonra senkop sıklığında artış görülmektedir. Bununla birlikte kadınlarda yaşam boyu kümülatif insidans erkeklerden daha yüksektir (11). Etiyoloji geniş bir skalada değerlendirilmektedir ve yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Gençlerde daha çok vazovagal senkop görülürken özellikle ileri yaşlarda ilaç kullanımına ve kardiyak sebeplere bağlı senkop oranlarında artış görülmektedir (11-14). Framingham çalışmasında, yaşam boyunca, erkeklerde %3, kadınlarda %3-5 oranında bir kez senkop yakınması olduğu tespit edilmiştir (15). Adölesan çağda kızlarda erkeklerden daha fazla görülmekte ve %30 oranında tekrarlayabilmektedir (16).

Senkop, altta yatan sebebe göre morbidite ve mortalite oranları değişiklik gösteren klinik bir durumdur. Özellikle senkop sıklığı fazla olan yetişkin bireylerin hayat kalitesi olumsuz olarak etkilenmekte, bireyler mesleklerini ve gündelik işlerini idame ettirmekte zorluk yaşamaktadır. İş gücü kaybının yanında, etiyoloji aydınlatılması amacıyla yapılan hastane yatışları ve testler için oldukça fazla sağlık harcaması yapılmaktadır (17). 2000li yılların başında yapılan çalışmalar ile neredeyse senkop sebepli sağlık harcaması miktarının astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) sebebiyle yapılan sağlık harcamalarına yakın olduğu gösterilmiştir (18). Bu sebeple, senkop ile başvuru sonrasında tanıya yönelik standart bir tanı algoritmasının izlenmesi, kısa sürede senkop sebebinin saptanması ve tedavisi oldukça önemlidir.

2.2. Senkop Patofizyolojisi

Senkop sebepleri temel olarak sistemik kan basıncındaki ani değişikliklere dayanmaktadır (19). Total periferik rezistans ve kardiyak debi sistemik kan basıncının idame edilmesini sağlayan temel değişkenlerdir. Sistemik kan basıncı, tüm sistemler gibi serebral perfüzyondan da sorumludur. Sistemik kan basıncının azaldığı ve yeterli serebral kan akımının sağlanamadığı durumlarda senkop gerçekleşmektedir (20). Serebral perfüzyonun 8-10 sn süreli kesilmesi veya beynin oksijenasyonunda %20'lik azalma tam bilinç kaybına yol açabilmektedir (21).

Total periferik rezistansın azalması, senkop gelişimine birkaç farklı mekanizma üzerinden katkıda bulunabilir. Periferik vasküler yapıda sempatik vazokonstriktif refleks yanıtın azalmasına sekonder gelişen vazodepresör tip refleks senkop gibi otonomik sinir sistemindeki fonksiyonel ya da yapısal bir bozukluk sonucu azalan total periferik rezistans sebebiyle de senkop gelişebilmektedir (22). Otonomik yetmezlik varlığında da yine ayakta durma pozisyonuna yanıt olarak yetersiz sempatik vazokonstriksiyon mevcuttur.

Düşük kalp debisinin sistemik dolaşım üzerindeki etkisi dört temel durumda görülür. Kardiyoinhibitör yanıt sonucu senkopa neden olan refleks bradikardi ya da asistoli sebebiyle düşük kardiyak debi meydana gelebilir (5, 23). İkinci olarak, aritmi, pulmoner emboli, yapısal hastalıklar ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner durumların yol açtığı durumlar sayılabilir. Düşük debi ile ilişkili üçüncü senkop sebebi, volüm deplesyonu veya venöz göllenme nedeniyle yetersiz venöz geri dönüşür (24). Son olarak, otonomik yetmezlik aracılığıyla meydana gelen kronotropik ve inotropik yetmezlik, kalp debisini etkileyebilir. Bu temel mekanizmaların farklı şekillerde etkileşimi, senkop oluşum sürecine katkıda bulunur.

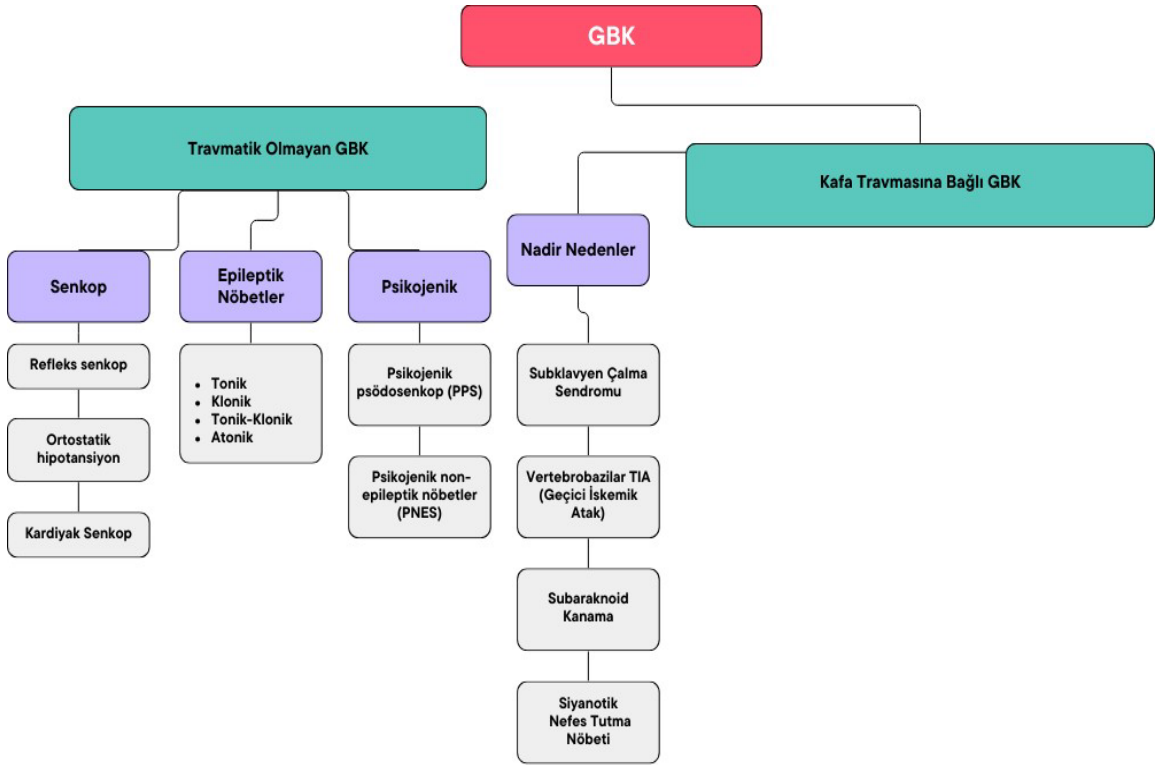
Bunun yanında serebral perfüzyonun sağlanabilmesi için otonomik sistemi regüle eden mekanizmaların normal şekilde fonksiyon görmesi gerekmektedir (25, 26). Örneğin, serebral otonomik regülasyon mekanizmaları ile farklı perfüzyon basınçlarında serebral kan akımı idame edilir. Oksijen ve karbondioksit basınçlarındaki değişiklikler lokal mekanizmalar ile serebral vazodilatasyonu ya da vazokonstriksiyon sağlar (26, 27). Baroreseptörler serebral akımını korumak amacıyla kalp hızı, kontraktilesi ve

sistemik vasküler direnç üzerinde düzenlemeler yapar. Ayrıca renal ve hormonal mekanizmalar yardımıyla da intravasküler volüm düzenlenmektedir. Bu mekanizmaların herhangi birinde meydana gelen fonksiyon kaybı serebral perfüzyonda azalmaya sebep olarak senkop kliniğine yol açabilir (28).

Senkopun bir diğer özelliği de postural tonus kaybı olmasıdır. Kişi ayağa kalktığında yer çekiminin etkisi ile yüksek miktarda kan volümü alt ekstremiteler ve abdominal alana doğru yer değiştirir, venöz dönüş azalır. Bu durumda, sağlıklı kişilerde kısa süre içerisinde ortostatik stabilizasyon sağlanmaktadır (29). Düşük gerilim ve basınç ile karotid sinüs, arkus aorta, kalp ve akciğerde bulunan baroreseptör ve kemoreseptörler uyarılır. Bu uyarının beyin sapına ulaşması ile sempatik deşarj artırılır, vazokonstriksiyon meydana gelir ve kalp hızında artış olur. Böylece kan basıncında belirgin değişiklik olmaması sağlanır. Ayağa kalkınca aktif olan bir diğer sistem de renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) dir. RAAS sistemi volüm depleksiyonu durumunda aktifleşerek intravasküler volümü stabil tutulmasını sağlar (30). Tüm bu fonksiyonların normal veya uyumlu çalışmaması halinde hipotansiyon, serebral hipoperfüzyon, hipoksi ve bilinç kaybı olur, normal postürün idamesi sağlanamaz ve senkop gelişir (31).

2.3. Senkop Etiyolojisi

Senkop, geçici bilinç kaybı (GBK) şemsiyesi altında toplanan geniş skaladaki bilinç kaybı sebeplerinden sadece biridir. GBK temel olarak iki gruba ayrılır: Travmatik ve non-travmatik GBK. Travmatik GBK, kafa travmasına sekonder olarak gerçekleşen bilinç kaybıdır. Non-Travmatik GBK ise pek çok klinik durumu barındırır. Non-travmatik GBK, senkop, epileptik nöbetler (tonik, klonik, tonik-klonik, atonik), psikojenik senkop (psikojenik pseudosenkop, psikojenik non-epileptik nöbetler) ve nadir sebeplere bağlı (subklavian arter çalma sendromu, vertebrobaziller yetmezlik, subaraknoid kanama, siyanotik nefes tutma atakları) dört alt başlıkta incelenir (5). Senkop nedenleri oldukça farklılık göstermekle birlikte, Avrupa Kılavuzlarında patofizyoloji, prezantasyon ve riske göre üç ana grup vardır: ortostatik hipotansiyona sekonder senkop ve kardiyovasküler durumlara bağlı senkop ve refleks senkop (şekil-2.1.).



Şekil 2. 1. Geçici Bilinç Kaybı Sınıflandırılması (Copyright: Eur Heart J. 2018;39(21):1883-948.)

2.3.1. Ortostatik İntolerans

Ortostatik intolerans (OI), ayakta durma pozisyonunda görülen semptom ve belirtileri kapsar. Ortostatik Hipotansiyon (OH) ve Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS), ortostatik intolerans sendromları arasındadır. OI sendromlarında, kişide ayakta dururken baş dönmesi, presenkop, halsizlik, çarpıntı, terleme, görsel ve işitsel bozukluklar (görme bulanıklığı, kulak çınlaması vb.), boyunda ağrı gibi pek çok semptom olabilir (32, 33). Senkop bu semptomlardan yalnızca bir tanesidir.

Ortostatik Hipotansiyon (OH), ayağa kalkma ile birlikte kan basıncında normalin üzerinde bir azalma olması olarak tanımlanmaktadır. Klasik OH, üç dakikalık ayakta durma süresi içerisinde sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg ve diyastolik kan basıncında ≥ 10 mmHg'lik düşüş ile tanımlanır (34). Normal şartlarda kompensatuar refleks mekanizmaları sağlam olan kişilerde kendiliğinden ve hızlı

bir şekilde kan basıncının toparlanması beklenir. Böylelikle serebral perfüzyon korunur. Kompansatuar reflekslerin yaşa bağlı olarak azalması sebebiyle yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir (35). Diyabetik ve amiloid nöropatide, hastalık seyirinde refleks yanıtların azalması sebebiyle ortostatik hipotansiyon sık görülür ve bu hasta grubunda senkop gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (36).

Genel olarak ortostatik intolerans sendromlarında, otonomik sistemin bir parçası olan sempatik efferent aktivitenin kronik bozukluğu sebebiyle vazokonstriksiyon eksikliği mevcuttur. Otonom sinir sistemi fonksiyonlarındaki bu bozukluk nedeni ile ayağa kalkıldığında olması beklenen refleks yanıtlar oluşmamaktadır (37). Bu durumda kan basıncının düşer ve serebral perfüzyonun azalması sonucu senkop gelişir. OH, VVS'ye kıyasla oldukça nadir görülmektedir. Ayrıca gerçek hipovolemi de OH'ya sekonder senkopa yol açmaktadır. Dolaşan intravasküler volümün kritik derecede azalması nedeniyle aslında fonksiyonları normal olmasına rağmen otonom sinir sistemi yanıtları kan basıncını normal düzeyde sürdürmekte yetersiz kalır (38). Kanama, diyare gibi intravasküler volümün azaldığı durumlar dışında Addison Hastalığı'nda da benzer mekanizma ile senkop gelişebilir. İlaçlardan özellikle vazodilatörler, sedatifler, trisiklik antidepressanlar ortostatik hipotansiyona sekonder senkopa yol açmaktadır (39).

OH'ya sekonder senkopta prodromal semptomlar VVS'ye kıyasla oldukça azdır yahut görülmemektedir. Genellikle genetik zemini olan hastalıklardır ve farklı klinik şekillerde karşımıza çıkmaktadırlar (40). Saf otonomik yetmezlik, multi sistem atrofi (MSA), Shy-Drager Sendromu, Parkinson Hastalığı otonom fonksiyonlardaki yetersizlik sebebiyle senkopa sebep olabilen hastalıklardır.

POTS, kişinin ayağa kalkması ile birlikte 10 dakika içerisinde kalp hızında belirgin düzeyde artış (dakikada ≥ 30 atım veya dakikada ≥ 120 atım) olması durumudur. Bu durumda ortostatik hipotansiyona benzer bir klinikle presenkop ve senkop gelişebilir (41, 42). Genç kadınlarda daha sık görülmektedir. OH ve POTS benzer görünmelerine karşın iki farklı klinik durumdur ve ayrı tanı gerekmektedir. Tanısı tilt table testi ile konulur. Hastalığın altta yatan patofizyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak olaydan B-hücre hipersensitivitesi, azalmış plazma

volümü, uygunsuz venöz göllenme gibi değişik faktörler sorumlu tutulmaktadır.

2.3.2. Kardiyak Senkop

2.3.2.1. Kardiyak Aritmiler

Kardiyak aritmiler sık görülen senkop nedenlerindedir. Aritmiler, yapısal olarak normal kalpte olabildiği gibi miyokardit veya onarılmış yapısal kalp hastalığı olan bireylerde de gelişebilir (43). Aritmiler kardiyak output ve serebral kan akışında önemli düşüslere yol açabilecek hemodinamik bozuklukları tetikler. Örneğin, aritmi sırasında kalp hızının aşırı yavaş ya da hızlı olması kalp debisini düşürerek senkopa yol açabilir.

Uzun QT sendromunda emosyonel değişiklikler olduğunda, uykuda veya egzersiz ile senkop gelişebilir. Temel sebebi bu uyarılar sonucunda polimorfik ventriküler taşikardi gelişmesidir (44, 45). Mortalite oranı yüksektir ancak medikal tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Aritmojenik sağ ventrikül displazisinde tekrarlayan ventriküler taşikardi ataklarına sekonder olarak senkop atakları görülebilir. Wolff-Parkinson-White sendromu'nda (WPW) miyokarda atrium ve ventrikül arasında ileti sağlayan aksesuar bir ileti yolu bulunur. Kısa PR aralığı ve EKG'de ventriküler preeksitasyon mevcuttur (46). Supraventriküler taşikardi geliştiğinde, atriumdaki iletinin bu aksesuar yol üzerinden ventriküllere aynı hızda iletilmesi ventrikül hızını belirgin şekilde artırır. Bu durum, kardiyak debiyi önemli ölçüde azaltarak senkop oluşmasına neden olabilir. Hasta sinüs sendromu (taşikardi-bradikardi sendromu) olan kişide taşikardi epizodları sonrasında derin bradikardi epizodları ve senkop gelişebilir. Bu hastalarda temel tedavi yaklaşımı kalp pili implantasyonu olmaktadır. Hipopotasemi, hipoglisemi, hiperkalsemi gibi metabolik duzensizlikler, semptomimetik ilaçlar da aritmiye neden olabilmektedir (47).

Kalp blokları önemli senkop sebeplerindedir. Birinci derece atrioventriküler (AV) blok ile Mobitz tip-I (Wenckebach) AV blok, genellikle stabil seyrederek. Altta yatan ve başka bir kardiyak patoloji yoksa tedavi gerektirmeyen bir aritmidir. Yüksek dereceli AV bloklar (Mobitz tip-II 2. derece AV blok, AV tam blok) ise kötü prognozludur. AV bloklar konjenital olabildiği gibi toksinlere, kullanılan ilaçlara bağlı

olabilmektedir. Reversible sebepler ile ilişkili olmayan yüksek dereceli AV blok ve AV tam bloğun tedavisinde kalp pili hayat kurtarıcıdır (48, 49).

2.3.2.2. Yapısal Kardiyovasküler ve Kardiyopulmoner Hastalıklar

Kardiyak senkoplar aritmi ve AV blokların yanısıra doğuştan ya da kazanılmış kalp hastalıklarına senkonder olarak gerçekleşebilmektedir. Kişide konjenital kalp hastalığı olup olmadığı ve hangi ilaçları kullandığı detaylıca öğrenilmelidir. Oturur vaziyette iken gerçekleşen senkoplar kardiyovasküler sebepler ile ilişkili olabilir. VVS'nin aksine tipik prodromal semptomları bulunmaz. Ancak kişi senkop epizodu öncesinde çarpıntı, göğüs ağrısı, halsizlik, göz kararması gibi semptomlar tarifleyebilir. Bu tip senkoplarda fizik muayene ayırıcı tanıda önemlidir. Özellikle aort darlığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati (HOKMP) gibi klinik durumlarda spesifik fizik muayene bulguları saptanmaktadır (49).

Sağ ve sol ventrikül çıkış yolunda darlığa sebep olan hastalıklar, kardiyak debinin azalmasına neden olmaktadır. Aort darlığı, HOKMP, subaortik darlık, pulmoner darlık gibi durumlar bu duruma örnek verilebilir. Mitral kapak darlığı, protez mitral kapaktaki fonksiyon bozukluğu ve atrial miksoma mekanik obstrüksiyona sebep olarak sol atriyumdaki kanın sol ventriküle geçişini engelleyerek senkopa yol açmaktadır (50).

Miyokardın kasılma fonksiyonunun azalması, kardiyak debinin azalmasına sebep olan diğer bir önemli nedendir. Miyokardiyal infarktüs, miyokardit ve kardiyomyopatiler sebebiyle miyokard fonksiyonunda azalma görülebilir (51, 52). Primer pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger Sendromu'nda pulmoner kapiller dirençteki belirgin artış sonucu sağ ventrikül yetersizliği gelişebilir. Bu durumda kardiyak debinin azalması ile senkop hatta ani ölüm gelişebilir (53). Bunun yanında Fallot tetralojisi, triküspit atrezisi, büyük arterlerin transpozisyonu gibi durumlarda hipersiyanotik nöbetler görülebilir.

2.3.3. Serebrovasküler ve Nörolojik Hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklarda ise serebral akımın geçici olarak azalması söz konusudur. Örneğin intraserebral vasküler çalma durumunda uyanıklığı kontrol eden

birimlerden kanın farklı bir bölgeye yönelmesi senkopa yol açabilir. Subaraknoid kanama ve hidrosefali gibi durumlarda kafa içi basınç artışı sebebiyle senkop gelişmektedir (54).

Tekrarlayan düşme ataklarının beraberinde yaralanma, aura, tonik-klonik kasılmalar, inkontinans ve uzun süreli bilinç kaybı var ise epilepsi akla gelmelidir. EEG’de epileptik nöbetlere spesifik bulgular saptanması ayırıcı tanıda yararlıdır. VVS ile en çok karışabilecek senkop grubu epileptik nöbetlerdir. Ciddi VVS ataklarında epilepsi benzeri tonik-klonik kasılmalar görülebilmektedir (55).

Vertigo atakları sırasında tam bilinç kaybı olmayan ataklar görülebilir. Hasta bulunduğu ortamın kendi etrafında döndüğünü ifade etmektedir. Kan basıncı ve kalp hızı normal aralıktadır. Tanıda oküler testler kullanılır (56). Migren nadiren senkop sebebidir. Aura döneminden sonra birkaç dakika bilinç kaybı görülebilir. Hasta genelde oksipital bölgede ağrı tarifler (57, 58).

Psikojenik Psödosenkop (PPS), diğer ismi ile “*histeri*”, nöbetlerinde hemen hiçbir zaman yaralanma olmaz. Hasta senkop sonrasında etrafında konuşulanları duyar ancak tepki vermez. Bilinç kaybı süresi normalin üzerindedir (59). Buna rağmen kalp hızı ve kan basıncı normal aralıkta seyretmektedir. Karakteristik olarak emosyonel bir stres sonrasında gerçekleşmektedir (60). Bununla birlikte, hallusinojenler, barbituratlar, narkotikler kullanım sonrasında geçici bilinç kaybına sebep olabilirler.

Bunun dışında VVS’yi ile ayırıcı tanı yapılması gereken klinik durumlar mevcuttur. Bilinç kaybı olup olmamasına göre ikiye ayrılır. Bilinç kaybı olan ancak mekanizmanın serebral hipoperfüzyon olmadığı metabolik hastalıklar ve intoksikasyonlar bu gruba dahil edilebilir. Bilinç kaybı olmayan katapleksi, konversif düşme atakları ve karotis ya da vertebrobaziller sistem kaynaklı geçici iskemik atakların da ayırıcı tanıda göz önünde alınması gerekmektedir (61).

2.3.4. Nörokardiyojenik Refleks Senkop (Vazovagal Senkop)

2.3.4.1. Vazovagal Senkop Patofizyolojisi

Nörokardiyojenik senkop olarak da adlandırılan VVS, senkop vakalarının en yaygın nedenidir. Senkop nedeniyle aritmi polikliniklerine başvuran hastaların

yaklaşık %40'ı vazovagal kökenli senkop yaşadığını bildirmektedir. Benditt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada senkop nedeniyle başvuran hastaların %57'sinde altta yatan sebep belirlenebilirken, sebeplerin %76'sında senkop nöral refleks mekanizmalardan kaynaklanmıştır (62).

VVS genellikle tekrarlayıcı olmasına rağmen, bazı hastalarda tek bir atak şeklinde ortaya çıkabilir. Vazovagal Senkop genellikle adolesan yaş grubunda sıkça görülür ve yaş ilerledikçe sıklığı azalır. Bu durum genellikle hayatı tehdit edici sonuçlara yol açmasa da hastaların yaşam kalitesini ve psikososyal durumunu olumsuz etkileyebilir (63).

VVS gelişimindeki fizyopatolojik süreç henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Genel bir bakışla VVS, otonomik sistemin kardiyovasküler regülasyon üzerindeki adaptif duyarlılığının ve sürekliliğinin bozulmasına sekonder geliştiği düşünülen bir fenomendir (64). Kan basıncının ve sistemik perfüzyonun kontrolünü sağlayan kardiyovasküler reflekslerin, bir tetikleyici sebebiyle geçici olarak çalışmaması durumunda meydana gelir ve vazodilatasyona ve/veya bradikardiye yol açar (65). VVS tüm bu süreç sonunda arteriyel kan basıncının ve global serebral perfüzyonun azaldığı çeşitli heterojen durumları kapsar. Ani gelişen bu vazodilatasyon ve/veya bradikardi ile serebral perfüzyonu azalır ve senkop gelişir. (66).

Serebral perfüzyonu koruyan temel iki mekanizma bulunmaktadır. Bunlardan ilki, sistemik basınç düşüşünü baroreseptörler aracılığıyla algılayarak sempatik aktivasyonu sağlayan, kan basıncını artıran ve periferik vazokonstriksiyona neden olan mekanizmadır. İkinci mekanizma ise sistemik kan basıncındaki değişikliklere serebral otoregülasyon yoluyla adapte olan ve serebral kan basıncını düzenleyen bir mekanizmadır (67). Normal koşullarda, kan basıncı değişkenlik gösterirken, serebral perfüzyon arteriyolar düzeydeki serebrovasküler rezistans regüle edilerek korunur. Serebral kan akımı azaldığında arteriyel düzeyde vazodilatasyon olurken, kan akımı arttığında vazokonstriksiyon meydana gelir (68). Ancak, vazovagal senkop durumunda sistemik kan basıncı ve serebral kan akımı azalmasına rağmen arteriyollerde paradoksal olarak vazokonstriksiyon gözlemlenir (69). Bu durum, senkopta beyin duvarındaki rezistansın önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Fizyolojik olarak, kan basıncının kontrolü, santral sinir sisteminin karmaşık afferent uyarıları ve kalp ile vasküler yapıların efferent modülasyonu aracılığıyla gerçekleşir (28). Arteriyel kan basıncı, karotis sinüs ve arkus aortada bulunan baroreseptörler tarafından denetlenir. Afferent sinyaller, arkus aortadan vagus siniri ve karotis sinüsten glossofarengeal sinir tarafından taşınır. Kardiyak sistol sonrası vasküler yapılardaki gerilim, beyin sapındaki nükleus solitariusa (NS) iletilen sinyalleri tetikler. Bu süreçte, efferent sempatik yol inhibe olurken, efferent vagal uyarı aktive olur. Arteriyel kan basıncındaki düşüş, sempatik uyarımın artmasına ve vagal uyarımın azalmasına neden olur (70).

Ayrıca, efferent sempatik yol, kardiyopulmoner baroreseptörler tarafından da kontrol edilir. Bu reseptörler kalp duvarları ve intratorasik damarlarda yer alır. Kalbe dönen kan volümünde (preload) artış, bu reseptörleri uyararak sempatik sistemi inhibe ederken, venöz dönüşteki azalma efferent sempatik sistemini aktive eder. Ayağa kalkma, bu otonomik döngüyü harekete geçirir. Ayağa kalktığında, yaklaşık 300-700 ml kan alt ekstremitelerde göllenir. Bu durum, ventrikül içi volümün ve arkus aorta ile karotid sinüs içindeki intravasküler volümün azalmasına neden olur. Böylece, reseptörlerdeki afferent nöral aktivite baskılanır, efferent sempatik sistem aktive olur ve kan basıncı normal düzeyde tutulur (71).

Vazovagal senkop ile Bezold-Jarisch refleksi arasında bir örtüşme olduğu düşünülmektedir (72). Bezold-Jarisch refleksi; non-miyelinize vagal afferent yolların eşlik ettiği kardiyak reseptörlerin neden olduğu inhibitör bir refleks olarak kabul edilmektedir. Dik pozisyonda yerçekimine bağlı olarak alt ekstremitelerde venöz göllenme oluşması, sağ ventriküle dönen kan miktarında azalmaya yol açar. Azalmış preload, sempatik aktivitede bir artışa neden olur. Beklenen yanıt; kardiyak atım volümünde %25 artış, kalp hızında artış, sistolik kan basıncının korunması veya hafif azalması, diastolik kan basıncının artırılmasıdır. Ancak Bezold-Jarisch refleksinde sempatik aktivitedeki artış, C lifleri aracılığıyla beyin sapındaki NS'ye uyarı gönderir ve paradoksal bir refleks oluşur. Sonuç olarak, sempatik aktivite baskılanır, parasempatik sistem aktif hale geçer. Vazodilatasyon, hipotansiyon ve bradikardi meydana gelir. Tipik olarak, kan basıncında ve kalp hızındaki değişiklikler serebral perfüzyonun azalmasına ve bilinç kaybına yol açar (73).

VVS'ye giden olaylar zincirini tetikleyen faktörler, afferent sinirsel uyarılar ile doğrudan santral sinir sisteminden kaynaklanabileceği gibi, mekanik ya da kimyasal uyarılara, ağrıya ya da ısı değişikliklerine yanıt verebilen bir dizi periferik reseptörlerden herhangi birinden de kaynaklanabilir. Klasik vazovagal senkop emosyonel veya ortostatik stres ile ortaya çıkabilir ve tanı iyi bir hikâye ile konulabilir.

2.3.4.2. Vazovagal Senkopta Klinik Değerlendirme

Vazovagal senkop tanısı, dikkatli bir anamnez ve hastanın klinik değerlendirmesi ile konulur. Senkop, birçok farklı nedeni olan yaygın bir semptom olduğu için tanısız yaklaşımda ilk adım, yapısal kalp hastalığının varlığının araştırılmasıdır. Bunun yanında hastanın ilaç kullanım öyküsü detaylıca değerlendirilmelidir; çünkü bazı ilaçlar sempatik otonomik yanıtı etkileyebilir. Ayrıca, senkop ve ani ölüm açısından aile hikayesi araştırılmalıdır. Senkop atağı öncesinde, sırasında ve sonrasında hastanın genel durumunun ve semptomlarının detaylı bir şekilde sorgulanması tanıya önemli katkılarda bulunabilir. Epizodların süresi ve karakteri de sorgulanmalıdır. VVS atakları genellikle küme şeklinde görülür ve semptomlar sık periyotlarla ortaya çıkar, ardından ataksız uzun bir dönem izler.

Senkop epizodunu tetikleyen faktörler sorgulanmalıdır. Standart VVS, genellikle ortostatik veya emosyonel stresle tetiklenir (74). Kan görme, kan kaybı, ani korku ya da stres içeren durumların varlığı, travma gibi sebepler senkop epizodunu uyarabilir. VVS, bilinç kaybının ani ve kısa süreli olması, uzun süren yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlarla karakterizedir. Nörolojik sekel saptanmaz. Senkop öncesi baş dönmesi, halsizlik, solukluk, göz kararması, terleme, mide bulantısı vb. semptomlar sıkça görülür. Tüm bu semptomlar “prodromal semptomlar” olarak adlandırılmaktadır. Genellikle uzun süre ayakta durma, ani şiddetli ağrı, duygusal gerilim gibi tipik bir öykü tanımlanır. Hasta, genellikle 1-2 dakika içinde kendine gelir ve bilincini tamamen geri kazanır. Ayağa kalkma durumunda tekrar bayılma riski yüksektir. Yorgunluk ve baş ağrısı semptomları senkop sonrasında uzun süre hissedilebilir ve bu durum birkaç saat ile birkaç gün arasında sürebilir (75).

2.3.4.3. Vazovagal Senkopta Tanı Yöntemleri

Senkop atağı sonrasında altta yatan sebebi belirlemek önem arz etmektedir. Hastaya tanı için yönlendirici olabilecek kritik sorular sorulmalıdır. Senkop sayısı, epizodun süresi ve senkop atağını presipite eden faktörlerin öğrenilmesi hekime ayırıcı tanı süreci ve tedavi önerileri açısından yönlendirici olacaktır. VVS daha iyi prognozlu iken kardiyovasküler ya da nörolojik hastalığa sekonder gelişen senkoplar daha kötü prognozlu seyreder. Bu sebeple, detaylı öykü alındıktan sonra fizik muayene bulguları önem arz etmektedir. Vital bulgular ve hastanın volüm durumu değerlendirilmelidir. Rutin tam kan, biyokimya testleri yapılabilir.

EKG, senkop etiolojisinin aydınlatılmasında en önemli non-invaziv tanı aracıdır. Kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir tetkiktir. Kardiyak problemler konusunda önemli bilgiler sağladığından ilk sırada yapılması gereken tetkiktir. Senkop anında yahut hemen sonrasında çekilen yüzeyel EKG dışında, holter ile EKG monitörizasyonu yapılabilir. Olay kaydedici (Event recorder) ya da ILR (Insertable Loop Recorder) ile uzun süreli EKG kaydı yapılarak daha nadir gelişen ancak senkop ile ilişkilendirilebilecek aritmilerin varlığı araştırılabilir.

EKG senkop etyolojisi konusunda önemli bilgiler sağlar. Epizod sırasında EKG çekilebilmesi halinde senkopa sebep olabilecek bradiaritmi ve taşiaritmilerin saptanabilir. Ancak, senkop anında ve hemen sonrasında EKG çekmek güç olduğu için uzun süreli EKG monitörizasyon tetkikleri tercih edilmektedir. Ayrıca EKG ventriküler aritmiler açısından önemli ipuçları sağlamaktadır. Miyokard infarktüsü, Brugada Sendromu, uzun QT sendromlarını ekarte etmek için EKG'deki spesifik bulgular değerlendirilmelidir.

Holter EKG monitörizasyonu ile 24 saatlik kayıt sırasında semptomların gerçekleştiği aralığa odaklanılarak senkop etiolojisi aydınlatılabilir. Ancak, olguların sadece % 4'ünde semptomlar olduğu sırada bir aritmi gözlenmektedir (19,20). Kayıt sırasında senkop gelişmeme olasılığı tanı koymadaki etkinliğini kısıtlar. Senkop sıklığı daha az ise uzun süreli monitörizasyon gerekebilir. Bu durumda event recorder ya da ILR cihazları kullanılabilir. Hasta en az 3-4 hafta süreyle event recorder cihazı ile takip edilerek yakınma hissettiğinde cihazı aktive ettiği kayıtlar incelenir. ILR'ler ise senkop

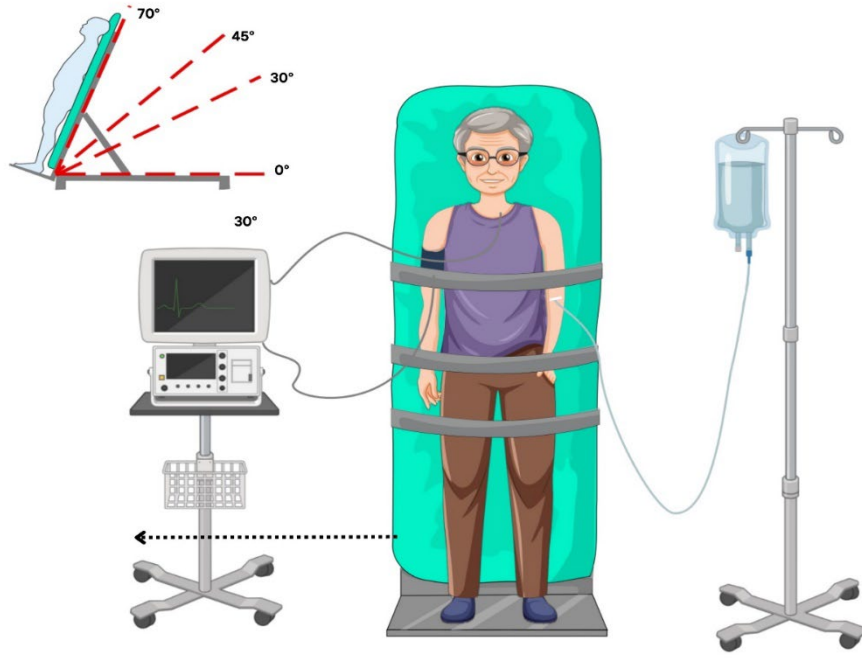
etyolojisi araştırılırken yapısal kalp hastalığı bulunmayan, nörokardiyojenik senkop ekarte edilmiş olan ve tüm incelemelere rağmen senkop nedeni tespit edilemeyen hastalarda uzun süreli monitörizasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Egzersiz sırasında senkop gelişen veya koroner arter hastalığı düşünülen hastalarda ya da egzersiz ile kalp hızının artmadığı durumlarda (kronotropik inkompetans) efor testi ile hastanın semptomları değerlendirilir. Egzersiz sırasında senkop gelişen hastalarda efor testi dikkatli şekilde ve acil müdahaleye uygun koşullarda yapılmalıdır. Aort darlığı ya da HOKMP gibi hastalıklarda egzersiz sırasında mekanik obstrüksiyona sekonder senkop gelişebileceği gibi AV bloklar, supraventriküler ve ventriküler taşikardiler de efor testi sırasında prespite olabilir.

Tilt testi, son yirmi yıldır VVS ön tanısı ile hastaların değerlendirilmesinde geniş bir kullanım alanı bulmakta ve etkili bir test olarak kabul edilmektedir (76). Bu test, VVS epizodunu provoke edecek ortostatik bir ortam sağlar. Açıklanamayan senkop vakalarında yapılan bazı çalışmalarda, tilt testinin hastaların %40-70'inde tanısal olduğu bildirilmiştir (77).

Tilt testi, VVS patofizyolojisinin anlaşılmasına ve potansiyel olarak faydalı tedavi seçeneklerinin daha iyi değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (Şekil 2.2). Farklı tilt table protokolleri bulunmasında rağmen testinin temel mantığı, ortostatik bir uyarının, duyarlı kişilerde kanın alt ekstremitelerde toplanmasına neden olarak yaklaşık 20 dakika içinde vazovagal senkop oluşturmasıdır. Farmakolojik müdahale uygulanmayan en az 20 dakika, en fazla 45 dakika süren pasif fazın ardından intravenöz isoproterenol, isoprenalin veya sublingual nitrogliserin kullanılarak ilaç provokasyonu gerçekleştirilir. Bu test ile tolere edilemeyen hipotansiyon, postüral tonus kaybı, senkop ya da presenkop indüklenir. Tilt testi sırasında uyarılmış yanıtın, spontan vazovagal senkop epizodu ile tamamen aynı olduğu gösterilmiştir (78).

Tilt testi ucuz, düşük riskli ve yüksek oranda tanısal bir testtir. Normal kişilerde pozitif tilt oranı %5-15, ilaçlı durumlarda ise %15-25 olarak belirtilmiştir. Tilt testinin ilaçsız uygulandığında tanısal değeri %30-50'dur. Dezavantajları arasında uygulama süresinin uzunluğu, ilaç kullanıldığında hekim ihtiyacı, nadir de olsa uzun asistoli riski ve uzamış senkop epizodu bulunmaktadır (79, 80)



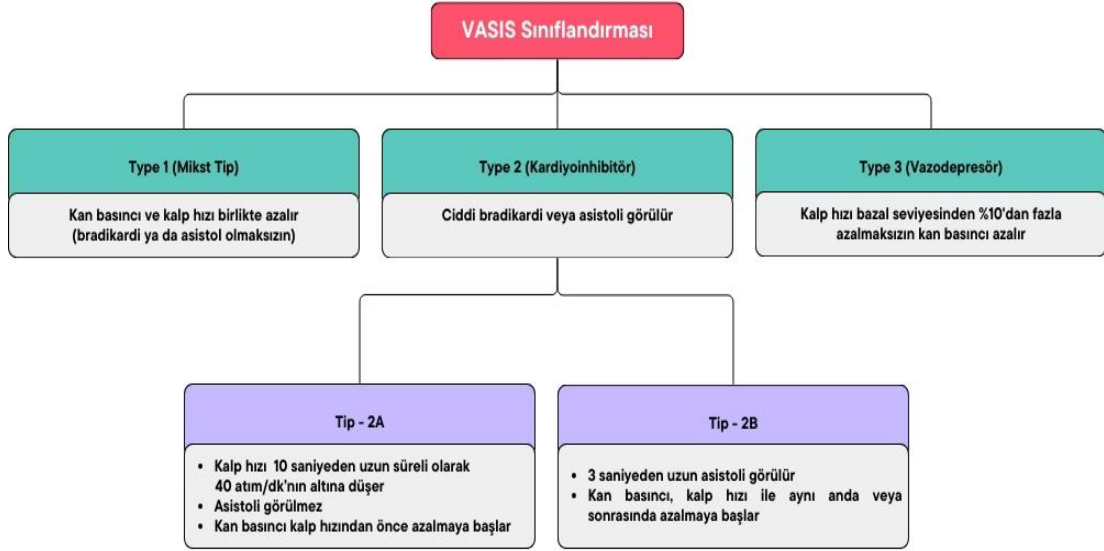
Şekil 2. 2. Tilt Testi Uygulanışı

Tilt testi sonuçları, “*Vasovagal Syncope International Study*” (VASIS) sonucunda geliştirilen sınıflama ile yorumlanır (Şekil 2.3). Bu sınıflama, tilt testi sırasındaki kan basıncı ve kalp atım hızındaki değişikliklere dayanmaktadır (81). VASIS sınıflaması; karışık tip, kardiyoinhibitör tip ve saf vazovagal tip olmak üzere üç ana yanıt tanımlar:

Karışık Tip (Mikst Tip) Yanıt (Tip 1): Tilt testi sırasında hem kalp hızında azalma hem de kan basıncında düşme gözlemlenir. Senkop anında kalp hızı dakikada 40'ın altına inmez. Bradikardi süresi genellikle 10 saniyeyi geçmez.

Kardiyoinhibitör Yanıt (Tip 2): Senkop sırasında ciddi bradikardi veya asistoli meydana gelir. İki alt tipi vardır. Tip 2A'da asistoli olmadan kardiyoinhibisyon gelişir, bradikardi süresi uzundur. Tip 2B'de asistoli eşlik eder, başlangıçta kan basıncı yükselir, ancak bradikardi sonrasında düşer.

Vazodepresör Yanıt (Tip 3): Belirgin bradikardi olmaksızın hipotansiyon gözlemlenir. Tilt testi sırasında kalp hızı artar ve senkop anında %10'dan fazla bir azalma olmaz.



Şekil 2. 3. VASIS sınıflaması (Copyright: *Circulation*. 2000;102(3):294-9.)

Dökümanete edilebilen taşikardi ya da bradikardi epizodu olmayan, kalp bloğu saptanmayan hastalarda senkop etiyolojisini aydınlatmak amacıyla elektrofizyolojik çalışma (EPS) önerilmektedir. EPS ile kardiyak ileti sisteminin normal fonksiyon gösterip göstermediği ile ilgili olarak çalışma yapılır. Kalp odacıkları içerisinde elektriksel stimülasyon ile taşırtimi indüklenmeye çalışabilir.

Hipertorfik kardiyomiyopati ve uzun QT sendromu gibi hastalıklara neden olan spesifik genler tanımlanmıştır. Senkop ataklarının genetik sendromu düşündürmesi halinde genetik çalışma yapılabilir. Senkop atağı olan birey ile aile bireyleri bu hastalıklar açısından taranabilir. Genetik test sonucuna göre prognoz ve ani ölüm riski açısından konsültasyon sağlanmaktadır.

2.3.4.4. Vazovagal Senkopta Tedavi

VVS'de fizyolojik mekanizmaların keskin şekilde aydınlatılamaması sebebiyle, muhtemel mekanizmalara yönelik ampirik tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Sık olmayan ataklar, özellikle yaralanma yok ise nadiren tedavi

gerektirmektedir. Hastalara uzun süre ayakta kalınmaması ve vagal yanıtı artırarak sıcak ortamlardan kaçınılması, diyet ile yeterli su ve tuz alımı önerilmektedir. Prodromal semptomlar hissedildiğinde yapılabilecek periferik vasküler rezistansı artıran hand-grip, bacak çaprazlama gibi manevralar öğretilmektedir. Bunun yanında hastalar tedrici olarak ayakta kalma süresinin artırılmaya çalışıldığı tilt egzersizlerinden fayda görebilmektedir (82). Senkop anında mümkünse hastalar sırt üstü yatırılarak ayakları yükseğe kaldırılır ve venöz dönüş artırılmaya çalışılır. Gereken durumlarda intravenöz sıvı takviyesi yapılabilir.

Vazovagal senkop tanısı olan hastalar öncelikle hastalığın seyri ve yukarıda anlatılan acil durum yaklaşımları açısından eğitilmelidir. Genellikle ilaç tedavisi gereksizdir yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmaktadır (5). Tekrarlayan senkop atakları yaralanmalı ise ilaç tedavisi gerekmektedir. Beta- blokerler, antikolinergik ajanlar, dizopiramid, adenozin reseptör blokerleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, alfa adrenerjik agonistler, mineralokortikoidler medikal tedavide yer alır. Medikal tedavi yanıtı yok ise son olarak kalıcı kalp pili implantasyonu önerilebilir.

Beta-blokerlar, vazovagal senkop tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Etki mekanizmasının kardiyak kontraktiliteyi azaltmak ve kardiyak mekanoreseptörlerin aktivasyonunu inhibe etmek üzerinden olduğu düşünülmektedir. Böylece Bezold-Jarich refleksi engellenmektedir (83). Kardiyoselektif adrenerjik ilaçlar refleks hipotansiyon ve bradikardiden koruyucu etkisinden yararlanmak için kullanılmaktadır. Antikolinergik ajanlar kısmen yarar sağlamaktadır. Özellikle senkop sırasında bradikardi oluşuyorsa tedavide denenebilirler. Dizopiramid, hem negatif inotropik hem de antikolinergik etkisi ile paradoksal refleksin oluşumunu önler. Flurohidrokortizon, tuz tutucu mineralokortikoid etkisi ile intravasküler sıvı volümünü artırarak etki eder. Özellikle vazodepresör komponenti olan senkop vakalarında etkilidir. Oral teofilin tekrarlayan senkop ataklarını önlemede kullanılır. Teofilinin, adenozinin periferik vazodilatör etkisini önlediği bilinmektedir.

Midodrin, venlerde belirgin vazokonstrüksiyona yol açar ve venöz dönüşü artırarak etkisini gösterir. İlk basamak tedavi olarak önerilen ajanlardandır. Santral mekanoreseptör inhibisyonu ve negatif inotropik etkisi olan kalsiyum kanal blokleri

verapamilin tedavi edici etkisi, bir beta-bloker olan metoprolol ile karşılaştırılmış ve metoprolol daha etkili bulunmuştur. Alfa reseptör agonisti fenilefrinin, vasküler düz kas tonusunu ve vasküler direnci artırarak vazovagal senkopu önlediği gösterilmiştir. Serotonin sinaptik uçtan geri alımını inhibe eden sertralin, diğer terapötik ajanlar denendiği halde cevap alınamayan hastalarda denenmiş ve faydalı bulunmuştur. Bunun yanında paroksetin ve sitalopramın faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır ancak sınırlı kanıt sebebiyle rutin olarak kullanılmamaktadır (84, 85).

Vazovagal senkopun medikal tedavisindeki temel problem, hastaların ilaç tedavisine verdiği yanıtın heterojen olmasıdır. Midodrin ve fludrokortizon altında senkop rekürrens oranlarının %60'a kadar tekrarladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (86, 87). Bu sebeple ilaç tedavisine cevap vermeyen hastalarda kalp pili implantasyonu düşünülebilir. Avrupa kılavuzlarında >40 yaş ve dökümanente kardiyoinhibitör cevabi olan tedavi dirençli hastaların kalp pilinden fayda görebileceği belirtilmiştir (88). Ancak hastaların %15-25'inde kalp pilinden fayda göremeyebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (89).

2.4. Kardiyak Otonom Sinir Sistemi

2.4.1. Kardiyak Otonomik Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonu

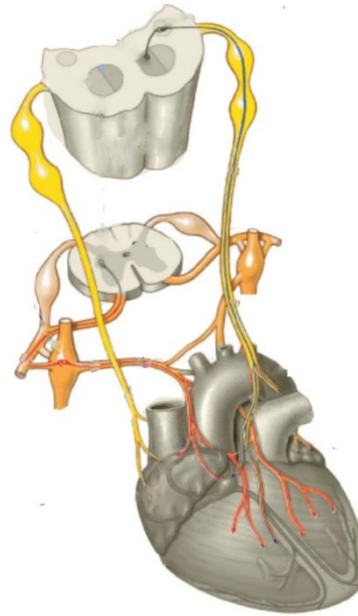
İnsan sinir sistemi, karmaşık bir yapıya sahip olup merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki temel bölüme ayrılmaktadır. Merkezi sinir sistemi, medulla spinalis, beyin sapı ve beyinden oluşurken; periferik sinir sistemi, somatik ve otonom sinirlerin uzantılarını kapsar. Otonom sinir sistemi, organların fonksiyonlarını düzenler. Bu sistemin afferent sinirleri, organlarda bulunan mekanoreseptör ve kemoreseptörlere ait verileri toplayarak üst sisteme iletilir. Üst kontrol yapılarından alınan düzenleyici yanıt, efferent sinirler aracılığıyla ilgili organa iletilir. Kardiyak fonksiyonlar tüm bu reseptörler, afferent ve efferent sinirlerin dahil olduğu karmaşık sistemin bir parçası olarak düzenlenir (90).

Kardiyovasküler sistemdeki reseptörler, kardiyak aktivite veya doku hasarını yansıtan sinyalleri ileten afferent kardiyak sinirleri içerir. Bu sinirlerin çoğu, vagus siniri içinde seyreden parasempatik ve vagal afferentlerdir. Bazıları ise torasik dorsal kök gangliyonundaki sempatik afferent nöronlar olarak adlandırılan, sempatik sinirleri

içine alan afferentlerdir. Bu afferent bilgiler, nukleus tractus solitarius (NTS) adlı yapıya ulaşır (91). NTS, kardiyopulmoner ve kardiyovasküler reflekslerin çoğu için alıcı bir merkez olarak görev yapar ve kardiyak afferent uyarıların ana birleşme noktasıdır.

Kardiyovasküler sistemin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan NTS, kardiyak afferent girişi alır. Diğer taraftan, spinal afferent bilgisi çoğunlukla talamus, parabrakiyal gri ve diğer beyin sapı ve hipotalamik merkezlere yönlendirilir. Birincil kardiyak afferent nöronlar, sekonder afferent nöronlara sinaps yaparak NTS ve bir dizi beyin sapı çekirdeği arasında etkileşim yoluyla refleksif parasempatik ve sempatik yanıtlar üretir (92). Ayrıca kortikal kontrol merkezlerinin, duyu, ağrı algısı ve genel bilinç durumuyla ilgili girdilerle otonom sinir sistemine modülatör bir etkisi olduğu kabul edilmektedir.

Kardiyak inervasyonunun sempatik efferent kısmı, spinal kordun lateral gri sütununun ilk 4-5 torasik seviyelerinde yer alan intermediolateral nukleus (IML) içinde bulunan pre-gangliyonik nöron hücrelerini içerir. Bu pre-gangliyonik sempatik nöronlar, spinal kökler aracılığıyla spinal korddan ayrılarak, özellikle omurganın ön ve yanında bulunan stellat gangliyonları içeren servikotorasik sempatik sinir zincirine ulaşırlar (şekil 2.4).



Şekil 2. 4. Kardiyak Otonomik İnervasyon Aferent ve Eferent Sinir Yolakları

Stellat gangliyonların post-gangliyonik lifleri, kalbin tabanına kadar uzanarak sağ ve sol koroner sinirleri ve sol lateral kardiyak siniri oluştururlar. Beyin sapı düzeyinde, sempatik motor çekirdekleri, sempatoeksitatör olan rostral ventrolateral medulla (RVLM) ve sempatoinhibitör olan caudal ventrolateral medulla (CVLM) 'yi içerir.

Kardiyak otonom sinir sisteminin parasempatik efferent sinirleri içeren bölümü, medulla oblongata'da, başta nükleus ambiguus (NA) olmak üzere, dorsal vagon sinir nükleusundan (DMV) katkı ile köken alır ve kalbe öncelikle vagus siniri aracılığıyla ulaşır; bir kısım innervasyonu ise nervus laryngeus rekürrens aracılığı ile gelir.

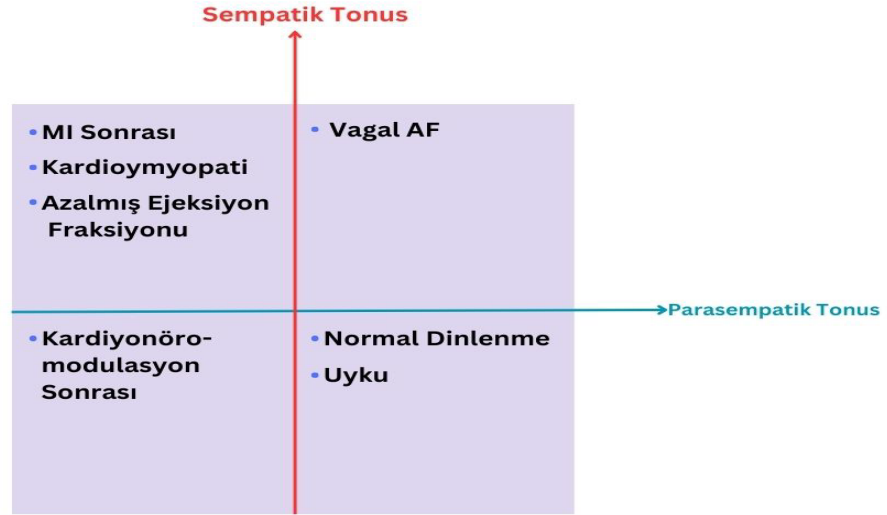
Vagus siniri içindeki kardiyak parasempatik nöronlar genellikle pre-gangliyonik olup ilk sinaps merkezleri intrakardiyak gangliyalardır. Postgangliyonik sempatik sinirler ve parasempatik sinirler (vagus ve rekürrens larinksinir dalları), kalp yüzeyinde bir araya gelerek superfisiyal ve derin kardiyak pleksusları oluşturur. Bu karmaşık gangliyon ağları, morfolojik olarak farklılaşmış ve subepikardiyal katman içinde dağılmıştır, kalp innervasyonunda kilit bir rol oynamaktadır (93, 94).

Kardiyak gangliyonların varlığı, uyarı iletimi sırasında otonom sinir sisteminin nodal dokular üzerindeki düzenleyici etkisini gösteren çalışmalarla saptanmıştır. Bu çalışmalar, intrinsik kardiyak gangliyonların, bilateral vagal sinir dallarından gelen otonom uyarıları, kalp hızını ve fonksiyonunu farklı derecelerde kontrol ettiğini göstermiştir. Atriyal fibrilasyon ablasyon çalışmaları, otonom sinirlerin veya kardiyak gangliyonların elektriksel uyarı ile indüklenemediğini gösterilmiştir. Kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik uyarım dengesi çeşitli klinik durumlarda farklılık göstermektedir (Şekil 2.5). (95)

İskemi durumunda, sempatik aktivasyon proaritmiktir, ancak parasempatik aktivasyon antiaritmiktir. Vagal tonus, genellikle uyku sırasında baskındır ve özellikle non-REM uyku sırasında SA nod aktivitesini baskılar. Ancak, REM uyku sırasında, vagal domine edici tonusun kısa süreli değişimi, kalp hızında artışa neden olur. Çoğu dinlenme koşulunda sinüs nodu üzerinde net olarak vagal tonus hakimdir. Sinüs nodu üzerinde hem sempatik hem de parasempatik kolların çift etkisinin anlık olarak

değiştiğini bir vuruştan diğerine değişen aralık yani kalp hızı değişkenliği (HRV) yansıtmaktadır (96).

Klinik Durumlarda Kardiyak Otonomik Regülasyon



Şekil 2. 5. Farklı klinik durumlarda kardiyak otonomik regülasyon (Copyright: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020;13(12):e008703.)

Otonomik sinir sistemi ile kardiyak fonksiyonların düzenlemesi, organizmanın dış uyarılara yanıtında kritik roller oynamaktadır. Sempatik sinir sistemi, kalp atış hızını ve kasılma kuvvetini artırırken, parasempatik sistem tam tersi etki ile kalp atış hızını yavaşlatır. Bu sistemler arasındaki denge, normal kalp fonksiyonu için hayati öneme sahiptir.

2.4.2. Kardiyak Otonomik Sistemi ve Ganglionlar

Kardiyak otonomik ganglionların varlığı saptandıktan sonra anatomik lokalizasyonlarını belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Armour ve arkadaşları tarafından kardiyak otonomik ganglionların anatomik yerleşim yeri için beş major ve bir minör atriyal konum önerilmiştir (97). Ganglion plexi (GP) olarak adlandırılan bu konumlar şunlardır: superior sağ atriyal GP, superior sol atriyal GP, posterior sağ atriyal GP, posteromedial sol atriyal GP, interatriyal septal GP ve posterolateral sol atriyal GP. Yapılan nöroanatomik ve immunohistokimyasal çalışmalar ile kalbin

intrinsik sinir plexusu ilgili boyalar ile bütünüyle boyanmış ve kalbin otonomik inervasyonunun ne kadar geniş bir alanda yayıldığı gösterilmiştir. Anatomik önermeler haricinde otonomik ganglionların sayısına dair çalışmalar da yapılmıştır. Pauza ve arkadaşları yaptığı çalışma ile ganglion sayısının yaklaşık 706 ile 1,560 arasında değiştiğini ve kişiler arasında varyasyon gösterdiğini belirtmiştir (98).

Anatomik çalışmalar, kardiyak otonomik regülasyonun çok daha geniş bir nöronal ağ ile sağlandığını göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda kalbin majör bir intrinsik sinir pleksusu aracılığı ile nöronal kontrolünün sağlandığı saptanmıştır. Bu nöronal pleksustan köken alan sinirlerin 5 farklı epikardiyal GP aracılığı ile kalbe ulaştığı saptanmıştır (99):

1. *Ventral sağ atriyal sGP*, ventral süperior sağ atriyal bölgeyi, süperior vena cava'nın kökünün ventral tarafını ve ventral inferior sağ atriyal bölgeyi kaplar.
2. *Ventral sol atriyal sGP*, esasen ventral süperior sol atriyal bölgeyi kaplar.
3. *Sol dorsal sGP*, sol koroner sulkus boyunca, sol koroner sulkusun dorsal bölgesi ve orta sol atriyal bölge bölgelerine yayılan ve zengin gangliyonlar içeren bir alana sahiptir.
4. *Orta dorsal sGP*, dorsal süperior sol atriyal bölgeyi ve crux cordis etrafını kaplar.
5. *Dorsal sağ atriyal sGP*, esasen dorsal süperior sağ atriyal bölgeyi, süperior vena cava'nın dorsal tarafını ve interatriyal septum bölgesini kaplar.

Ventriküler sağ atriyal sGP'nin ventral atriyal bölgelere öncelikle yayılan sempatik ve parasempatik postgangliyonik aksonları, bu sinirlerin bir kısmının sinoatriyal düğümü innerve edebileceği anlamına gelmektedir. Anatomik olarak belirlenen bu GP'ler aslında daha geniş bir nöronal ağ olan sGP pleksusunun bir parçasıdır. sGP'nin postgangliyonik sinirlerinin büyük bir kısmının, sol atriyuma uzanır. Sol dorsal, orta dorsal, ventral sağ atriyal ve dorsal sağ atriyal sGP'lerden gelen

postgangliyonik sinirler, interatriyal septuma doğru uzanır ve muhtemelen atrioventriküler nodal bölgeyi besler.

Ganglion bölgelerinin elektrofizyolojik ve anatomik tanımlamaları farklıdır. Elektrofizyologlar, anatomik bölgeleri birleştirerek ablasyon açısından kolaylaştırılmış bir sınıflandırma sunmaktadır. Anatomik çalışmalar, elektrofizyologların GP lokalizasyon önermeleri ile örtüşmektedir. Ancak anatomik çalışmalar kardiyak otonomik regülasyonun çok daha geniş bir nöronal ağ ile sağlandığını göstermiştir.

Kardiyak otonomik inervasyonu ve ganglionların yerleşimini bilmek bize kalbin otonomik modülasyonu için hedef bölgeler sağlamaktadır.

2.5. Kateter Ablasyonu ile Kardiyak Otonomik İnnervasyonun Modülasyonu

VVS benign kabul edilebilecek fizyopatolojik sürece rağmen senkop epizodlarının değişken sıklıkta tekrarlaması ve yaralanmalara sebep olabilmesi nedeniyle hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Öncelikli yaklaşım olarak yeterli su ve tuz alımı önerileri verilmekte ve venöz dönüşü artırıcı manevralar öğretilmektedir. Fayda görmeyen hastalarda altta yatan kardiointibitör ya da vazodepresör mekanizmaya göre fludrokortizon, amitriptilin veya midodrin ile medikal tedavi önerilir. Seçilmiş bir grup hastanın kalıcı kalp pili implantasyonundan fayda görebileceği gösterilmiştir (88). Buna rağmen %20 kadar hastanın senkop epizodu tekrarlamaktadır (100).

VVS patogenezinde çoğunlukla altta yatan mekanizmanın kardiyak otonomik sistemdeki refleks yanıtların yeterli olmaması ya da normalin üzerinde vagal tonus varlığı olduğu düşünülmektedir (101, 102). Pachon ve arkadaşları 2005 yılında, endokardiyal yaklaşımla kardiyak GP ablasyonu yapılan 5 hastalık bir vaka serisinde, 9 aylık takip süresince ekürren senkop epizodu gerçekleşmediğini göstermiştir (6). Kateter ablasyon ile gerçekleştirilen bu kardiyak otonomik modülasyona “Kardiyonöromolasyon (KNM)” ismini vermişlerdir. Bu çalışma ışığında KNM kateter ablasyon yöntemi ile kardiyak otonomik modülasyon yapılması ve vagal tonusun azaltılması tedavi dirençli senkop epizodu olan hastalarda umut vaadeden bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

KNM kateter ablasyonu sinüs bradikardisi, AV blok ve kardiyoinhibitör tip VVS olan hastalarda tedavi yöntemi olarak pek çok merkezde tercih edilmektedir. Hastanın senkop etiolojisine göre farklı lokalizasyondaki GP'lere ablasyon yapılmaktadır. Bunun yanında sağ atrium, sol atrium ya da biatrial olarak işlem yapılabilmektedir. Araştırmacıların yaklaşımı geniş bir varyasyon göstermektedir.

KNM kateter ablasyonu için dört farklı yaklaşım bulunmaktadır:

- Yüksek Frekanslı Stimülasyon (HFS)
- Sinus ritimde atrial elektrogramların spektral analizi
- Fraksiyone elektrogram haritalama (fEGM)
- Anatomik Haritalama

Henüz KNM yaklaşımı üzerinde randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ancak bu teknik ile kardiyak otonomik regülasyon pek çok merkez ve araştırmacı tarafından uygulanmaktadır. Yapılan bir meta analizde KNM kateter ablasyonu için seçilen ablasyon metodu, anatomik yaklaşım (sol ve sağ atrium; LA / RA) ve kullanılan haritalama sistemleri özetlenmiştir (EK 1) (103).

KNM yaklaşımı konusunda heterojenite olduğu gibi ablasyon sonlanım noktaları da farklılık göstermektedir. Sonlanım noktaları, ablasyon ile SA ya da AV nodun hedeflemesine göre değişmektedir. Debyrne ve arkadaşları yaptıkları çalışmada işlem sonrasındaki ölçümlerde P-P intervalindeki kısalmayı ablasyon sonlanım noktası kabul eder (104). Bunun yanında atriumdaki fraksiyone EGM sinyallerinin kaybolması, işlem sırasında vagal yanıtın değerlendirilmesi, atropin testi yanıtı, Atrium-His (AH) intervali, Wenckebach siklus uzunluğunun değerlendirilmesini ablasyon sonlanımı noktası olarak kabul eden çalışmalar bulunmaktadır (103)

Çalışmalar henüz standart bir yaklaşım ve ablasyon sonlanımları üzerinde konsensus oluşturmamıştır.

2.6. Kardiyak Otonomik Modülasyon ve Aritmojenik Etkileri

Sempatik ve parasempatik sistemin farklı durumlardaki yanıtı ile kalp hızının ve EKG parametrelerinin etkilendiği çalışmalarca gösterilmiştir. Artmış sempatik aktivasyonun ventriküler taşikardi patogenezi üzerindeki aritmi artırıcı etkileri bilinmektedir (105). Bu sebeple sempatik aktivasyonun azaltılması amacıyla renal denervasyon ile otonomik regülasyon uzun yıllardır yapılmaktadır. Kazanılmış uzun QT intervali yanında Tp-e intervali, Tpe/QTc oranı gibi ventriküler dispersiyon parametrelerinin malign ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümlle ilişkilendirilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106). KNM ile parasempatik denervasyon sonrasında QT intervalinin kıaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi hayvan modellerinde denervasyon sonrası QT intervalinin uzadığını ve iskemi ilişkili ventriküler aritmiye sebep olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (107, 108).

Vagal denervasyon sonrasında artan rölatif sempatik sinir sistemi hakimiyetinin ventriküler dispersiyon üzerindeki etkileri ve uzun dönemde proaritmojenik olup olmaması detaylı olarak araştırılmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Kardiyoloji Kliniğinde bayılma şikayeti ile başvuran alan ve rutin değerlendirme sonrasında Ekim 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında KNM işlemi yapılan 57 hasta dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- 65 yaşından küçük olmak
- Senkop tanısı olması,
- Rutin değerlendirmeler sonucunda VVS tanısı konulması,
- Tilt-table testinde kardiyoinhibitör tip (Tip 2a ve 2b) senkop olmasıdır.

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak,
- Yapısal kalp hastalığı ya da kardiyopulmoner sebepler ile ilişkili senkop tanısı olması,
- Serebrovasküler hastalıklar yahut kafa travmasına sekonder senkop gelişmesi,
- İlaç ilişkili senkop olması,
- Psikojenik senkop olması,
- İzlem sırasında çalışmadan ayrılmak isteğini belirtmek,
- Çalışma takibi süresince hasta ile ilgili veri kaybı yaşamaktır.

3.2. KNM Kateter Ablasyon Başarı Kriteri

1. Ablasyon Başarısı:

- İşlem sonunda P-P intervalinin işlem başlangıcına göre %20 azalması
- İşlem sonrası atropin testine reaktif yanıt olmaması veya künt yanıt izlenmesi (1 mg atropin IV puşe sonrasında taşikardi gelişmemesi yahut kalp hızında %25'ten fazla artış gözlenmemesi) işlem başarısı olarak kabul edilmiştir.

2. Klinik Başarı: Senkop ataklarında %50 azalma olması

Baş dönmesi, presenkop, yorgunluk gibi prodromal semptomların varlığı başarısızlık kriteri olarak kabul edilmemiştir.

3.3. Yöntem

Senkop ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalara, anamnez alınıp fizik muayene yapıldıktan sonra gerekli durumlarda holter elektrokardiyografi veya tilt table testi ile klinik değerlendirme yapılmaktadır. Bu rutin klinik değerlendirmede hastaların fizik muayenelerine ek olarak transtorasik ekokardiyografi, elektrokardiyografi tetkikleri uygulanmaktadır. Çalışma kapsamında senkop öyküsü olan ve klinik değerlendirme sonrasında KNM işlemi yapılan hastaların dosyaları geriye dönük taranmıştır. Hastaların işlem öncesi tilt table test sonuçları, işlem öncesi ve sonrası ritim holter kayıtları incelenmiştir. Bunun yanında 0-4, 5-8, 9-12 aylar arasında yapılan üç kontrol sırasındaki semptom ve komplikasyon varlığı değerlendirilmiştir. Hastane kontrolüne gelmeyen hastalar telefon ile aranmış ve semptomları sorularak ve çalışma formlarına kaydedilmiştir. Veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

KNM işleminin sonlanım noktalarının ve etkinliğinin belirlenebilmesi amacıyla hastaların işlem sırasında ve sonrasında kaydedilmiş olan intrakardiyak elektrogramları (EGM) ölçümleri ve standart elektrofizyolojik çalışma parametreleri incelenmiştir.

3.4. Elektrokardiyografi ve Ritim Monitörizasyonu

Tüm hastaların işlem öncesi ve sonrası intrakardiyak 12 derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyografileri incelenmiştir. İşlem öncesi ve sonrası intrakardiyak EGM'ler üzerinde kalp hızı, P-P intervali ile ventriküler dispersiyonu gösteren QT ile QTc intervalleri, QTp, Tpe, Tpe/QT, Tpe/QTc ölçümleri yapılmıştır. Bunun yanında hastaların işlem sonrası 1.(0-4 ay), 2.(5-8 ay) ve 3.(9-12.ay) kontrollerinde 24 saatlik holter ile ritim monitorizasyonu yapılmıştır. Holter monitorizasyonu sırasında hastaların ortalama kalp hızı kaydedilmiştir.

3.5. Ekokardiyografi

Tüm hastalara işlem öncesinde GE Vivid E9 3D marka ekokardiyografi cihazı ile rutin olarak yapılan ekokardiyografi tetkik sonuçları incelenmiştir. Hastaların rutin olarak kalp boşluklarının boyutları, sol ventrikül arka duvar ve İnterventriküler septum duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu) ile kalp kapaklarının anatomik özellikleri, kalp kapaklarının fonksiyonel özellikleri kaydedilmiştir

3.6. Tilt Testi

Tüm hastaların tilt testleri İtalyan protokolü ile gerçekleştirilmiştir (109). Hastalar öncesinde 2-3 saatlik açlık ile teste alınmıştır. Test sırasında elektrofizyoloji laboratuvarında devamlı olarak kan basıncı ve EKG monitorizasyonu yapılmıştır. Tilt masasına kemer ile sabitlenen hasta, 60 derece eğimle yukarı kaldırılmıştır. 20 dakikalık aktif faz sonrasında senkop gelişmemesi halinde sublingual nitroglierin ile provakasyon yapılmış ve sonrasında teste en az 25 dakika daha devam edilmiştir. Tilt testi sonuçları VASIS klasifikasyonuna göre yorumlanmıştır.

3.7. KNM Kateter Ablasyon İşlemi ve İşlem Başarısı

Tüm işlemler midazolam ve fentanil ile hafif sedasyon altında yapılmıştır. İşlem sırasında arteriyel kan basıncı monitorizasyonu ve elektrokardiyografi monitorizasyonu sağlanmıştır. Sağ femoral vane bir adet 8F ve bir adet 6F kılıflar yerleştirildikten sonra 6F kılıf içerisinden depolar kateter koroner sinüse yerleştirilmiştir.

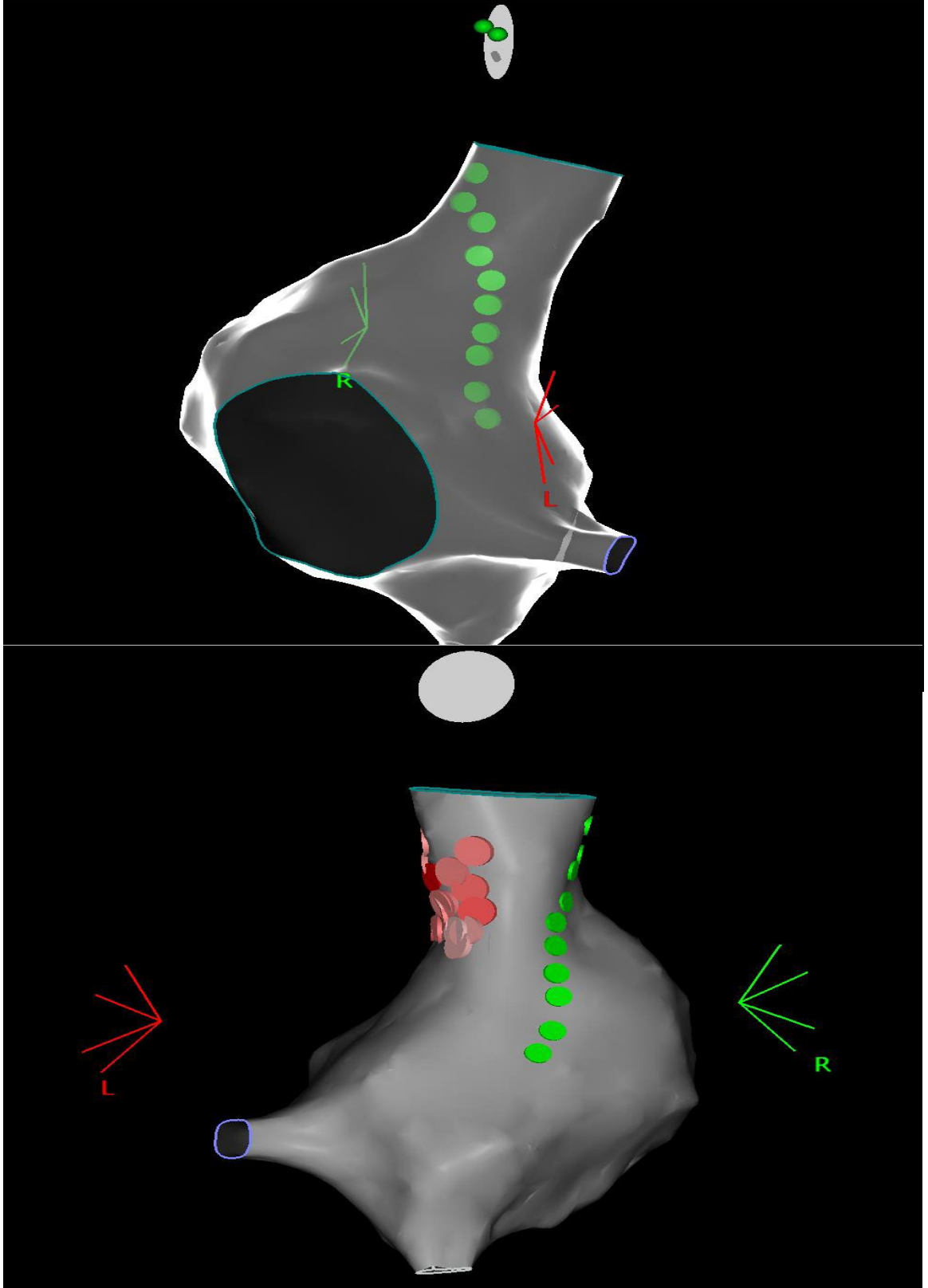
Tüm hastalar sinüs ritimde iken işleme alınmıştır. 3D haritalama sistemleri ile (CARTO, EnSite-Precision ve Microport) anatomik, voltaj ve aktivasyon haritalama yapılmıştır. Frenik sinir trasesini belirlemek üzere kateter aracılığı ile süperior vena cava (SVC)'den başlanarak İnfierior vena cava (İVC)'ye doğru 10mA outputta uyarım yapılmıştır. Bu şekilde sağ frenik sinir işaretlenerek ablasyon hedef bölgelerinden uzakta olduğu güvence altına alınmıştır (Şekil 3.1). İşlem sırasında oluşabilecek tromboembolik komplikasyonları önlemek adına, hastalara ablasyon öncesinde 5000 ünite unfraksiyone heparin bolusu yapılmıştır.

SVC-RA bileşkesi ve posteroseptal bölge (RAGP) ana hedef olmak üzere anatomik bölgeler kılavuzluğunda endokardiyal yolla parasempatik GP'lere RF ablasyon yapılmıştır (Şekil 3.2). Klinik açıdan gerekli görülen hastalarda CS ostiumunda ve IVC-RA inferoposterior bölgede ek ablasyon lezyonları oluşturulmuştur (Şekil 3.3).

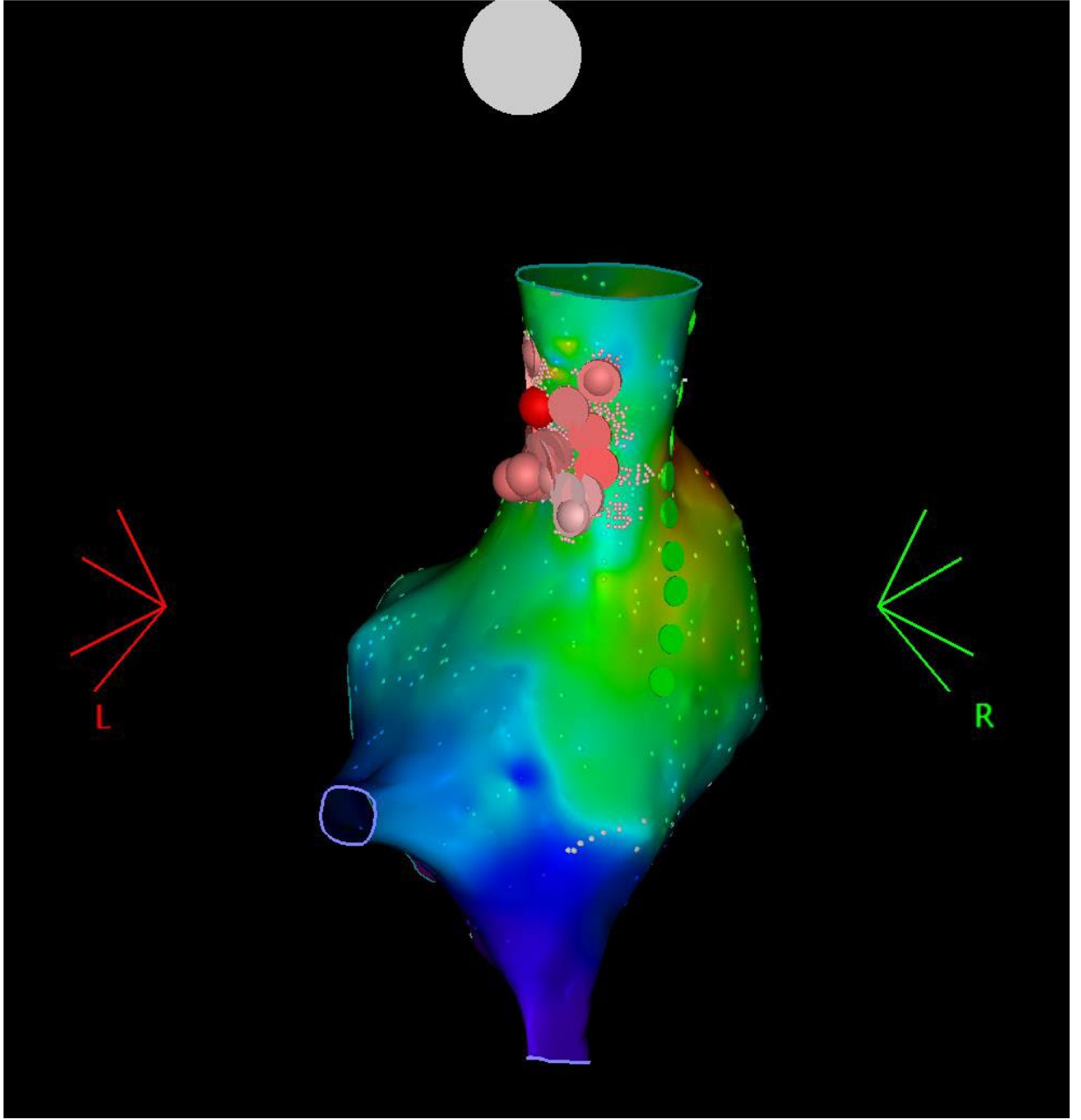
Başarılı KNM işlemi; P-P intervalinin işlem sonunda başlangıca göre %20 kısalması, işlem sonrasında 1 mg atropin iv puşe sonrasında kalp hızında %25'ten fazla artış olmaması olarak değerlendirilmiştir. Bu kriterleri sağlayan hastalarda yeterli düzeyde ablasyon yapıldığı düşünülerek işlem sonlandırılmıştır.

İşlem sonrası takiplerde gelişen senkop atakları klinik başarının değerlendirilmesinde dikkate alınmıştır. İşlem sonrası bir yıllık takiplerde senkop oranının %50'den fazla azalması başarı kriteri olarak değerlendirilmiştir.

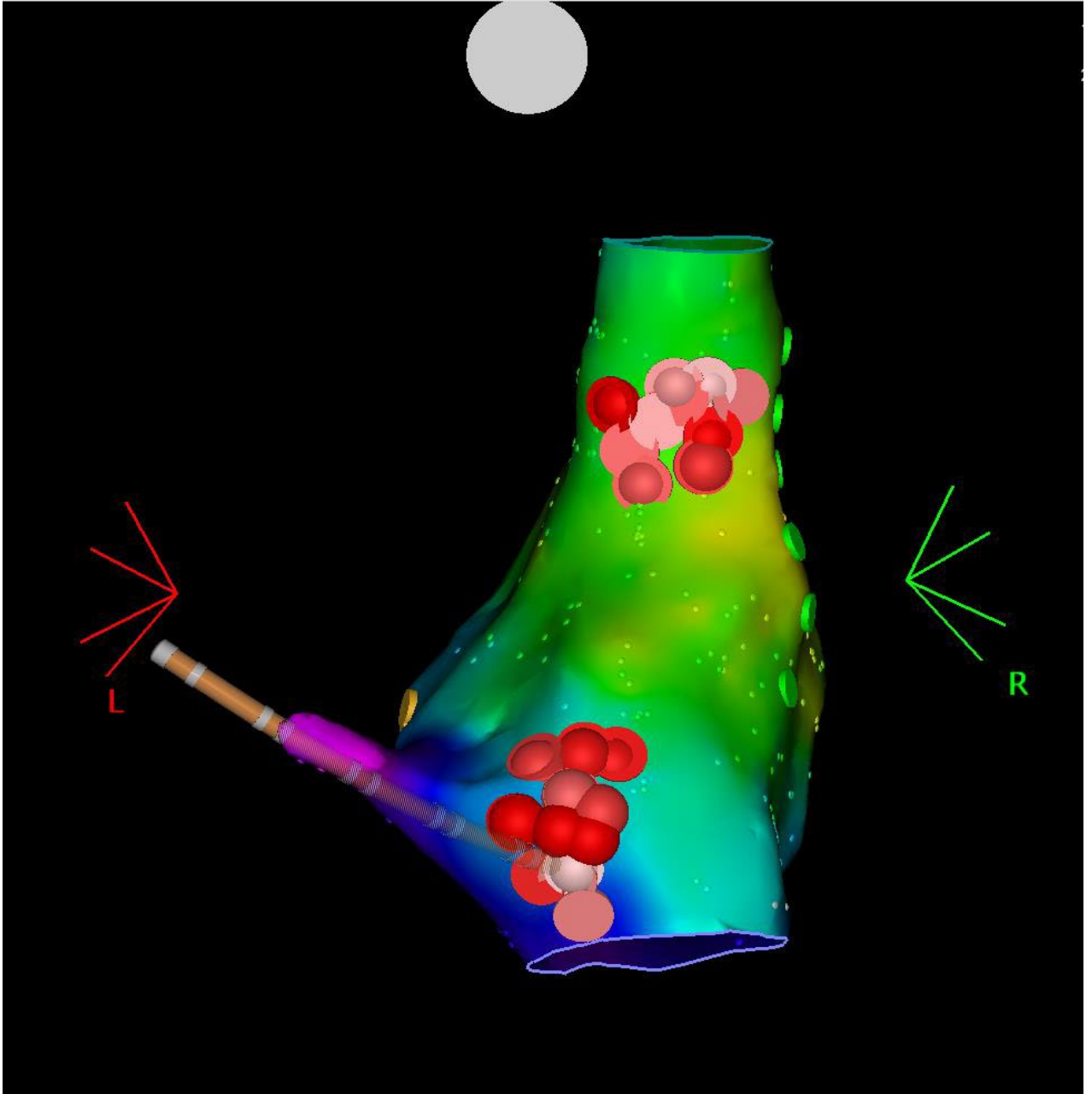
Senkop rekürrensi olan hastalarda kliniğine göre fludrokortizon, amitriptilin, metoprolol yahut ivabradin tedavileri verilmiştir.



Şekil 3. 1. Aynı hastada A) Sağ ventrikül anatomik haritalama sonrasında frenik sinir trasesinin (yeşil noktalar) işaretlenmesi, B) Ablasyon lezyonlarının (pembe noktalar) frenik sinir trasesine uzaklığının gösterilmesi



Şekil 3. 2. SVC-RA bileşkesine yapılan ablasyon lezyonlarının gösterilmesi (pembe-kırmızı skaladaki noktalar: ablasyon lezyonları, yeşil noktalar: frenik sinir trasesi)



Şekil 3. 3. SVC-RA bileşkesinde ablasyon sonrasında CS ostiumuna yapılan ek lezyonların gösterilmesi (pembe-kırmızı skaladaki noktalar: ablasyon lezyonları, yeşil noktalar: frenik sinir trasesi)

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 9 Şubat 2024 tarihli toplantısında onaylanmıştır. SBA 24/033 nolu proje

olarak kodlanmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı karar sayısı 2024/02-55'tir. Etik kurul onayı EK – 2'de sunulmuştur.

3.9. Çalışmanın Finansmanı

Çalışmaya herhangi bir firma yahut endüstri kaynaklı destek yapılmamıştır. Çalışma giderleri tamamen sorumlu öğretim üyeleri ve tez öğrencisi tarafından karşılanmıştır.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için anlamlı fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur. Takipte senkopsuz sağkalım Kaplan-Meiner eğrisi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Bazal Özellikler

Çalışmaya Ekim 2019-Ağustos 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde %61,4'ü kadın (n=35) kadın, %38,6'si erkek (n=22) olmak üzere toplam 57 hasta dahil edildi. Olguların yaşları 19 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalama 40 ± 1 yıl idi.

Olguların kilo ölçümleri 50 ile 86 kg arasında değişmekte olup, ortalama $69,70\pm 9,91$ kg iken; boy uzunlukları 158 ile 185 cm arasında değişmekte olup, ortalama $169,04\pm 6,47$ cm idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri 17,3 ile 33,3 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama $24,43\pm 3,15$ kg/m² idi. Hastaların %38,6'sının (n=22) sigara, %1'i (1,8) alkol kullanımı mevcuttu.

Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 7 (%12,3) hastada hipertansiyon, 1 (%1,8) hastada diyabet, 4 (%7,0) hastada koroner arter ya da periferik arter hastalığı saptandı. Kronik böbrek hastalığı yahut serebrovasküler hastalık öyküsü olan hasta bulunmamakta idi.

Hastaların işlem öncesi yıllık senkop sayısı ortalama 2,68 (1-8) idi. Hastaların %36,8'i (n=21) senkop sebebiyle medikal tedavi altında idi. Bu hastaların %10,5'i (n=6) fludrokortizon, %10,5'i (n=6) metoprolol, %8,8'i (n=5) amitriptilin, %8,8'i (n=5) propafenon, %3,5'i (n=1) ivabradin ve %1,8'i (n=1) midodrin kullanmakta idi. Hastaların bazal özellikleri Tablo-4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4. 1. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri

Yaş, ort±std	40±1
Cinsiyet n, %	
Erkek	22 (38,6)
Kadın	35 (61,4)
Boy, cm, ort±std	169,04 (±6,47)
Ağırlık, kg, ort±std	69,70 (±9,91)
VKİ, kg/m2, ort±std	24,43 (±3,15)
Komorbid hastalık, n, %	
Hipertansiyon	7 (12,3)
Diyabetes Mellitus	1 (1,8)
Koroner Arter /Periferik Arter Hastalığı	4 (7,0)
Sigara, n, %	22 (38,6)
Alkol, n, %	1 (1,8)
Senkop Sayısı, n, (min-max)	2,68 (1-8)
Senkop Sebebiyle İlaç kullanımı, n, %	21 (36,8)
Kullanılan ilaçlar, n, %*	
Fludrokortizon	6 (10,5)
Metoprolol	6 (10,5)
Amitriptilin	5 (8,8)
Propafenon	5 (8,8)
Ivabradin	2 (3,5)
Midodrin	1(1,8)
Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi	

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; hemoglobin $11,7 \pm 1,9$ gr/dL, kreatinin $0,74$ ($0,58-3,98$) mg/dL, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $61,3$ ($53,4-89,2$) mL/dk/ $1,73$ m², ürik asit düzeyi $4,5 \pm 2,3$ mg/dL, albümin $3,9 \pm 0,7$ g/dL olarak saptanmıştır. Tiroid stimüle edici hormon (TSH) $1,1$ ($0,89-2,9$) uIU/mL, HbA1c düzeyi $5,1 \pm 1,2$ olarak tespit edilmiştir. Total kolesterol seviyesi 145 ($120-202$) mg/dL, LDL kolesterol düzeyi 89 ($67-159$) mg/dL, HDL kolesterol 38 ($32-59$) mg/dL ve trigliserid seviyesi 126 ($89-175$) mg/dL olarak saptanmıştır (Tablo-4.2).

Tablo 4. 2. Laboratuvar Bulguları

Hemoglobin, gr/dL	$11,7 \pm 1,9$
Kreatinin, mg/dL	$0,74$ ($0,58-3,98$)
GFR, mL/dk/1,73 m²	$61,3$ ($53,4-89,2$)
Ürik asit, mg/dL	$4,5 \pm 2,3$
Albümin, g/dL	$3,9 \pm 0,7$
TSH, uIU/mL	$1,1$ ($0,89-2,9$)
HbA1c, %	$5,1 \pm 1,2$
Total kolesterol, mg/dL	145 ($120-202$)
LDL, mg/dL	89 ($67-159$)
HDL, mg/dL	38 ($32-59$)
Trigliserid, mg/dL	115 ($84-167$)

Kısaltmalar: *GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, HbA1c: Hemoglobin A1c, LDL: Düşük ansiteli kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli kolesterol*

Hastaların ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde; sol ventrikül diyastol sonu çapı ortalama $44,3 \pm 3,3$ mm; sistol sonu çapı ortalama $36,5 \pm 6,7$ mm; interventriküler septum kalınlığı ortalama $11,8 \pm 2,1$ ve arka duvar kalınlığı ortalama $10,7 \pm 1,3$ mm olarak tespit edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $58,9 \pm 14,5$; sol atriyum çapı $42,9 \pm 6,0$ mm olarak değerlendirildi. Sol ventrikül diastol sonu çapı $31,5 \pm 4,2$ mm, sağ ventrikül diyastol sonu çapı ise $26,7 \pm 13,5$ mm. Sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) $27,63 \pm 5,43$ mmHG olarak değerlendirildi. Hastaların ekokardiyografik parametreleri Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4. 3. Ekokardiyografik Özellikler

LV.DSÇ, mm	44,3±3,3
İnterventriküler Septum Kalınlığı, mm	11,8±2,1
Arka Duvar Kalınlığı, mm	10,7±1,3
LA çapı, mm	3,15±0,42
Sol Ventrikül Çapı, mm	31,5±4,2
Sağ Ventrikül Çapı, mm	26,7±13,5
Ejeksiyon Fraksiyonu , %	58,9±14,5
Mitral Yetmezlik, n, %	
Eser	31(54,4)
Orta	26 (45,6)
Ciddi	0 (0)
Triküspit Yetmezliği, n, %	
Eser	27 (47,4)
Orta	24(42,1)
Ciddi	3 (5,2)
sPAB, mmHg	27,63 ±5,43
Kısaltmalar: <i>sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, LA: Sol atriyum</i>	

4.2. Genel Prosedürel Verilerin İncelenmesi

KNM kateter ablasyon işlemi ile ilgili özelliklere bakıldığında; hastaların %64,9'unda (n=37) Carto, %31,6'sinde (n=18) Ensite-Precision, %3,5'inde (n=2) Microport haritalama sistemleri ve ilgili sisteme ait haritalama ve ablasyon kateterleri kullanılmıştır. 57 hastanın tamamında SVC-RA bileşke bölgesi ve posteroseptal bölgeye lezyon oluşturulmuştur. Klinik gerekliliğe göre işlem sırasında 5 hastada

(%8,8) CS ostiumuna ve IVC-RA inferoposterior bileşke bölgesine ek lezyonlar konulmuştur.

RF enerjisi ile ilgili anatomik bölgelerde oluşturulan lezyon sayısı medyan olarak 16,0 (7-31) idi. Ortalama empedans düşüşü 14,86 (4,66) ohm, ortalama lezyon alanı 11,7 (6,1-24,5)mm² idi. Toplam işlem süresi 38,71 (±13,52) dakika, işlem sırasında RF süresi 346,14 (±134,31) saniye olarak saptandı. Prosedürel veriler Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4. 4. Genel Prosedürel Özelliklerin Dağılımı

Kullanılan Haritalama Sistemi, n, %*	
CARTO	37 (64,9)
Ensite-Precision	18 (31,6)
Microport	2 (3,5)
Ablasyon Lokasyonu, n, %*	
SVC-RA Bileşkesi ve Posteroseptal Bölge	57 (100)
Rutin Ablasyona Ek Lezyon	
CS Ostiumu ve IVC-RA İferoposterior Bölge	5 (8,8)
Lezyon sayısı, n, %	16,0 (7-32)
Empedans düşüşü, ohm, ±std	14,86 (±4,66)
Lezyon alanı, mm², (min-max)	11,7 (6,1-24,5)
Toplam işlem süresi (dk), ±std	38,71 (±13,52)
RF süresi (sn), ±std	346,14(±134,31)
Takip süresi (ay), ±std	33,14(±17,9)
Kısaltmalar: SVC:Superior Vena Cava, RA:Sağ atrium, CS: Koroner Sinus, IVC:İnferior Vena Cava, RF:Radyofrekans	

İşlem sonrasında 1 hastada (%1,75) giriş yerinde hematoma, 1 hastada (%1,75) perikardiyal efüzyon, gelişmiştir. Hastalarda hastane içi mortalite gelişmemiştir. Prosedürel Komplikasyonlar Tablo 4.5’de belirtilmiştir.

Tablo 4. 5. Prosedürel Komplikasyonların Dağılımı

Giriş yeri komplikasyonları, n (%);	
- Hematom	1 (%1,75)
- Psödoanevrizma	0 (% 0)
- Arteriyovenöz Fistül	0 (% 0)
- Enfeksiyon	0 (% 0)
Perikardiyal efüzyon, n (%)	1 (%1,7)
Mortalite, n (%)	
- Hastane içi mortalite	0 (% 0)
- Tüm nedenlere bağlı mortalite	0 (% 0)

4.3. Ablasyon Sonlanım Noktalarının İncelenmesi

Hastaların işlem öncesi ve sonrası P-P intervali ve kalp hızı değerleri Tablo 4.6’da belirtilmiştir. İşlem sonrasında ölçülen P-P intervalinin işlem öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İşlem sonrasındaki kalp hızı değerleri, işlem öncesin ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4. 6. EGM Parametrelerinin İşlem Öncesi ve Sonrası Değerleri

Değişken (N=57)	Ortalama(±Std.)	Medyan
P-P intervali, İşlem Öncesi, ms	826,09 (±129,62)	817,0 (598,0-1158,0)
P-P İntervali, İşlem Sonrası, ms	621,81 (±84,11)	612,0 (432,0-817,0)
Kalp Hızı, İşlem Öncesi, ms	74,44 (±11,91)	73,0 (52,0-100,0)
Kalp Hızı, İşlem Sonrası, ms	98,26 (±13,28)	98,0 (73,0-139,0)

İşlem öncesi ve sonrası parametrelerin fark ve % olarak değişimleri Tablo 4.7'de belirtilmiştir. P-P intervalinde son ölçüm ve ilk ölçüm arasındaki fark ortalama $-204,28 (\pm 92,85)$ msn'dir. İşlem sonra ve öncesi ortalama kalp hızı farkı $23,81 (\pm 9,46)$ bpm'dir. Bunun yanında tüm grupta P-P intervalinde işlem sonrasında ortalama $24,01 (\pm 8,19)$ ve kalp hızında ortalama $33,31 (\pm 15,69)$ artış saptanmıştır.

Tablo 4. 7. Ablasyon Sonlanım Notalarının İşlem Öncesi ve Sonrasına göre Farkları ile Yüzde Değişimleri

Değişken (N=57)	Ortalama (\pm Std.)	Medyan
P-P İntervali (fark), msn	$-204,28 (\pm 92,85)$	$-184,0 (-543,0-35,0)$
Kalp Hızı (fark), bpm	$23,81 (\pm 9,46)$	$22,0 (5,0-52,0)$
P-P İntervali Azalış (%)	$24,01 (\pm 8,19)$	$22,2 (5,5-46,9)$
Kalp Hızı artış (%)	$33,31 (\pm 15,69)$	$28,1 (53-88,5)$

Kısaltmalar: bpm: beats per minute, atım/dk

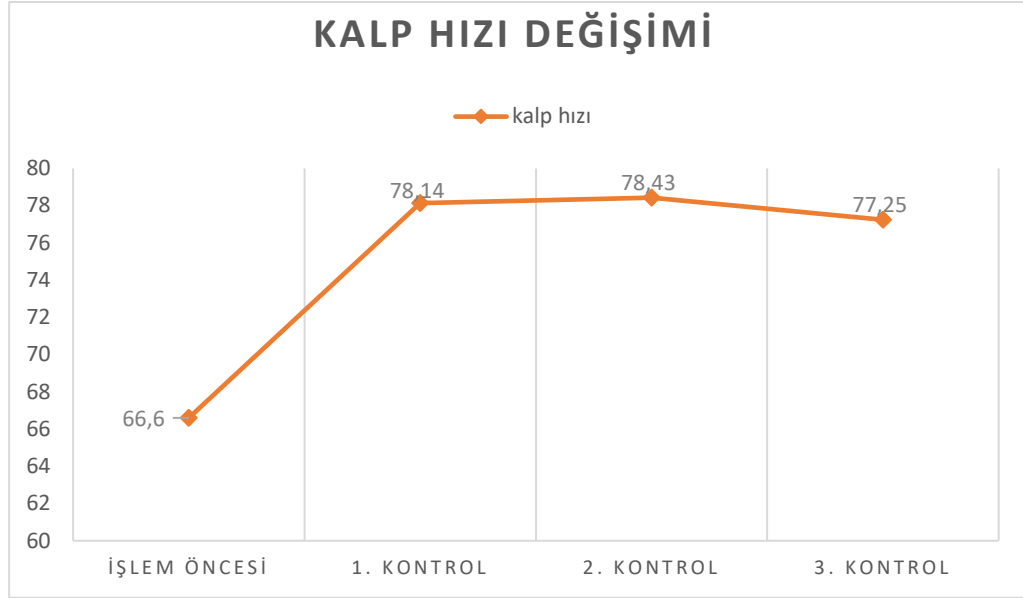
4.4. Kontroller Sırasında Semptom Varlığı ve Tedavi

İşlem sonrasında 1 yıllık kontrolde hastaların senkop sayıları incelendiğinde belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (Tablo 4.8). İşlem öncesi senkop sayısı $2,68 \pm 1,58$ iken işlem sonrasında $0,28 \pm 0,56$ olduğu saptanmıştır ($Z=-6,359$, $p<0,001$).

Tablo 4. 8. İşlem Öncesi ve Sonrası Senkop Sayılarının Karşılaştırılması

Değişken	İşlem öncesi		İşlem sonrası		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Senkop Sayısı	$2,68 \pm 1,58$	2,0 [3,0]	$0,28 \pm 0,56$	0,0 [0,0]	$Z=-6,359$ p<0,001

Hastalar işlem sonrasında 3 ayı kontrolde değerlendirilmiştir. Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, işlem sonrası birinci, ikinci ve üçüncü kontroldeki holter kalp hızı ortalamaları sırasıyla 78,14(\pm 9,32), 78,43(\pm 6,97) ve 77,25(\pm 4,83) bpm olduğu saptanmıştır. Hastaların işlem öncesi ve sonrasındaki ortalama kalp hızı değişikliği Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



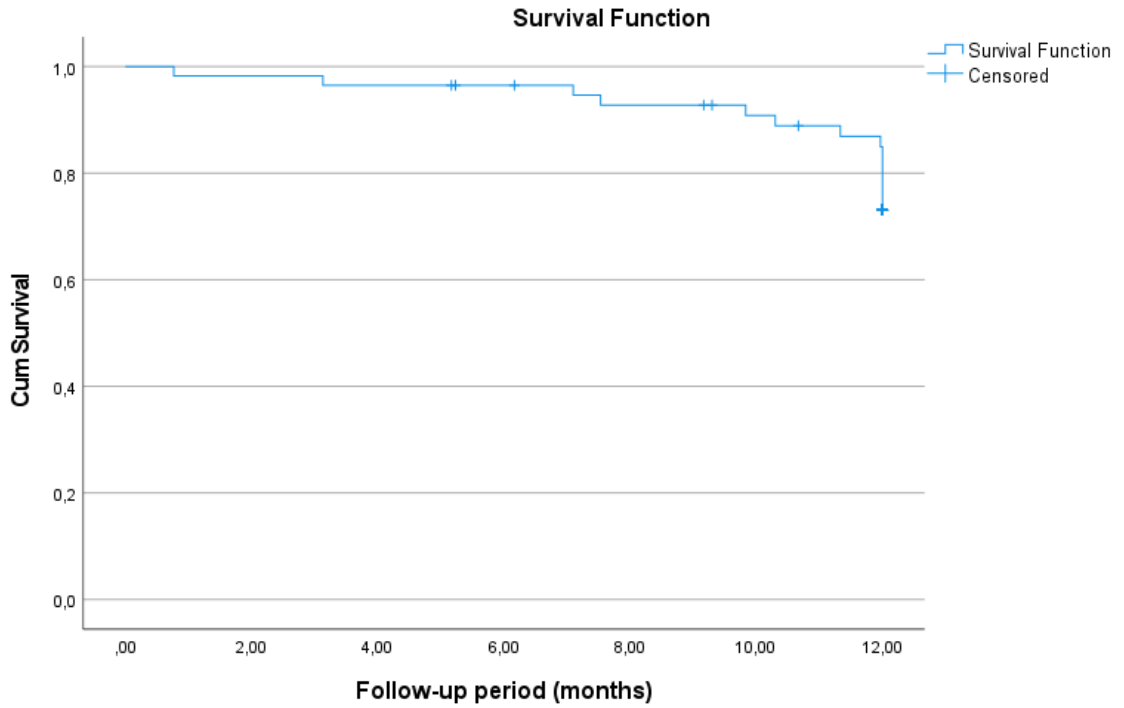
Şekil 4. 1. İşlem öncesi ve sonrası ortalama kalp hızlarının değişimi

İşlem sonrası 1 yıllık takiplerde toplam 14 (%24,5) hastada senkop epizodu gelişmiştir. Hastaların 2’si (%3,5) ilk kontrolde, 7’si (%12,3) ikinci kontrolde ve 10’u (%17,5) üçüncü kontrolde senkop atağı bildirmiştir (Tablo 4.9)

Tekrarlama durumu baz alınarak yapılan Kaplan-Meier sağ kalım süreleri incelendiğinde; olayın gerçekleşme sıklığının az olmasından dolayı medyan değerine ulaşamamıştır. Ortalama senkopsuz sağ kalım süresinin 11,38 (ay) olduğu belirlenmiştir. %95 güven aralığında alt sınırın 10,8 (ay), üst sınırın 11,9 (ay) olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. 9. Kontrollerde Kalp hızı Değişkenliği ve Semptom Durumu

	Ortalama(±Std.)	Medyan (Min-Max)
Kalp Hızı		
İşlem Öncesi	66,68 (±7,13)	65(50-84)
1. Kontrol (0-4. Ay)	78,14(±9,32)	78(56-99)
2. Kontrol (5-8. Ay)	78,43(±6,97)	78(63-95)
3. Kontrol (9-12.ay)	77,25(±4,83)	78(74-90)
1.kontrol, (0-4. Ay), n (%)		
Senkop (-)		55 (96,5)
Senkop (-) Çarpıntı (+)		14(24,5)
Senkop (+)		2(3,5)
2.kontrol, (5-8. Ay), n (%)		
Yok		50 (87,7)
Senkop (-) Çarpıntı (+)		6(10,5)
Senkop		7(12,3)
3.kontrol, (9-12. Ay), n (%)		
Yok		47(82,4)
Senkop		10(17,5)
Çarpıntı		0 (0)



Şekil 4. 2. Kaplan-Meier Senkopsuz Sağkalım Eğrisi

4.5. Senkop Rekürrensini İncelenmesi

4.5.1. Tüm Grupta Rekürrens Durumu ve Hastaların Genel Niteliksel Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Senkop tekrarlayan grupta %78,6'sı (n=11) kadın, %21,4'ü (n=3) erkektir. Senkop tekrarlayan grupta sigara ve alkol kullanım oranları benzerdir. Senkop rekürrensi ile cinsiyet, sigara kullanma, alkol kullanma durumunun istatistiki olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$). Grupların belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir. Rekürrens durumu ve hastaların niteliksel özellikleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 10. Senkop Tekrarlama Durumuna ile Genel Özelliklerin İncelenmesi

Değişken	REKÜRRENS (+) (n=14)		REKÜRRENS (-) (n=43)		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Erkek	3	21,4	19	44,2	$\chi^2=2,308$
Kadın	11	78,6	24	55,8	p=0,129
Sigara					
Yok	9	64,3	26	60,5	$\chi^2=0,065$
Var	5	35,7	17	39,5	p=0,799
Alkol					
Yok	13	92,9	43	100,0	$\chi^2=3,126$
Var	1	7,1	-	-	p=0,077

* $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir.

4.5.2. Rekürrens Durumu ve Hastaların Genel Niteliksel Özellikleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Senkop tekrarlama durumuna göre yaş ($p=0,698$), boy ($p=0,837$) (cm), ağırlık ($p=0,381$), VKİ ($p=0,367$), kreatinin ($p=0,623$), hemoglobün ($p=0,367$), LV diyastol sonu çapı ($p=0,765$), LA çapı ($p=0,933$), pulmoner arter basıncı ($p=0,218$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. İşlem öncesi senkop sayısı ile senkop rekürrensi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p > 0,05$). Senkop tekrarlama durumuna göre belirtilen özellik açısından benzerdir.

Rekürrens olan grup ile olmayan grup arasında, 2. kontrol ve 3. kontroldeki ortalama kalp hızı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ortalama kalp hızı değerlerinde rekürrens olmayanlarda 2. Kontrol ve 3. Kontrol holterlerindeki ortalama kalp hızı senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Senkop Tekrarlama Durumuna Göre Nicel Ölçümlerin Karşılaştırılması

Senkop	Tekrarlayan (n=14)		Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Yaş, yıl	42,07±13,56	42,5 [25,5]	40,51±12,79	41,0 [20,0]	p=0,698
Boy, cm	169,64±8,52	170,0 [13,0]	168,85±5,78	170,0 [5,0]	p=0,837
Ağırlık, kg	72,00±11,70	76,0 [23,0]	68,94±9,31	70,0 [16,5]	p=0,381
VKİ, kg/m ²	25,18±4,04	25,1 [6,3]	24,18±2,83	24,2 [6,5]	p=0,367
Kreatinin,	0,67±0,16	0,6 [0,3]	0,77±0,53	0,7 [0,3]	p=0,623
Hemoglobin, g/dL	13,36±1,77	13,8 [2,7]	13,97±1,78	13,9 [2,4]	p=0,274
LVDSÇ, cm	4,38±0,31	4,4 [0,3]	4,41±0,34	4,5 [0,6]	p=0,765
LA çapı, cm	3,19±0,49	3,1 [0,8]	3,14±0,39	3,1 [0,5]	p=0,933
sPAB, mmHG	29,29±5,83	30,0 [6,3]	27,09±5,25	25,0 [5,0]	p=0,218
İşlem öncesi senkop sayısı	2,35±1,34	2,0 [2,3]	2,79±1,65	2,0 [3,0]	p=0,442
Ortalama Kalp Hızı (işlem öncesi)	68,00±6,23	68,0 [9,5]	66,26±7,41	65,0 [12,0]	p=0,432
Ortalama Kalp Hızı (3. Kontrol)	68,92±7,83	69,5 [8,8,0]	81,14±7,69	82,0 [11,0]	p<0,001
Ortalama Kalp Hızı (2. Kontrol)	72,14±4,86	72,5 [7,8]	80,49±6,31	82,0 [9,0]	p<0,001
Ortalama Kalp Hızı (1. Kontrol)	77,14±5,29	77,0 [5,0]	77,57±3,34	79,0 [3,3]	p=0,776

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

*p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

4.5.3. Rekürrens Durumuna göre Ablasyon Sonlanım Noktalarının İncelenmesi

Senkop rekürrensi olan ve olmayan iki hasta grubu arasında işlem öncesi ve sonrası ölçümlerde P-P intervali ve kalp hızı arasındaki fark açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Senkop rekürrensi olmayan grupta işlem öncesi ve sonrası P-P intervali arasındaki fark, senkop tekrarlamayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Senkop tekrarlamayanların işlem öncesi ve sonrası kalp hızları arasındaki fark senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. Ablasyon Sonlanım Noktalarının Senkop Rekürrens Durumuna Göre Son – İlk Ölçüm Farklarının Karşılaştırılması

Senkop	Tekrarlayan (n=14)		Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
P-P intervali (fark), msn	160,36±64,84	162,0 [56,8]	218,58±96,64	212,0 [140,0]	Z=-2,012 p=0,044
Kalp hızı (fark), bpm	17,14±5,20	18,5 [5,3]	26,00±9,54	26,0 [14,0]	t=-4,399 p<0,001

**p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir*

Senkop rekürrens durumuna göre işlem sonrasındaki P-P intervali azalış (%) ve kalp hızı artış (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 4.13). Senkop tekrarlamayanların işlem sonrasındaki P-P intervali azalış (%) değerleri, senkop rekürrensi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($t=-2,828$; $p=0,007$). Senkop tekrarlamayanların işlem sonrası kalp hızı artış (%) değerleri, senkop rekürrensi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($Z=-2,484$; $p=0,013$).

Tablo 4. 13. Senkop Rekürrens Durumuna Göre Yüzselsel Değişimlerinin Karşılaştırılması

Senkop	Tekrarlayan (n=14)		Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
P-P İntervali	18,96±5,70	19,2 [4,4]	25,67±8,28	26,8 [13,3]	t=-2,828 p=0,007
Azalış (%)					
Kalp Hızı Artış (%)	23,95±8,99	23,9 [6,1]	36,35±16,27	36,3 [22,8]	Z=-2,484 p=0,013

**p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir*

4.5.4. Senkop Rekürrensi ve Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması

Senkop rekürrensi olmayan hasta grubunda lezyon sayısı, empedans düşüşü, lezyon alanı, RF süresi (sn), istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05). (Tablo 4.14)

Tablo 4. 14. Senkop Rekürrens Durumu ve Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması

Senkop	Tekrarlayan (n=14)		Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Lezyon sayısı,n	13,57±3,61	13,5 [4,5]	17,77±5,48	18,0 [7,0]	t=-2,673 p=0,010
Empedans düşüşü, ohm	12,20±2,61	11,8 [5,0]	15,72±4,86	15,3 [5,7]	t=-2,578 p=0,013

Tablo 4.14. Senkop Rekürrens Durumu ve Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması (Devamı)

Senkop	Tekrarlayan (n=14)		Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Değişken					Olasılık
Lezyon alanı, mm ²	9,80±3,01	9,1 [5,5]	13,38±4,62	12,4 [7,6]	t=-3,358 p=0,002
RF süresi, sn	282,64±122,58	280,5 [183,8]	366,81±132,73	349,0[202,0]	t=-2,098 p=0,041

Kısaltmalar: RF: radyofrekans

*p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

4.5.5. Tüm Gruplarda Senkop Rekürrensini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Çalışmada tek değişkenli analizde anlamlı çıkan tüm parametreler kullanılarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model Tablo 4.15'te verilmiştir.

Lezyon sayısının ve lezyonların ortalama empedans düşüşünün senkop rekürrens riski durumunu etkileyen önemli parametreler olduğu belirlenmiştir (p<0,05). Lezyon sayısı 1 birim arttığında, senkop rekürrens riski %18,2 azalacaktır (OR=0,818). Tüm lezyonların ortalama empedans düşüşü 1 birim arttığında, senkop rekürrens riski %27,6 azalacaktır (OR=0,724).

İşlem öncesi ve sonrasında P-P intervalleri ve kalp hızı değerleri arasındaki farkın ve senkop rekürrens riski durumunu etkileyen önemli parametreler olduğu belirlenmiştir (p<0,05). İşlem öncesi ve sonrası P-P intervalleri arasındaki fark değeri genişliği 1 birim azaldığında, senkop tekrarlama riski %0,9 artacaktır (OR=1,009). İşlem öncesi ve sonrası arasındaki kalp hızı fark değeri 1 birim arttığında, senkop rekürrens riski %31,3 azalacaktır (OR=0,687).

Tablo 4. 15. Senkop Tekrarlama Risk Durumu Baz Alınarak Kurulan Lojistik Regresyon Modeli

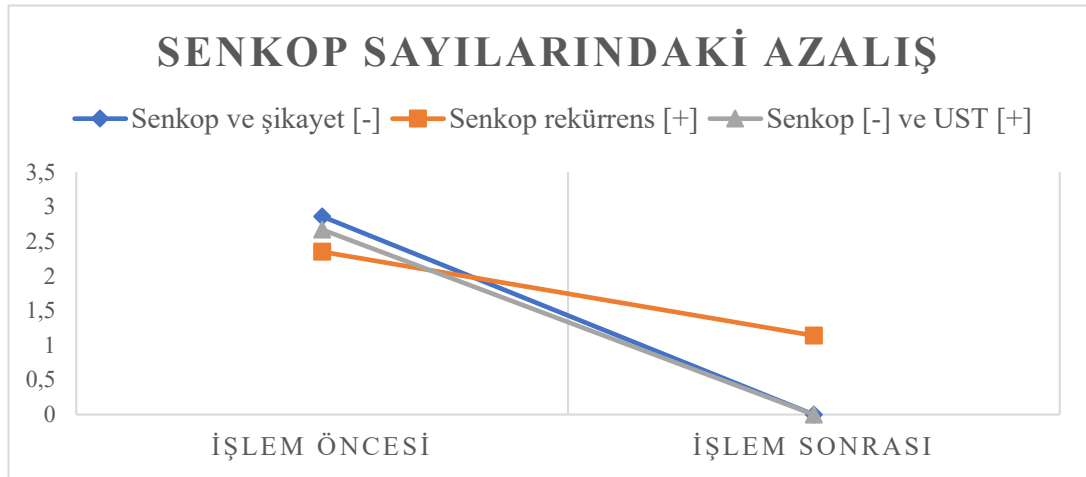
Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Lezyon sayısı, n	-0,201	0,104	3,730	1	0,043	0,818	0,667	0,943
Ortalama Empedans Düşüşü, ohm	-0,323	0,143	5,122	1	0,024	0,724	0,548	0,958
P-P intervali fark), msn	-0,021	0,010	4,562	1	0,033	1,009	1,003	1,018
Kalp Hızı (fark), bpm	-0,376	0,136	7,649	1	0,006	0,687	0,526	0,896
Sabit	10,388	3,325	9,763	1	0,002	32,475		

CCR=86,0% $\chi^2_{(8)}=8,863$; p=0,354 *p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

4.5.6. Kontrollerdeki Semptom Durumu ile Hastaların Genel Özellikleri arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Hasta grupları senkop rekürrensi olan ve olmayan olarak ikiye ayrılmıştır. Sonrasında senkop rekürrensi olmayan grup çarpıntı eşlik eden ve etmeyen olarak iki gruba ayrılarak alt grup analizleri yapılmıştır.

Her üç grupta da senkop sayılarının işlem sonrasında işlem öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (Şekil 4.3). Senkop sayısında azalma açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05)



Şekil 4. 3. Üç grubun senkop sıklığının karşılaştırılması

Üç grup arasında hastaların cinsiyet, sigara kullanımı ve alkol kullanımı durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Grupların belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojen olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4. 16. Semptom Durumu İle Genel Özelliklerin İlişkilerinin İncelenmesi

Semptom Durumu	Senkop ve Şikayet [-]		Senkop Rekürrens		Senkop [-] Çarpıntı [+]		İstatistiksel analiz*
	(n=28)		(n=14)		(n=15)		
Değişken	n	%	n	%	n	%	Olasılık
Cinsiyet							
Erkek	12	42,9	3	21,4	7	46,7	$\chi^2=2,368$
Kadın	16	57,1	11	78,6	8	53,3	$p=0,306$
Sigara							
Yok	7	60,7	9	64,3	9	60,0	$\chi^2=0,067$
Var	1	39,3	5	35,7	6	40,0	$p=0,967$
Alkol							
Yok	28	100,0	13	92,9	15	100,0	$\chi^2=3,126$
Var	-	-	1	7,1	-	-	$p=0,209$

* $p<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Üç grup arasında yaş (yıl), boy (cm), ağırlık (kg), BMI (kg/m²), kreatinin, hemoglobin, LV diyastol sonu çapı, LA çapı, pulmoner arter basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Tablo 4. 17. İşlem Çıktısına Göre Nicel Ölçümlerin Karşılaştırılması

İşlem çıktısı Değişken	Senkop ve Şikayet [-] (n=28)		Senkop Rekürrens (n=14)		Senkop [-] Çarpıntı [+] (n=15)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	\bar{X} ± S. S.	Medyan [IQR]	\bar{X} ±S. S.	Medyan [IQR]	\bar{X} ±S. S.	Medyan [IQR]	
	Yaş, yıl	40,14 ±12,73	8,5 [19,3]	42,07 ±13,56	42,5 [25,5]	41,20 ±13,32	
Boy, cm	168,32 ±4,99	170,0 [5,0]	169,64 ±8,52	170,0 [13,0]	169,57 ±6,85	169,0 [8,5]	F=0,205 p=0,816
Ağırlık, kg	67,42 ±9,41	66,0 [15,0]	72,00 ±11,70	76,0 [23,0]	71,00 ±9,11	71,5 [14,3]	F=0,915 p=0,408
VKİ, kg/m ²	23,83 ±3,10	24,0 [5,1]	25,18 ±4,04	25,1 [6,3]	24,65 ±2,43	24,4 [2,1]	F=0,678 p=0,513
Kreatinin, mg/dL	0,79 ±0,64	0,7 [0,2]	0,67 ±0,16	0,6 [0,3]	0,74 ±0,28	0,6 [0,5]	$\chi^2=0,264$ p=0,876
Hemoglobin, g/dL	13,93 ±1,63	13,9 [2,2]	13,36 ±1,77	13,8 [2,7]	14,04 ±2,07	13,8 [2,8]	F=0,622 p=0,541
LVDSÇ, cm	4,39 ±0,34	4,5 [0,6]	4,38 ±0,31	4,4 [0,3]	4,43 ±0,35	4,4 [0,3]	F=0,104 p=0,902
LA çapı, cm	3,13 ±0,39	3,1 [0,6]	3,19 ±0,49	3,1 [0,8]	3,17 ±0,39	3,2 [0,3]	$\chi^2=0,414$ p=0,813
sPAB, mmHG	27,14 ±4,99	25,0 [5,0]	29,29 ±5,83	30,0 [6,3]	27,00 ±5,92	25,0 [5,0]	$\chi^2=1,636$ p=0,441

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı

*p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Hastaların işlem öncesi senkop sayısı açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Üç grup arasında işlem öncesi ve 3. kontrolde holter tetkiklerinde ortalama kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Senkop tekrarlama grupları belirtilen özellik açısından benzerdir.

Kontrol semptom durumlarına göre 1. ve 2. kontrol holterde ortalama kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=13,501$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak yapılan Tukey ikili karşılaştırmalar sonucunda; senkop tekrarlamayan grupta şikayeti olmayanlar ve çarpıntı şikayeti olanların 1. ve 2. kontrol holterdeki ortalama kalp hızı değerlerinin, senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4. 18. Kontrollerde Kalp Hızı Değişkenliği ve Semptom Durumu

İşlem çıktısı Değişken	Senkop ve Şikayet [-] (n=28)		Senkop Rekürrens (n=14)		Senkop [-] Çarpıntı [+] (n=15)		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
	Senkop sayısı (işlem öncesi)	2,86±1,88	2,5 [3,0]	2,35±1,34	2,0 [2,3]	2,67±1,18	
Ortalama Kalp Hızı (işlem öncesi)	66,75±7,48	64,5 [13,0]	68,00±6,23	68,0 [9,5]	65,33±7,45	68,0 [12,0]	$\chi^2=1,289$ p=0,525
Ortalama Kalp Hızı (1.Kontrol)	79,73±8,69	80,0 [15,0]	68,92±7,83	69,5 [8,8]	105,89±,16	102,7 [10,8]	F=13,50 p<0,001 [2-1,3]
Ortalama Kalp Hızı (2.Kontrol)	80,17±6,50	80,5 [8,8]	72,14±4,86	72,5 [7,8]	98,07±7,21	101,0 [9,0]	F=10,16 p<0,001 [2-1,3]
Ortalama Kalp Hızı (3.Kontrol)	78,29±5,44	79,0 [5,8]	77,57±3,34	79,0 [3,3]	75,00±4,41	76,0 [6,0]	$\chi^2=5,316$ p=0,070

* $p<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Kontrol semptom durumlarına göre lezyon sayısı, ortalama empedans düşüşü ve lezyon alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak Tukey ikili karşılaştırmalar yapılmıştır işlem çıktılarına göre prosedürel verilerin karşılaştırması Tablo 4.19'da verilmiştir.

Senkop olmayıp çarpıntı olanların lezyon sayıları, senkop ve şikayet olmayanlar ve senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=7,125$; $p=0,002$).

Senkop olmayıp çarpıntı olanların empedans düşüşü, senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=4,184$; $p=0,020$).

Senkop olmayıp çarpıntı olanların lezyon alanı, senkop ve şikayet olmayanlar ve senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=11,028$; $p=0,004$).

Senkop olmayıp çarpıntı olanların RF süresi (sn), senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=3,343$; $p=0,043$).

Üç grup arasında işlem sonrasındaki P-P intervali azalış (%) ve kalp hızı artış (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 4.20). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak Tukey ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Senkop rekürrensi ve ek şikayeti olmayanlar ile senkop rekürrensi olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasındaki P-P intervali azalış (%) değerlerinin senkop rekürrensi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=4,086$; $p=0,022$). Benzer şekilde, senkop rekürrensi ve ek şikayeti olmayanlar ile senkop rekürrensi olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasında kalp hızı (%) değerlerinin, senkop rekürrensi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. ($F=3,971$; $p=0,025$)

Kontrol semptom durumlarına göre göre işlem öncesi ve sonrası P-P intervalleri arasındaki, fark değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Üç grup belirtilen özellik açısından benzerdir. (Tablo 4.21).

Tablo 4. 19. İşlem Çıktısına Göre Prosedürel Verilerin Karşılaştırılması

İşlem çıktısı	Senkop ve Şikayet		Senkop		Senkop [-]		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	[-]		Tekrarlayan		Çarpıntı [+]		
	(n=28)		(n=14)		(n=15)		
	\bar{X}	Medyan	\bar{X}	Medyan	\bar{X}	Medyan	
	\pm S.S.	[IQR]	\pm S.S.	[IQR]	\pm S.S.	[IQR]	
Lezyon sayısı	16,39	15,5	13,57	13,5	20,33	19,0	F=7,125 p=0,002 [1,2-3]
	\pm 5,02	[9,0]	\pm 3,61	[4,5]	\pm 5,53	[7,0]	
Ortalama Empedans düşüşü, ohm	15,08	15,0	12,20	11,8	16,90	16,1	F=4,184 p=0,020 [2-3]
	\pm 4,81	[5,4]	\pm 2,61	[5,0]	\pm 4,91	[8,6]	
Lezyon alanı, mm²	12,26	10,8	9,80	9,1	15,49	16,7	$\chi^2=11,03$ p=0,004 [1,2-3]
	\pm 4,72	[6,6]	\pm 3,01	[5,5]	\pm 3,73	[6,4]	
Total alan, mm²	100,21	106,8	101,85	100,2	101,44	93,6	F=0,012 p=0,988
	\pm 40,24	[50,9]	\pm 17,60	[30,6]	\pm 38,14	[54,6]	
RF süresi, sn	345,5	309,5	282,64	280,5	406,60	426,0	F=3,343 p=0,043 [2-3]
	\pm 134,08	[214,5]	\pm 122,58	[183,8]	\pm 124,82	[128,0]	

Kısaltmalar: RF: radyofrekans ablasyon

*p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Tablo 4. 20. İşlem Çıktısına Göre Ablasyon Sonlanım Ölçümlerin Karşılaştırılması

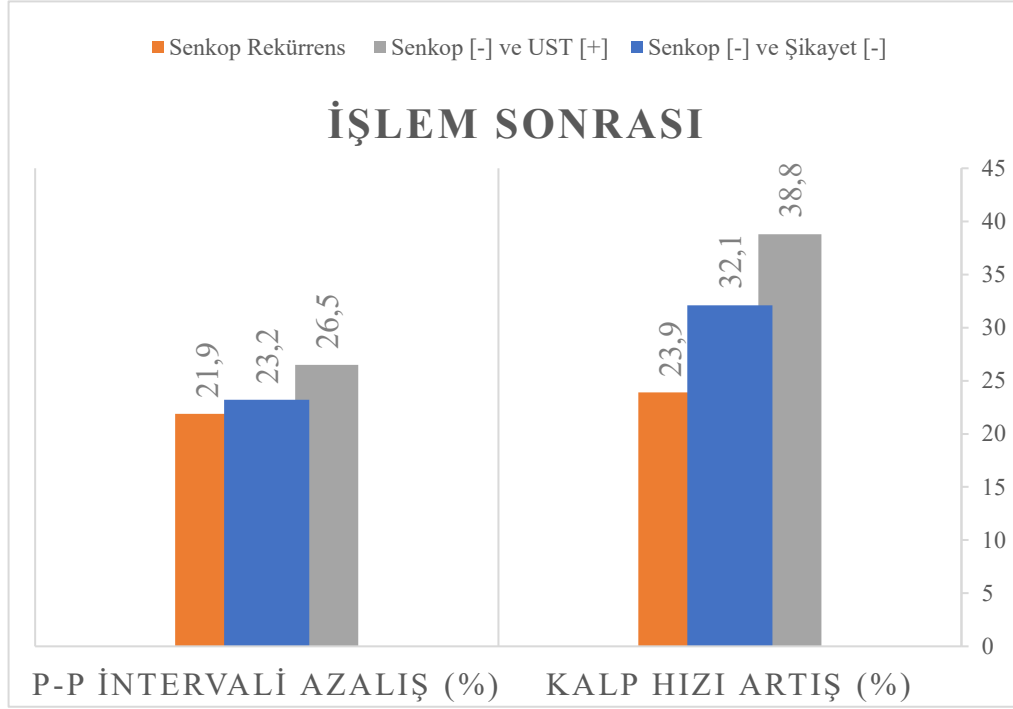
İşlem çıktısı	Senkop ve Şikayet[-] (n=28) ⁽¹⁾		Senkop Tekrarlayan (n=14) ⁽²⁾		Senkop [-] çarpıntı [+] (n=15) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	\bar{X} ±S.S.	Medyan [IQR]	\bar{X} ±S.S.	Medyan [IQR]	\bar{X} ±S.S.	Medyan [IQR]	
P-P intervali azalış (%)	23,21 ±7,36	25,9 [11,9]	21,91 ±5,70	19,2 [4,4]	26,53 ±9,93	27,0 [15,7]	F=4,086 p=0,022 [2-1,3]
Kalp Hızı artış (%)	35,13 ±13,33	34,6 [20,7]	23,95 ±8,99	23,9 [6,1]	38,85 ±20,99	36,7 [29,5]	F=3,971 p=0,025 [2-1,3]

**p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir*

Tablo 4. 21. İşlem Çıktısına Göre Yüzdesel Değişimlerinin Karşılaştırılması

İşlem çıktısı	Senkop ve şikayet [-] (n=28) ⁽¹⁾		Senkop Tekrarlayan (n=14) ⁽²⁾		Senkop [-] çarpıntı [+] (n=15) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
P-P intervali (fark), msn	-213,14 ±81,82	-216,0 [149,8]	-160,36 ±64,84	-162,0 [56,8]	-228,73 ±122,22	-212,0 [131,0]	$\chi^2=4,060$ p=0,131
Kalp Hızı (fark), bpm	25,32 ±8,79	26,0 [11,8]	17,14 ±5,20	18,5 [5,3]	27,26 ±11,04	28,0 [18,0]	F=5,638 p=0,006 [2-1,3]

**p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir*



Şekil 4. 4. Üç Grupta P-P İntervali Azalışı ve Kalp Hızı Artışı

4.6. Vagal Denervasyonun EGM parametreleri Üzerindeki Etkisinin Belirlenmesi

Hastaların işlem öncesi ve sonrası intrakardiyak EGM parametreleri incelenmiştir. İşlem öncesi ve sonrası QT ve Qtc intervalleri, QRS süreleri ile Qtp, Tpe ölçümleri ve Tpe/Qtc oranları Tablo 4.22’de belirtilmiştir.

Tablo 4. 22. EGM Parametrelerinin İşlem Öncesi ve Sonrası Değerleri

Değişken (N=57)	Ortalama(±Std.)	Medyan
QT intervali, İşlem Öncesi, msn	360,84(±27,02)	359,0(300,0-446,0)
QT İntervali, İşlem Sonrası, msn	306,45(±27,17)	304,0 (258,0-371,0)
QTc İntervali, İşlem Öncesi, msn	399,33(±28,42)	396,0(313,0-454,0)
QTc İntervali, İşlem Sonrası, msn	389,88(±29,37)	385,0(345,0-483,0)
QRS Süresi, İşlem Öncesi, msn	75,18(±11,37)	73,0(63,0-119,0)
QRS Süresi, İşlem Sonrası, msn	74,28(±11,29)	71,0(60,0-118,0)
Q-Tp Süresi, İşlem Öncesi, msn	267,92(±28,93)	267,5(209,0-324,0)
Q-Tp Süresi, İşlem Sonrası, msn	268,41(±31,31)	266,0(203,0-351,0)
Tp-e Süresi, İşlem Öncesi, msn	92,55(±29,21)	90,0(35,0-179,0)
Tp-e Süresi, İşlem Sonrası, msn	72,05(±11,22)	71,0(54,0-104,0)
Tp-e/QTc Oranı, İşlem Öncesi, msn	0,23(±0,08)	0,22(0,09-0,46)
Tp-e/QTc Oranı, İşlem Sonrası, msn	0,69(±0,09)	0,68(0,52-0,99)

İşlem sonrasında ölçülen QT intervalı, QTc intervalı ve Tp-e değerlerinin işlem öncesi ölçüme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İşlem sonrasındaki ve Tpe/QTc oranı değerinin, işlem öncesi ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4. 23. İşlem Öncesi ve Sonrası EGM Değişikliklerinin Değerlendirilmesi

Değişken	İşlem Öncesi		İşlem Sonrası		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
QT intervalı, msn	360,84±27,02	359,0 [34,0]	306,45±27,17	304,0 [33,5]	Z=-6,431 p<0,001
QTc intervalı, msn	399,33±28,42	396,0 [33,0]	389,88±29,37	385,0 [33,5]	Z=-3,334 p<0,001
QRS süresi, msn	75,18±11,37	73,0 [9,3]	74,28±11,29	71,0 [8,5]	Z=-1,774 p=0,076
Q-Tp süresi, msn	267,92±28,93	267,5 [42,3]	268,41±31,31	266,0 [41,5]	t=0,284 p=0,778
Tp-e süresi,msn	92,55±29,21	90,0 [31,3]	72,05±11,22	71,0 [15,0]	t=3,993 p<0,001
Tpe/QTc oranı	0,23±0,08	0,22 [0,07]	0,69±0,09	0,68 [0,10]	Z=-5,373 p<0,001

* $p<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Senkop rekürrensi olan ve olmayan iki hasta grubu arasında işlem öncesi ve sonrası ölçümlerde QT intervalı, QTc intervalı, QRS süresi, Q-Tp süresi, Tp-e süresi fark ve Tpe/QTc oranı arasındaki fark açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Senkop tekrarlama grupları belirtilen özellik açısından benzerdir (Tablo 4.24).

Tablo 4. 24. Rekürrens Durumuna göre EGM Parametrelerinin Farklarının İncelenmesi

Senkop	Tekrarlayan (n=14)	Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz*
		$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan	
Değişken		[IQR]	[IQR]	Olasılık
QT intervali, (fark)	-45,00±30,56	-49,0 [33,3]	-57,44±25,26 -58,0 [34,0]	t=1,519 p=0,134
QTc intervali (fark)	-10,14±33,41	-18,0 [29,8]	-9,23±24,31 -9,0 [19,0]	Z=-1,030 p=0,303
QRS süresi (fark)	0,50±2,39	1,0 [3,8]	-1,33±3,56 -2,0 [6,0]	t=1,371 p=0,179
Q-Tp süresi (fark)	-1,25±2,60	-1,5 [2,5]	-0,13±8,93 -2,0 [3,3]	Z=-0,361 p=0,718
Tp-e süresi (fark)	-20,13±50,86	-22,5 [63,5]	-20,80±25,93 -19,0 [33,3]	t=0,052 p=0,958
Tpe/QTc oranı (fark)	0,45±0,18	0,51 [0,3]	0,45±0,12 0,44 [0,15]	t=0,088 p=0,930

* $p < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Senkop rekürrens durumuna göre QT intervali azalış (%), QTc intervali azalış (%), QRS süresi azalış (%), Q-Tp süresi azalış (%), Tp-e süresi azalış (%) ve Tpe/QTc oranı artış (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). Senkop tekrarlama grupları belirtilen özellik açısından benzerdir (Tablo 4.25). Senkop rekürrensi olmayan grupta rekürrens olan gruba göre Tpe/QTc oranı artış (%) değerleri belirgin olarak yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4. 25. Ablasyon Sonlanım Noktalarının Senkop Rekürrens Durumuna Göre Son – İlk Ölçüm Farklarının Karşılaştırılması

Senkop	Tekrarlayan (n=14)		Tekrarlamayan (n=43)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Değişken					
Kalp Hızı takip artışı (%)	27,19±11,61	25,9 [12,3]	36,73±19,29	36,5 [22,6]	Z=-1,835 p=0,066
QT intervali azalış (%)	11,98±7,86	13,8 [8,3]	15,83±6,52	16,3 [8,5]	t=-1,818 p=0,075
QTc intervali azalış (%)	2,15±8,60	4,26 [7,3]	2,16±5,98	2,08 [4,68]	Z=-0,945 p=0,344
QRS süresi azalış (%)	-0,50±3,39	-1,28 [5,8]	1,63±4,92	2,81 [7,0]	t=-1,149 p=0,258
Q-Tp süresi azalış (%)	0,46±0,91	0,53 [1,1]	0,12±3,05	0,71 [1,3]	Z=-0,430 p=0,667
Tp-e süresi azalış (%)	-4,87±84,39	28,7 [78,4]	16,58±27,45	20,6 [29,6]	Z=-0,412 p=0,680
Tpe/QTc oranı artışı (%)	215,51±110,10	194,7 [105,4]	292,32±246,76	255,3 [318,1]	Z=-0,645 p=0,519

*p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Kontrol semptom durumlarına göre QT intervalleri, QTc intervalleri, QRS süreleri, Tp-e süreleri ve Tpe/QTc oranları arasında işlem öncesi ve sonrası fark açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Üç grubun işlem öncesi ve sonrası Q-Tp süresi arasındaki fark değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=7,659$; $p=0,022$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; senkop rekürrensi olmayıp çarpıntı olanların işlem öncesi ve sonrası Q-Tp fark değerlerinin senkop ve şikayeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.26).

Tablo 4. 26. Semptom Durumuna Göre EGM Parametrelerinin Farklarının İncelenmesi

İşlem çıktısı	Senkop ve Şikayet [-] (n=28) ⁽¹⁾		Senkop Tekrarlayan (n=14) ⁽²⁾		Senkop [-] çarpıntı [+] (n=15) ⁽³⁾		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
QT intervali (fark), msn	-56,14±25,64	-57,0 [35,5]	-45,00±30,56	-49,0 [33,3]	-59,87±25,34	-58,0 [30,0]	F=1,231 p=0,300
QTc intervali, (fark) msn	-8,46±24,29	-8,5 [19,5]	-10,14±33,41	-18,0 [29,8]	-10,67±25,13	-9,0 [14,0]	$\chi^2=1,061$ p=0,588
QRS süresi (fark), msn	-1,36±3,56	-2,0 [5,3]	0,50±2,39	1,0 [3,8]	-1,25±3,77	-2,0 [5,8]	F=0,917 p=0,409
Q-Tp süresi (fark)	-2,73±3,29	-2,0 [3,0]	-1,25±2,60	-1,5 [2,5]	7,00±14,78	1,0 [16,5]	$\chi^2=7,659$ p=0,022 [1-3]
Tp-e süresi (fark), msn	-23,31±24,75	-25,0 [40,8]	-20,13±50,86	-22,5 [63,5]	-13,88±29,57	-10,5 [13,5]	F=0,248 p=0,782
Tpe/QTc oranı (fark)	0,45±0,18	0,51 [0,3]	0,43±0,12	0,42 [0,2]	0,50±0,12	0,46 [0,1]	F=0,695 p=0,506

* $p<0,05$ istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

Kontrol semptom durumuna göre işlem sonrasındaki kalp hızı artış (%), QT intervali azalış (%), QTc intervali azalış (%), QRS süresi azalış (%), Tp-e süresi azalış (%), ve Tpe/QTc oranı artış (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Üç grup belirtilen özellik açısından benzerdir.

Kontrol semptom durumuna göre işlem sonrasındaki QT intervali azalış (%), QTc intervali azalış (%), QRS süresi azalış (%), Tp-e süresi azalış (%), ve Tpe/QTc oranı artış (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Üç grup belirtilen özellik açısından benzerdir.

Üç grup arasında işlem sonrasında Q-Tp azalış (%) ve Tpe/QTc oranları arasındaki artış (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar yapılmıştır (Tablo 4.27). Senkop rekürrensi olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasında Q-Tp azalış (%) değerlerinin senkop rekürrensi ve şikayeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=7,690$; $p=0,021$). Senkop rekürrensi olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasında Tpe/QTc oranları arasındaki artış (%) değerlerinin senkop ve şikayeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=7,690$; $p=0,021$).

Tablo 4. 27. Semptom Durumuna Göre EGM Parametrelerinin % Farklarının İncelenmesi

İşlem çıktısı Değişken	Senkop ve şikayet[-] (n=28) ⁽¹⁾		Senkop tekrarlayan (n=14) ⁽²⁾		Senkop [-] çarpıntı [+] (n=15) ⁽³⁾		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	\bar{X}	Medya	\bar{X}	Medya	\bar{X}	Medya	
	\pm S. S.	n	\pm S. S.	n	\pm S. S.	n	
		[IQR]		[IQR]		[IQR]	
Kalp Hız artış (%)	34,13 \pm 15,50	35,1 [22,5]	27,19 \pm 11,61	25,9 [12,3]	41,58 \pm 23,38	42,9 [23,4]	$\chi^2=3,737$ p=0,154
QT intervali azalış (%)	15,3 5 \pm 6,61	16,3 [8,6]	11,98 \pm 7,86	13,8 [8,3]	16,71 \pm 6,49	16,3 [9,3]	F=1,821 p=0,172
QTc intervali azalış (%)	1,98 \pm 6,12	2,10 [4,8]	2,15 \pm 8,60	4,26 [7,3]	2,49 \pm 5,90	2,07 [3,6]	$\chi^2=0,894$ p=0,639
QRS süresi azalış (%)	1,56 \pm 4,99	2,73 [7,0]	-0,50 \pm 3,39	-1,28 [5,8]	1,81 \pm 5,04	2,89 [6,7]	F=0,650 p=0,528
Q-Tp süresi azalış (%)	1,04 \pm 1,21	0,86 [0,9]	0,46 \pm 0,91	0,53 [1,1]	-2,41 \pm 4,93	-0,38 [6,3]	$\chi^2=7,690$ p=0,021 [1-3]
Tp-e azalış (%)	19,08 \pm 26,09	24,9 [31,2]	-4,87 \pm 84,39	28,7 [78,4]	9,71 \pm 31,71	11,7 [14,5]	$\chi^2=1,134$ p=0,567
Tpe/QTc artış (%)	224,08 \pm 84,87	202,8 [127,9]	212,40 \pm 119,58	192,7 [137,5]	292,32 \pm 246,76	255,3 [318,1]	$\chi^2=0,903$ p=0,637

*p<0,05 istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir

5. TARTIŞMA

KNM tedavisi 2000’li yıllarının başından itibaren VVS tedavisinde umut vadeden bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Yaşam tarzı önerileri ve medikal tedaviye rağmen rekürren senkop epizodları olan hastalarda kalp pili implantasyonuna alternatif bir tedavi olabileceği vurgulanmaktadır. Pachon ve arkadaşları tarafından KNM tekniği tanımlandıktan sonra işlemin etkinliği ve güvenliği açısından pek çok çalışma yapılmıştır (110).

Çalışmamızda, KNM ile vagal denervasyon sonrası toplam 57 hastanın 43’ünde (%75,4) 1 yıllık takip sırasında senkop rekürrensi gerçekleşmemiştir. 1. kontrolde (0-4.ay) 55 (%96,5), ikinci kontrolde (5-8. Ay) 50 (%87,7) ve üçüncü kontrolde (9-12. Ay) 47 (%82,4) hastada senkop rekürrensi olmadığı saptanmıştır.

Hastaların 2’si (%3,5) ilk kontrolde, 7’si (%12,3) ikinci kontrolde ve 10’u (%17,5) üçüncü kontrolde senkop epizodu bildirmiştir. 1 yıllık kontrolde işlem öncesi senkop sayısı $2,68 \pm 1,58$ iken işlem sonrasında $0,28 \pm 0,56$ olduğu saptanmıştır ($Z = -6,359$, $p < 0,001$). İşlem sırasında hastaların tamamında P-P intervali %20’nin üzerinde artmıştır. 1 yıllık takip sonucu senkop atak sayısı %50’nin üzerinde azalmıştır. Çalışmamız ablasyon ve klinik sonlanım noktalarına ulaşmıştır. Hastaların bazal karakteristik özellikleri, laboratuvar ve ekokardiyografik parametreler ile işlem başarısı arasında istatistiki anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). İşlem ile ilişkili ciddi komplikasyon gözlenmemiştir. Senkop rekürrensi olmayan grupta; lezyon sayısı, ortalama empedans düşüşü, lezyon alanı, RF süresi parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bunun yanında senkop rekürrensi olmayıp takipte çarpıntı gelişen hastaların lezyon sayısı, lezyon alanı, ortalama empedans düşüşü ve RF süresi parametreleri de diğer gruplara kıyasla istatistiki anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. İşlem sırasında yoğun ablasyon işlem başarısını artırmaktadır. Ancak aşırı vagal denervasyon sonucunda hastalarda çarpıntı gelişebilmektedir. Bu sebeple işlemde ablasyon sonlanım noktalarına ulaşmak için standardize sonlanım noktaları belirlenmesi gerekmektedir.

Pachon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yaş ortalaması 48 olan 21 hasta dahil edilmiştir. Tilt testinde kardiyoinhibitör yanıt pozitifliği olan 6 hastada, 9 aylık takip süresince belirgin semptom varlığı görülmemiştir (6). Aksu ve arkadaşlarının yaptığı 65 hastayı içeren çalışmada, akut prosedürel başarı oranı %98 idi. 20 ± 20 aylık bir takip sürecinde %91 hastada senkop rekürrensi saptanmadı (111). Aynı gruba ait bir diğer çalışmada medikal tedavi ile KNM karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın 50'si konservatif şekilde 51'i KNM tekniği ile tedavi edildi. Medyan takip süresi 22 (13-35) ay boyunca, 12 (%11,8) vakada senkop görüldü. Konservatif tedavi grubundaki 8 hastada ve KNM grubundaki 2 hastada senkop rekürrensi saptandı. Regresyon analizlerinde KNM takip sırasında daha düşük senkop tekrarı riski ile ilişkilendirildi (HR 0.23, %95 CI 0.03-0.99, $p = 0.049$) (112). Çalışmamız, hastaların senkop sayısının 1 yıllık takip süresince istatistiki olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir. Bunun yanında senkop rekürrensi gelişen 14 (%24,5) hasta bulunmaktadır. Literatürdeki KNM çalışmalarındaki senkopsuz sağ kalım verileri ile kıyaslandığında bu oran daha fazladır. Ancak senkop rekürrens verilerinin hastaların beyanına bağlı olması objektif değerlendirmeyi kısıtladığından bu oranın gerçek değerinin üzerinde olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında senkop rekürrensi olan grupta da senkop sayısı işlem öncesine göre istatistiki anlamlı düzeyde azalmıştır. İşlem öncesinde gerçekleşen senkop natürü ile kıyaslandığında senkop rekürrensi olan grupta yaralanmalı senkop yaşanmamıştır. İşlem sonrasında senkop sayısı ve ciddiyetindeki azalma, rekürrens olsa dahi hastaların işlem öncesindeki şikayetlerine kıyasla hayat kalitelerinde iyileşme sağlamıştır. Senkop sayısının yanında yaralanma ciddiyetinde azalma olması, rekürrens olan grubun da işlemten fayda sağladığını göstermektedir.

VVS tanılı hastalar çoğunlukla genç yaş hasta grubudur. Dirençli senkop atakları olması halinde hastalara kalp pili implantasyonu önerilse de işlem sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar ve hayat kalitesinin olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Özellikle alternatif bir tedavi varlığında genç yaş grubunda kalp pili implantasyonunun agresif bir tedavi tercihi olabileceği düşünülmektedir (113). Sol (LA) ve sağ atrium (RA) yaklaşımli KNM işlemleri işlem başarısı ve komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, KNM işlemlerinde ciddi prosedürel komplikasyon saptanmamıştır. Sol atrium yaklaşımli KNM işlem komplikasyonlarının atrial

fibrilasyon işlemi ile benzerlik gösterebileceği düşünülmektedir (114, 115). Piotrowski ve arkadaşlarının yaptığı biatrial yaklaşımlı çalışmada, işlem ilişkili ciddi komplikasyon saptanmamıştır (108). Ancak sağ atrium yaklaşımlı KNM’de yeterli vagal denervasyonun sağlanmasının yanında, işlem sırasında transeptal ponksiyon ve yüksek doz antikoagülasyon gerekliliği olmaması sebebiyle sol atrium yaklaşımlı KNM’ye kıyasla komplikasyon riskinin daha düşük olması beklenmektedir (116). Bizim çalışmamızda 1 hastada girişim yerinde hematoma, 1 hastada perikardiyal efüzyon gelişmiş ve medikal tedavi edilmiştir. Hasta içi mortalite görülmemiştir. Takip süresince tüm nedenlere bağlı mortalite gelişmemiştir. KNM ablasyon işlem güvenliği açısından çalışmamızın çıktıları literatür ile örtüşmektedir.

KNM ile VVS ataklarının anlamlı düzeyde azaldığının gösterilmesi üzerine standart ve optimal bir protokol oluşturmak amaçlanmıştır. GP ablasyon yeterliliği açısından hangi sonlanım noktalarının işlem sırasında kullanılabilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacıların tercihinine göre HFS, atrial EGM analizi, fraksiyone EGM haritalama ve empirik anatomik haritalama yöntemleri GP lokalizasyonları belirlenir. Kullanılan teknik ile ilişkili olarak hangi sonlanım noktasının kabul edileceği üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Pachon ve arkadaşları, sağ ve sol atriumda GP bölgeleri ile overlap yapan fraksiyone sinyallerin tamamen eliminasyonunu ablasyon sonlanım noktası olarak kabul etmiştir (6). Bir diğer çalışmada, atriumdaki 300 Hz'nin üzerindeki fraksiyone potansiyellerin eliminasyonu, yüksek frekanslı uyarıya parasempatik yanıtın eliminasyonu, sinüs hızı ve Wenckebach noktasında sürekli bir artış ve fonksiyonel atrioventriküler blokun tamamen ortadan kaldırılması sonlanım noktası olarak yer almıştır (114, 117). Bunun yanında Sun ve arkadaşları, vagal cevabın tamamen eliminasyonun sonlanım olarak belirlemiştir (118).

KNM sırasında sinüs hızının artışı açısından net bir sonlanım değeri bulunmamaktadır. Debyrune ve arkadaşları 2018’de yaptıkları çalışmada, anterior sağ ganglion plexus ablasyonunun sinüs hızı üzerindeki artış etkisini araştırmıştır (119). Kardiyoihibitör tip VVS ve sinüs bradikardisi sebebiyle senkop mevcut olan hastalar iki farklı gruba ayrılmıştır. Sağ atrium yaklaşımlı olarak yapılan KNM’de işlem sonrasında ölçülen P-P intervalinin işlem öncesindeki ölçüme göre %70’den daha az

olması veya 5 dakikalık bekleme süresinde P-P intervalinin 600 ms'nin altında olması ablasyonu sonlandırmak için sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir (119). İşlem sonrası ilk 3 ayda 3 kez; 6 aylık takip süresince sadece 8 kez senkop gelişmiştir. Senkop sayılarındaki belirgin azalma her iki hasta grubu için de istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızın ablasyon sonlanım noktalarından ilki P-P intervalinin %20'den fazla azalması olarak belirlenmiştir. Hastalarda işlem sonrası 5 dakika beklendikten sonra P-P intervalinin bazal P-P intervaline kıyasla %20 ve üzerinde azalması halinde yeterli düzeyde ablasyon yapıldığı düşünülerek işlem sonlandırılmıştır. Senkop sayılarının bir yıllık takipte istatistiki anlamlı olarak azalması, ablasyon sonlandırma ve vagal devernasyon yeterliliği açısından P-P intervalinin bir sonlanım noktası olarak alınabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda P-P intervalindeki artış yüzdesinin yanında, işlem sonrasında atropin test yanıtı olmaması, yeterli vagal denervasyon açısından sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

Ablasyon sonlanım noktası olarak P-P intervalinde %20 azalma ve atropin testine negatif yanıt tüm grupta sağlanmıştır. Ancak P-P intervalindeki azalma takip edilirken hangi noktada ablasyonu sonlandırmanın senkop rekürrensini azaltacağı bilinmemektedir. Bunun yanında parasempatik sistemin kalp hızı üzerindeki etkileri uzun süredir bilinmektedir (120) ve birçok çalışmada aşırı vagolizis sonucunda uygunsuz sinüs taşikardisi gelişebildiği gösterilmiştir (8, 112). Bu sebeple hastalar üç gruba ayrılarak vagal denervasyon düzeyi açısından değerlendirilmiştir.

Rekürrens olan, rekürrens olmayan ve rekürrens olmayan ancak çarpıntı gelişen 3 gruba bakıldığında; rekürrens ve şikayeti olmayanlar ile rekürrens olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasında kalp hızı (%) değerlerinin senkop rekürrensi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında senkop ve şikayeti olmayanlar ile senkop olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasındaki P-P intervali azalış (%) değerleri, senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. P-P intervali azalış % değerleri, senkop rekürrens olanlarda %21,9, rekürrens olmayan ve şikayeti olmayanlarda %23,2, rekürrens olmayan ancak çarpıntı gelişenlerde %26,5'dir. Kalp hızı artış % değişimi senkop rekürrens olanlarda %23,9, rekürrens olmayan ve şikayeti olmayanlarda %32,1, rekürrens olmayan ancak çarpıntı gelişenlerde %38,8'dir.

Çalışmamızda işlem sonrasında birinci kontrol sırasında 14 (%25,4) hastada, ikinci kontrolde 6 (%10,5) hastada uygunsuz sinus taşikardisi varlığı tespit edilmiştir. Hastalar şikayetlerinin devamlılığı açısından takip edilmiştir. 2 hastaya metoprolol ve 2 hastaya ivabradin tedavisi başlanmış. Ancak şikayetleri geriledikten sonra kesilmiştir. Hastalarda sonrasında uygunsuz sinus taşikardisinin sadece 1 hastada devam etmesi üzerine metoprolol tedavisi ile kontrol altına alınmıştır. 3. Kontrolde herhangi bir hastada uygunsuz sinus taşikardisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda literatürde KNM çalışmalarında belirtilen vaka sayısının üzerinde uygunsuz sinus taşikardisi gelişmiştir. Benzer çalışmalarda %3,9 oranında uygunsuz sinus taşikardisi geliştiği saptanmıştır (112, 121, 122). Bu sebeple uygunsuz sinus taşikardisi gelişen alt grupta taşikardi gelişimi açısından ön gördürücü faktörler araştırılmıştır. Prosedürel veriler incelendiğinde lezyon sayısı, lezyon alanı, ortalama empedans düşüşü ve RF süresi çarpıntı gelişen hastalarda gelişmeyen gruba göre daha yüksek saptanmıştır. 1. ve 2. kontrol holter kayıtlarında ortalama kalp hızları diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksektir. Bunun yanında ablasyon sonlanım noktaları olarak değerlendirildiğinde senkop rekürrensi olmayan ancak çarpıntı olan grupta P-P azalış ve kalp hızı artış yüzde değerleri belirgin olarak yüksek saptanmış ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum hasta sayısının alt grup analizlerinde az sayıda olması sebebiyle olabilir. Çalışmamızın çıktıları göz önüne alındığında ablasyon sonlanım noktası olarak P-P intervali artış % değişimi için %23-%26,5 arasında kalınması, kalp hızı artışı % değişimi için %32,2-%38,8 aralığı hedeflenmesi hem senkop rekürrensi olmaması ve hem çarpıntı gelişmemesi için güvenli bir zon olabilir. Ancak net bir sonlanım noktası için daha fazla hasta sayısı olan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Thurber ve arkadaşlarının vaka takdiminde, 20 yaşında kardiyoinhibitör VVS öyküsü olan genç hastanda işlem sonrası 7. ayda VVS senkop rekürrensi saptanması üzerine hastanın ILR kayıtları incelenmiştir (123). KNM sonrasında akut dönemde sağlanan parasempatik denervasyonun kalp hızı ve kalp hızı variabilitesi üzerindeki etkilerinin azaldığı gösterilmiştir. Hastanın senkop ataklarının tekrarlaması parasempatik reinervasyon olarak kabul edilmiştir. Bu vakada, bizim çalışmamızda olduğu gibi, işlem sonrasında atropin testi yapılmış negatif yanıt alınmıştır. Bunun

yanında işlem sonrasında yeterli kalp hızı artışının elde edildiği belirtilmektedir. Ablasyon açısından pozitif sonuçlara erişilmiş olmasına rağmen takiplerde senkop tekrarlamıştır. Atropin testi ve işlem sonrasındaki kalp hızı hedefine ulaşılması önemli bir prosedürel end point olarak kabul edilir (104, 112). Ancak bu vakadan yola çıkılarak işlem sonrasındaki senkop rekürrensi açısından sadece prosedürel başarımın değerlendirilmesinin ön gördürücü olmadığı sonucuna varılabilir. Sempatik sinir fiberlerinin rejenerasyonunun herhangi bir hasar gelişmesinden aylar sonra rejenere olabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte KNM işlemi ile sinir aksonlarına değil doğrudan parasempatik postsinaptik bodylere ablasyon yapılsa dahi işlem sonrası takiplerde kalpte parasempatik reinnervasyon gelişebileceği gösterilmiştir. KNM işleminin ardından akut dönem sonrasında gelişen rekürrenslerde nöronal reinnervasyonun etkili olduğu düşünülmektedir (124). Rekürrens oranının akut dönem sonrasındaki birinci kontrolde en az üçüncü kontrolde en fazla olması, reinnervasyon hipotezini doğrular niteliktedir. Bunun yanında nöronal reinnervasyon bireyden bireye farklılık gösterebileceği bilinmektedir ve bu durum bireylerin farklı zamanlarda rekürrens geliştirmesi ile ilişkilendirilebilir (124-126).

Hastaların senkop şikayetinin azalması ya da ortadan kaldırılması için tama yakın bir denervasyona gerek olmadığı ve vagal hiperreaktivitesinin normal sınırlara azaltılmasının yeterli olduğu düşünülmektedir (125). Bu sebeple yeterli vagal denervasyon işlemin primer sonuç noktası olmalıdır. İşlem sırasında erken senkop rekürrensi yahut çarpıntı şikayeti gelişmemesi için aşırı yahut yetersiz vagal denervasyondan kaçınmak amacıyla işlem sonrasında denervasyon yeterliliği mutlaka test edilmelidir.

KNM işleminin ablasyon sırasındaki etkinliğini değerlendirmenin temel zorluğu vagal denervasyonun test edilmesi için standardize edilmiş yöntemlere ihtiyaç olmasıdır. Vagal denervasyonun objektif olarak değerlendirilebileceği ekstrakardiyak vagal stimülasyon (ECVS) yöntemi bazı kliniklerde rutin olarak kullanılmaktadır (127). RF ablasyon kateteri kullanılarak internal sağ jugular vane yerleştirilerek, nörostimülatör yardımı ile vagal stimülasyon yapılmıştır. Hastaların işlem öncesi vagal stimülasyona verdiği AVB yahut asistol cevaplarının vagal denervasyon sonrasında görülmediği saptanmıştır. Aynı hastaların adenozin test yanıtının da negatif olduğu

gösterilmiştir. ECSV akut işlem başarısının ölçülmesi açısından somut bir sonlanım noktası sağlayabilmesine rağmen, invaziv işlem olması ve abartılı yahut uzamış yanıt gelişebilme riski açısından ele alınmalıdır. ECVS ile atropin testi yahut kalp hızı artışını vagal denervasyonun düzeyini belirleme açısından yeterliliği üzerine randomize bir çalışma yapılmamıştır. ECSV invaziv bir metod olması sebebiyle işlem süresi ve komplikasyonu açısından soru işareti taşımaktadır. Bu sebeple atropin ve kalp hızı artışının sonlanım noktası olarak değerlendirme dışı bırakmadan önce bu teknikler standardize edilmeye çalışılmalıdır.

Atropin testi işlemden 1-2 gün öncesinde yapılarak KNM sonrası kalp hızı artışının her hastada bireysel bir işlem öncesi kalp hızına göre değerlendirilmektedir (108, 112). Ancak etkinliğin net olarak değerlendirilebilmesi için hastaların intrinsik hızlarının bilinmesi önem taşır. İşlem öncesinde atropin ve propranolol verilerek denerve halde kalbin intrinsik sinüs hızının saptanabilir. Böylelikle hastanın atropin testi sonrasında kalp hızı artışı üzerinde daha objektif veriler elde edilebilir. Ancak işlem öncesi testlerin yatış süresini uzatması ayrıca düşünülmelidir.

Çalışmamızda vagal yanıtın değerlendirilmesi amacıyla işlem sonrasında atropin testi yapılmıştır. Atropin testine yanıtızsızlık yeterli vagal denervasyon olarak kabul edilerek ablasyon sonlandırılmıştır. İşlem öncesi atropin testi rutin olarak yapılmamıştır. İşlem çıktılarımız ve senkopsuz 1 yıllık sağ kalım süremiz literatür ile benzerlik göstermesine karşın vagal denervasyon yeterliliğinin belirlenmesi açısından tüm metodların karşılaştırılacağı bir çalışma yapılması gereklidir. Çalışma sonuçlarına göre işlem sırasında yapılabilecek, etkin, standart ve kolay uygulanabilir bir metod tercih edilmelidir.

Kardiyak fonksiyonların sempatik ve parasempatik sistem üzerinden kalp hızını ve EKG parametrelerini etkilediği çalışmalarca gösterilmiştir. Edinsel uzun QT intervali ventriküler aritmi gelişimi açısından en bilinen parametredir. Bunun yanında Tp-e intervali, Tpe/QTc oranı gibi ventriküler dispersiyon parametrelerinin malign ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümle ilişkilendirilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106, 128). Aksu ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada KNM sonrasında QT intervalinin kısalacağını göstermişlerdir (111). Güncel çalışmalarda bazı

hayvan modellerinde QT intervalinin KNM grubunda uzadığını ve ventriküler artimiye sebep olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (107, 108). Bu durum aslında kardiyak otonomik inervasyonunun karmaşık yapısını daha da vurgulamaktadır. Özellikle biatrial olarak yapılan ablasyonlar ile sadece parasempatik ganglionların değil GPlerdeli sempatik sinir lif aksonlarının da haraplanabileceği düşünülmektedir (129). Vagal denervasyon ile dolaylı olarak artan sempatik sinir sistemi hakimiyetinin EKG parametrelerinde ve özellikle ventriküler dispersiyondaki değişiklikler üzerinden aritmik epizodlara yol açıp açmayacağı ileri değerlendirme gerekmektedir. Bu sebeple hem tüm hasta grubunda hem de alt grup analizlerinde EKG parametreleri ayrıca incelenmiştir.

Tüm grupta işlem sonrasında ölçülen QT intervali, QTc intervali ve Tp-e değerleri, işlem öncesi ölçüme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). İşlem sonrasındaki ve Tpe/QTc oranı değerinin, işlem öncesin ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bu durum vagal denervasyona bağlı olarak kalp hızının artması ile ilişkilendirilmiştir. Vagal denervasyonun etkisi değerlendirilmek üzere hastalar rekürrens grubu, rekürrens olmayıp semptom tariflemeyen ve rekürrens olmayıp çarpıntı saptanan hastalar olarak üç alt grupta incelenmiştir. QT intervalleri, QTc intervalleri, QRS süreleri, Tp-e süreleri) ve Tpe/QTc oranları arasındaki fark değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$) Senkop olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasında Tpe/QTc oranları arasındaki artış (%) değerleri, senkop ve şikayeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durumda vagal denervasyon arttıkça Tpe/Qt c oranı ve % farkında belirgin artış geliştiği saptanmıştır.

Tp-e/QTc oranındaki artışın ventriküler aritmi gelişimi açısından ön gördürücü bir faktör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hastalarımızda 1 yıllık takiplerde ventriküler taşikardi gelişimi saptanmamıştır. Ancak KNM ablasyonun EKG üzerindeki etkileri ve proaritmik etkisi üzerinde daha çok hasta sayısı içeren çalışmalar yapılmalıdır.

KNM işlemi anatomik komşulukları sebebiyle RA, LA ya da biatrial yaklaşımlarla yapılabilmektedir. GP bölgelerinin atrial fibrilasyon çalışmaları ile ortaya çıkarılması sebebiyle, vagal AF düşünülen hastalarda LA yaklaşımı ile vagal denervasyon çalışılmıştır. Ancak GPler düşünüldüğünde SPSGP'nin sinüs nodu, IPSGP'nin AV nod üzerinde vagolitik etkisi vardır (69) SPSGP ablasyonu için SVC-RA bileşkesi, IPSGP ablasyonu için CS ostiumu, RA-IVC bileşkesi ve posteroinferior LA bölgesine ablasyon yapılmalıdır. RA yaklaşımli KNM işlemlerinde senkopsuz sağ kalım LA ve biatrial yaklaşımlara kıyasla daha düşüktür (103). Ancak Debyrne ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışma sonrasında VVS tanılı hastalarda RA yaklaşımı ve ARGP ablasyonu ile KNM tekniğinin senkopsuz sağkalım üzerinde yaygın ablasyon ile benzer olduğu gösterilmiştir (119). AV nod üzerinde vagal denervasyonun tam olarak sağlanabilmesi için daha geniş abir ablasyon gerekebilir ancak sinüs nod vagolizisi ve VVS senkop için RA yaklaşımı ile sınırlandırılmış KNM prosedürü yeterlidir. Bunun yanında işlem tekniği kolaylığı, komplikasyonun az olması ve işlem süresinin kısa olması RA yaklaşımli ablasyonun avantajıdır. LA ve biatrial yaklaşımli işlemlerin daha invaziv olması, komplikasyon riskinin daha yüksek olması, işlem süresinin uzunluğu ve işlem sonrasında antikoagülasyon gerektirir. Sonuç olarak sinüs nod vagal denervasyonu için RA yaklaşımli KNM işlemi etkin ve güvenilir bir yöntemdir tercih edilebilir.

Tüm bulgular değerlendirildiğinde, çalışmamız RA yaklaşımli olarak yapılan ve sadece kardiyoinhibitör tip tilt testi yanıtı olan hastaların dahil edildiği en kapsamlı çalışmalardan biridir. KNM RA yaklaşımli olarak işlem süresinin daha kısa olması ve uzun süreli antikoagülasyon gerektirmemesi sebebiyle önemlidir. Çalışmamızın senkopsuz sağ kalım süresi ve rekürrens oranı literatürdeki diğer KNM çalışmaları ile benzerdir. 1 yıllık takiplerde senkop sayısını belirgin olarak azalttığını göstermiştir. Ancak KNM başarısı ve rekürrensi etkileyen parametrelerin rolünü anlamak ve klinik yaklaşımda rutin olarak kullanmak için büyük ölçekli, prospektif, randomize çalışmalar ve uzun vadeli sonuç verileri, gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Tüm grupta işlem sonrasındaki P-P intervali, QT intervali, QTc intervali ve Tp-e değerleri, işlem öncesi ölçüme göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, kalp hızı değerlerinin ise istatistiki anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$)

2. İşlem sonrasında 1 yıllık kontrolde hastaların senkop sayıları incelendiğinde belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. İşlem öncesi senkop sayısı $2,68\pm 1,58$ iken işlem sonrasında $0,28\pm 0,56$ olduğu saptanmıştır ($Z=-6,359$, $p<0,001$). Klinik sonlanım noktasına ulaşılmıştır.

3. İşlem sonrası senkop şikayeti olmayan hasta sayısı ilk kontrolde 55 (%96,5), ikinci kontrolde 50 (%87,7) ve üçüncü kontrolde 47 (%82,4) olduğu saptanmıştır.

4. Senkop tekrarlamaya göre alt grup analizi yapıldığında senkop tekrarlamayanların lezyon sayısı, empedans düşüşü, lezyon alanı, RF süresi (sn), anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

5. Rekürrens ile ilişkili faktörler incelendiğinde, lezyon sayısının, empedans düşüşünün, işlem öncesi ve sonrası P-P intervalleri ve kalp hızları arasındaki fark değerlerinin senkop rekürrens riskini etkileyen önemli parametreler olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

6. Rekürrens ilişkili faktörler açısından senkop rekürrensi olan ve olmayan iki hasta grubu kıyaslandığında, senkop rekürrensi olan grupta işlem sonrası P-P azalış yüzde değerleri, senkop tekrarlamayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($t=-2,828$; $p=0,007$). Senkop tekrarlamayanların işlem sonrası kalp hızı ölçümleri arasındaki artış yüzde değerleri, senkop rekürrensi olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($Z=2,484$; $p=0,013$).

7. Kontrollerdeki semptom varlığına göre yapılan alt grup analizlerinde, senkop rekürrensi olmayıp çarpıntı şikayeti olan grubun lezyon sayısı ($F=7,125$; $p=0,002$), empedans düşüşü ($F=4,184$; $p=0,020$), lezyon alanı ($\chi^2=11,028$; $p=0,004$), RF süresi

($F=3,343$; $p=0,043$) değişkenlerinin istatistiki anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

8.Kontrollerdeki semptom varlığına göre yapılan alt grup analizlerinde, senkop ve şikayeti olmayanlar ve senkop olmayıp çarpıntı olanların 1. Kontrol (0-4. Ay) holterlerinde ortalama kalp hızı değerleri, senkop tekrarlayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($F=13,501$; $p<0,001$).

9.Kontrollerdeki semptom varlığına göre yapılan alt grup analizlerinde, işlem sonrasındaki kalp hızı artış, QT intervali azalış, QTc intervali azalış, QRS süresi azalış, Tp-e süresi azalış, ve Tpe/QTc oranı artış yüzde değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Üç grup belirtilen özellik açısından benzerdir.

10.Kontrollerdeki semptom varlığına göre yapılan alt grup analizlerinde, üç grup arasında işlem sonrasında Tpe/QTc oranları arasındaki artış yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Senkop olmayıp çarpıntı olanların işlem sonrasında sonrasında Tpe/QTc oranları arasındaki artış yüzde değerleri, senkop ve şikayeti olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir. ($\chi^2=0,903$, $p=0,637$).

7. KISITLILIKLAR

1. KNM sonrasında senkop rekürrensi ve vagal denervasyon çıktıları üzerine daha uzun takip süresi gerekmektedir.

2. KNM ablasyon işlemi sonlanm noktaları açısından P-P intervali ve kalp hızı % değişkenliği kesin bir ablasyon sonlanım noktası belirleyebilmek için daha çok hasta sayısı içeren alt grup analizleri yapılmalıdır.

3. Vagal denervasyonun yeterliliğinin test edilmesi amacıyla ECSV merkezimizde uygulanan bir teknik değildir. Atropin testi yanıtı ve sonlanım noktalarının belirlenmesi açısından standardize protokoller tanımlanmalı ve somut bir yanıt sağlayan ECSV ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmalıdır.

4. Vagal denervasyonun EKG parametreleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların sadece işlem sonrasındaki EGM kayıtları değil, kontroller sırasındaki yüzeyel EKG kayıtları da karşılaştırılmalıdır. Ancak hastaların EKG'lerinin tamamına hasta dosyaları aracılığı ile erişilemediği için bu analiz çalışmaya dahil edilememiştir.

KAYNAKÇA

1. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102(23):2898-906.
2. van Wijnen VK, Harms MP, Go-Schon IK, Westerhof BE, Krediet CT, Stewart J, Wieling W. Initial orthostatic hypotension in teenagers and young adults. *Clin Auton Res*. 2016;26(6):441-9.
3. Sutton R, Petersen ME. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6(7):569-76.
4. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2011;161(1-2):46-8.
5. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-948.
6. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1):1-13.
7. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):61-8.
8. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation-A Prospective Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(1):85-95.
9. Soteriades ES EJ, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N. Engl J Med*. 2002.
10. Task Force for the D, Management of S, European Society of C, European Heart Rhythm A, Heart Failure A, Heart Rhythm S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71.
11. Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(4):357-63.
12. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol*. 2003;91(8):1006-8, A8.
13. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(11):1172-6.
14. Duncan GW, Tan MP, Newton JL, Reeve P, Parry SW. Vasovagal syncope in the older person: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing*. 2010;39(4):465-70.
15. Chen L, Chen MH, Larson MG, Evans J, Benjamin EJ, Levy D. Risk factors for syncope in a community-based sample (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2000;85(10):1189-93.
16. Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1039-45.
17. Sun BC, Emond JA, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 2005;95(5):668-71.

18. Ward MM, Javitz HS, Smith WM, Bakst A. Direct medical cost of chronic obstructive pulmonary disease in the U.S.A. *Respir Med.* 2000;94(11):1123-9.
19. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain.* 2009;132(Pt 10):2630-42.
20. Fu Q, Levine BD. Pathophysiology of neurally mediated syncope: Role of cardiac output and total peripheral resistance. *Auton Neurosci.* 2014;184:24-6.
21. Madsen P, Pott F, Olsen SB, Nielsen HB, Burcev I, Secher NH. Near-infrared spectrophotometry determined brain oxygenation during fainting. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(4):501-7.
22. Schwartz CE, Lambert E, Medow MS, Stewart JM. Disruption of phase synchronization between blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in postural vasovagal syncope. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2013;305(8):H1238-H45.
23. Kozłowski D, Byrdziak P, Krupa W, Gawrysiak M, Piwko G, Kubica J, Swiatecka G. Left ventricle systolic volume in vasovagal syncope patients. *Folia Morphol (Warsz).* 2003;62(3):175-8.
24. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm.* 2018;15(6):921-9.
25. Folino AF. Cerebral autoregulation in neurally mediated syncope: victim or executioner? *Heart.* 2006;92(6):724-6.
26. Chern CM, Kuo TB, Sheng WY, Wong WJ, Luk YO, Hsu LC, Hu HH. Spectral analysis of arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity during supine rest and orthostasis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19(10):1136-41.
27. Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard KF. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke.* 1991;22(9):1148-54.
28. Franco Folino A. Cerebral autoregulation and syncope. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(1):49-80.
29. Stewart JM. Transient orthostatic hypotension is common in adolescents. *The Journal of pediatrics.* 2002;140(4):418-24.
30. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25.
31. Sancho J, Re R, Burton J, Barger AC, Haber E. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. *Circulation.* 1976;53(3):400-5.
32. Kharraziha I, Torabi P, Johansson M, Sutton R, Fedorowski A, Hamrefors V. The Influence of Age on Cerebral Tissue Oxygenation in Vasovagal Syncope and Orthostatic Hypotension. *J Clin Med.* 2022;11(15).
33. Momodu, II, Okafor CN. Orthostatic Syncope. *StatPearls. Treasure Island (FL)2024.*
34. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond).* 2007;112(3):157-65.
35. Fleg JL. Alterations in cardiovascular structure and function with advancing age. *Am J Cardiol.* 1986;57(5):33C-44C.
36. Sardu C, Paolisso P, Santamaria M, Sacra C, Pieretti G, Rizzo MR, et al. Cardiac syncope recurrence in type 2 diabetes mellitus patients vs. normoglycemics patients: The CARVAS study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:152-62.

37. McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. *Age Ageing*. 1993;22(1):53-8.
38. Kapoor WN. Evaluation and management of the patient with syncope. *JAMA*. 1992;268(18):2553-60.
39. Testa G, Ceccofiglio A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Bo M, et al. Hypotensive Drugs and Syncope Due to Orthostatic Hypotension in Older Adults with Dementia (Syncope and Dementia Study). *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(8):1532-7.
40. Kanjwal K, Masudi S, Grubb BP. Syncope in Children and Adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*. 2015;26(3):692-711.
41. Zhao S, Tran VH. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
42. Hulsey B. Recognizing postural orthostatic tachycardia syndrome in primary care. *JAAPA*. 2023;36(12):14-9.
43. Kragholm KH, Lindgren FL, Zaremba T, Freeman P, Andersen NH, Riahi S, et al. Mortality and ventricular arrhythmia after acute myocarditis: a nationwide registry-based follow-up study. *Open Heart*. 2021;8(2).
44. Khositseth A, Wattanasirichaigoon D, Ruangchanasetr S. Prevalence of significant QTc prolongation and long QT syndrome in adolescents with syncope. *Int J Cardiol*. 2009;131(3):405-7.
45. Vukmirovic M, Vukmirovic IT, Angelkov L, Vukmirovic F. Emotional stress as a cause of syncope and torsade de pointes in patients with long QT syndrome. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(2):192-5.
46. Abdrakhmanov AS. [Wolf-Parkinson-White syndrome: stratification of syncope risk factors]. *Ter Arkh*. 2009;81(1):72-5.
47. Papademetriou V. Diuretics, hypokalemia, and cardiac arrhythmia: a 20-year controversy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(2):86-92.
48. Mitro P, Simurda M, Lazurova Z, Jakubova M. Etiology of syncope in patients with preexisting atrioventricular conduction disorders. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(11):1268-72.
49. Noguchi M, Kawasaki T. Physical examination in a case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(3):ytad124.
50. Kato T, Umeda E, Suzui N, Fujii R, Ogura H, Sakai O, et al. Rapid expansion of a left atrial myxoma caused by acute multiple internal hemorrhages: a case report and literature review. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19(1):13.
51. Kural S, Beaufile P. [Treatment of cardiogenic shock in acute myocardial infarction and postoperative low cardiac output]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1983;113(33):1123-8.
52. Kearney MT, Cotton JM, Richardson PJ, Shah AM. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J*. 2001;77(903):4-10.
53. Earle W, Misra S, Wester A, Herzig M, Abdallah G, Ross CB, et al. Cause of death in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2023;28(6):586-8.
54. Daffertshofer M, Hennerici M. [Syncope in neurologic diseases]. *Herz*. 1993;18(3):187-201.
55. Sowden N, Booth C, Kaye G. Syncope, Epilepsy and Ictal Asystole: A Case Series and Narrative Review. *Heart Lung Circ*. 2022;31(1):25-31.
56. Lawson J, Johnson I, Bamiou DE, Newton JL. Benign paroxysmal positional vertigo: clinical characteristics of dizzy patients referred to a Falls and Syncope Unit. *QJM*. 2005;98(5):357-64.

57. Schellong SM. [Vertigo and syncope: two symptoms, various diagnoses]. *Internist (Berl)*. 2015;56(1):5.
58. Schellong SM, Gerk U, Machetanz J, Pabst F, Simonis G. [Vertigo and syncope: a clinically oriented introduction to the problem]. *Internist (Berl)*. 2015;56(1):6-11.
59. Alciati A, Shiffer D, Dipaola F, Barbic F, Furlan R. Psychogenic Pseudosyncope: Clinical Features, Diagnosis and Management. *J Atr Fibrillation*. 2020;13(1):2399.
60. Lempert T. Recognizing syncope: pitfalls and surprises. *J R Soc Med*. 1996;89(7):372-5.
61. Salari N, Karimi Z, Hemmati M, Mohammadi A, Shohaimi S, Mohammadi M. Global prevalence of vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *Glob Epidemiol*. 2024;7:100136.
62. Adkisson WO, Benditt DG. Pathophysiology of reflex syncope: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(9):1088-97.
63. Ghariq M, Thijs RD, Bek LM, van Zwet EW, Benditt DG, van Dijk JG. A higher proportion of men than of women fainted in the phase without nitroglycerin in tilt-induced vasovagal syncope. *Clin Auton Res*. 2020;30(5):441-7.
64. Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res*. 2008;18(4):170-8.
65. Maruo Y, Uetake K, Yakuwa S, Uzuki Y, Kinugawa Y. Hemodynamics and cerebral perfusion in vasovagal syncope: A case series. *Pediatr Int*. 2021;63(2):235-7.
66. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol (1985)*. 2003;94(3):833-48.
67. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45-52.
68. Fog M. The Relationship between the Blood Pressure and the Tonic Regulation of the Pial Arteries. *J Neurol Psychiatry*. 1938;1(3):187-97.
69. Garcia A, Marquez MF, Fierro EF, Baez JJ, Rockbrand LP, Gomez-Flores J. Cardioinhibitory syncope: from pathophysiology to treatment-should we think on cardioneuroablation? *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;59(2):441-61.
70. Charytan DM, Soomro QH, Caporotondi A, Guazzotti G, Maestri R, Pinna GD, La Rovere MT. Baroreceptor Sensitivity in Individuals with CKD and Heart Failure. *Kidney360*. 2022;3(12):2027-35.
71. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;1(1):90-102.
72. Aviado DM, Aviado DG. The Bezold-Jarisch Reflex: A Historical Perspective of Cardiopulmonary Reflexes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;940(1):48-58.
73. Töyry JP, Kuikka JT, Länsimies EA. Regional cerebral perfusion in cardiovascular reflex syncope. *European journal of nuclear medicine*. 1997;24:215-8.
74. Alboni P. The different clinical presentations of vasovagal syncope. *Heart*. 2015.
75. Fazelifar AF, Basiri HA, Tolooie A, Haghjoo M, Barakpour H, Emkanjoo Z, et al. Can prodromal symptoms predict recurrence of vasovagal syncope? *Cardiology Journal*. 2008;15(5):446-50.
76. Cheshire WP, Jr., Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clin Auton Res*. 2019;29(2):215-30.
77. Adamec I, Junakovic A, Krbot Skoric M, Habek M. Comparison of pain-provoked versus standard 40-min tilt table test for the conformation of vasovagal syncope. *Neurol Sci*. 2022;43(8):4847-51.

78. Prakash ES, Pavithran P. A novel tilt table testing protocol for investigating patients suspected to have neurally mediated syncope. *Int J Cardiol.* 2007;121(3):315-6.
79. Chrysant SG. The tilt table test is useful for the diagnosis of vasovagal syncope and should not be abolished. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(4):686-9.
80. Fisher JD, Kim SG, Ferrick KJ, Gross JN, Palma EC, Scavin GM. Simplified tilt table test protocol with continuous upright position during medication administration and no hydration. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1P2):451-2.
81. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation.* 2000;102(3):294-9.
82. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Geillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(1 Pt 2):193-6.
83. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiology in review.* 2008;16(1):4-20.
84. Kadri AN, Nusairat L, Kadri S, Alqaid A, Hernandez AV, Kadri NN. Effect of Citalopram for the Treatment of Neurocardiogenic Syncope. *Am J Ther.* 2019;26(3):e339-e43.
85. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(5):1227-30.
86. Sheldon R, Faris P, Tang A, Ayala-Paredes F, Guzman J, Marquez M, et al. Midodrine for the Prevention of Vasovagal Syncope : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1349-56.
87. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, et al. Fludrocortisone for the Prevention of Vasovagal Syncope: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):1-9.
88. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. [2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2022;23(7 Suppl 1):e1-e94.
89. Brignole M. International study on syncope of uncertain aetiology 3 (ISSUE 3): pacemaker therapy for patients with asystolic neurally-mediated syncope: rationale and study design. *Europace.* 2007;9(1):25-30.
90. Arnold AC, Ng J, Lei L, Raj SR. Autonomic Dysfunction in Cardiology: Pathophysiology, Investigation, and Management. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1524-34.
91. Jamali HK, Waqar F, Gerson MC. Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1558-70.
92. Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity. *Organogenesis.* 2013;9(3):176-93.
93. Momose M, Tyndale-Hines L, Bengel FM, Schwaiger M. How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation? *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):539-46.
94. Van Stee E. Autonomic innervation of the heart. *Environmental health perspectives.* 1978;26:151-8.

95. Pachon MJ, Pachon ME, Pachon MJ, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace*. 2004;6(6):590-601.
96. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol*. 2017;8:213.
97. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247(2):289-98.
98. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N. Morphology of the intrinsic cardiac nervous system in the dog: a whole-mount study employing histochemical staining with acetylcholinesterase. *Cells Tissues Organs*. 2002;172(4):297-320.
99. Aksu T, Gupta D, Pauza DH. Anatomy and Physiology of Intrinsic Cardiac Autonomic Nervous System: Da Vinci Anatomy Card #2. *JACC Case Rep*. 2021;3(4):625-9.
100. Primary Writing C, Sandhu RK, Raj SR, Thiruganasambandamoorthy V, Kaul P, Morillo CA, et al. Canadian Cardiovascular Society Clinical Practice Update on the Assessment and Management of Syncope. *Can J Cardiol*. 2020;36(8):1167-77.
101. McLaran CJ, Gersh BJ, Osborn MJ, Wood DL, Sugrue DD, Holmes DR, Jr., Hammill SC. Increased vagal tone as an isolated finding in patients undergoing electrophysiological testing for recurrent syncope: response to long term anticholinergic agents. *Br Heart J*. 1986;55(1):53-7.
102. Wang JJ, Chan WL, Kong CW, Lee WL, Wang SP, Chang MS. Hemodynamic mechanism of vasovagal syncope. *Jpn Heart J*. 1996;37(3):361-71.
103. Vandenberg B, Lei LY, Ballantyne B, Vickers D, Liang Z, Sheldon RS, et al. Cardioneuroablation for vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2022;19(11):1804-12.
104. Debryne P. "Cardio-Neuromodulation" With a Multielectrode Irrigated Catheter: A Potential New Approach for Patients With Cardio-Inhibitory Syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1110-3.
105. Garg J, Shah S, Shah K, Turagam MK, Natale A, Lakkireddy D. Renal sympathetic denervation for the treatment of recurrent ventricular arrhythmias-ELECTRAM investigators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(5):865-74.
106. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(4):441-7.
107. Chung WH, Masuyama K, Challita R, Hayase J, Mori S, Cha S, et al. Ischemia-induced ventricular proarrhythmia and cardiovascular autonomic dysreflexia after cardioneuroablation. *Heart Rhythm*. 2023;20(11):1534-45.
108. Kulakowski P, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Niedzwiedz M, Soszynska M, Piotrowski R. Cardioneuroablation for reflex asystolic syncope: Mid-term safety, efficacy, and patient's acceptance. *Heart Rhythm*. 2023.
109. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, et al. [The tilt test enhanced with oral nitroglycerin in patients with unexplained syncope: the Italian Protocol. The Working Group on Syncope of the Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiolazione--the Arrhythmia Area of the Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri]. *Ital Heart J Suppl*. 2000;1(2):226-31.
110. Pachon MJ. Cardioneuroablation for neurocardiogenic syncope. *Heart Rhythm*. 2019;16(10):1552-3.
111. Aksu T, Guler TE, Bozyel S, Golcuk SE, Yalin K, Lakkireddy D, Gopinathannair R. Medium-term results of cardioneuroablation for clinical bradyarrhythmias and vasovagal

- syncope: effects on QT interval and heart rate. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;60(1):57-68.
112. Aksu T, Padmanabhan D, Shenthathar J, Yalin K, Gautam S, Valappil SP, et al. The benefit of cardioneuroablation to reduce syncope recurrence in vasovagal syncope patients: a case-control study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;63(1):77-86.
113. Joza J, da Rosa LGB, Alturki A, Anglesio V, Sanchez-Somonte P, Poletaev V, et al. Cardioneuroablation as a strategy to prevent pacemaker implantation in young patients with vasovagal syncope. *IJC Heart & Vasculature*. 2024;51:101360.
114. Aksu T, Khan A, Huang H. The future of cardioneuroablation in cardiovascular medicine. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022;20(11):861-70.
115. da Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol*. 2014;5:471.
116. Brignole M, Aksu T, Calo L, Debryne P, Deharo JC, Fanciulli A, et al. Clinical controversy: methodology and indications of cardioneuroablation for reflex syncope. *Europace*. 2023;25(5).
117. Vandenberg B, Morillo CA, Sheldon RS, Chew DS, Aksu T, Raj SR. Clinician needs and perceptions about cardioneuroablation for recurrent vasovagal syncope: An international clinician survey. *Heart Rhythm*. 2021;18(12):2160-6.
118. Sun W, Zheng L, Qiao Y, Shi R, Hou B, Wu L, et al. Catheter Ablation as a Treatment for Vasovagal Syncope: Long-Term Outcome of Endocardial Autonomic Modification of the Left Atrium. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003471.
119. Debryne P, Rossenbacker T, Collienne C, Roosen J, Ector B, Janssens L, et al. Unifocal Right-Sided Ablation Treatment for Neurally Mediated Syncope and Functional Sinus Node Dysfunction Under Computed Tomographic Guidance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(9):e006604.
120. Gray AL, Johnson TA, Ardell JL, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. II. A novel interganglionic intrinsic cardiac circuit mediates neural control of heart rate. *Journal of Applied Physiology*. 2004;96(6):2273-8.
121. Aksu T, Golcuk E, Yalin K, Guler TE, Erden I. Simplified cardioneuroablation in the treatment of reflex syncope, functional AV block, and sinus node dysfunction. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016;39(1):42-53.
122. Choi NH, Hong J, Moak JP. Cardioneuroablation for pediatric patients with functional sinus node dysfunction and paroxysmal atrioventricular block. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2023.
123. Thurber CJ, Sneider DR, Sauer WH, Kapur S. Recurrent vasovagal syncope following successful cardioneuroablation. *HeartRhythm Case Rep*. 2022;8(7):465-8.
124. Sakamoto S-i, Schuessler RB, Lee AM, Aziz A, Lall SC, Damiano Jr RJ. Vagal denervation and reinnervation after ablation of ganglionated plexi. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(2):444-52.
125. Pachon-M JC, Pachon-M EI, Pachon CTC, Santillana-P TG, Lobo TJ, Pachon-M JC, et al. Long-term evaluation of the vagal denervation by cardioneuroablation using Holter and heart rate variability. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020;13(12):e008703.
126. Awad M, Czer LS, Hou M, Golshani SS, Goltche M, De Robertis M, et al. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: a review. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(11):e004070.
127. Pachon MJ, Pachon ME, Pachon CTC, Santillana PT, Lobo TJ, Pachon MJ, et al. Long-term outcomes of cardioneuroablation with and without extra-cardiac vagal stimulation confirmation in severe cardioinhibitory neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2024.

128. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(6):671-6.
129. Hanna P, Rajendran PS, Ajjola OA, Vaseghi M, Andrew Armour J, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac neuroanatomy - Imaging nerves to define functional control. *Auton Neurosci*. 2017;207:48-58.

EKLER

Ek 1: KNM kateter ablasyonu çalışmalarında kullanılan farklı metodlar (Heart Rhythm. 2022;19(11):1804-12)

Yazar (yıl)	Metod	Yaklaşım	Haritalama Sistemi
Aksu (2019)	fEGM elektroanatomik haritalama vs spectral 1 HFS	Biatrial	EnSite
Aksu (2020)	fEGM elektroanatomik haritalama vs spectral 1 HFS	Biatrial	EnSite
Calo (2020)	fEGM elektroanatomik haritalama	Sağ	CARTO
Debruyne (2018)	EAM + computed tomografi	Sağ	CARTO
Hu (2019)	EAM + HFS	Sol	EnSite
Hu (2021)	EAM + computed tomografi 1 HFS	Sol	EnSite
Huang (2020)	EAM	Sol	CARTO
Pachon (2005)	Spektral + elektroanatomik haritalama	Biatrial	EnSite
Pachon (2011)	Spektral + elektroanatomik haritalama	Biatrial	EnSite
Pachon (2020)	Spektral + elektroanatomik haritalama	Biatrial	EnSite
Piotrowski (2021)	fEGM elektroanatomik haritalama	Biatrial	CARTO
Rivarola (2017)	Elektroanatomik haritalama	Biatrial	CARTO 1 EnSite
Sun (2016)	Elektroanatomik haritalama 1 HFS	Sol	EnSite
Yao (2012)	Elektroanatomik haritalama HFS	Sol	EnSite

Ek 2: Etik Kurul Onayı

Tarih: 08/02/2024 14:33
Sayı: E-16969557-030.01.04-
00003339489



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

KURUL KARARI

<u>OTURUM TARİHİ</u>	<u>OTURUM SAYISI</u>	<u>KARAR SAYISI</u>
23.01.2024	2024/02	2024/02-55
Araştırma Numarası : SBA 24/033		Değerlendirme Tarihi : 09.01.2024

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Öğr. Gör. Dr. Cem ÇÖTELİ'nin sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Hikmet Yorgun, Prof. Dr. Kudret AYTEMİR ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Sevdâ AYGÜN'ün uzmanlık tezi olan, SBA 24/033 kayıt numaralı "**Senkop Şikayeti ile Başvuran Hastalarda Yapılan Kardiyonöromodulasyon İşleminin Kısa ve Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi**" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ekim 2019 – 01 Aralık 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 24 Ocak 2024 – 24 Nisan 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Prof. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Melike
Hacer ÖZKAN
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi