

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**NÖROKARDİYOJENİK SENKOPLU HASTALARDA  
TİLT TESTİ ÖNCESİ VE SONRASINDA  
ARTERİYEL NABIZ DALGA HIZININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zohreh KAGHAZI

**UZMANLIK TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır

**TEZ DANIŞMANI**

Yrd. Doç. Dr. Banu EVRANOS

Prof.Dr. Kudret AYTEMİR

**ANKARA**

2014

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, her konuda bana destek olan değerli hocalarıma, tez çalışmam süresince bana yol gösteren değerli tez danışmanlarım Yrd. Doç. Dr. Banu EVRANOS ve Prof. Dr. Kudret AYTEMİR'e,

Bana zevkli bir çalışma ortamı sunan tüm anabilim dalı ve kateter laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük yardımları olan abim Behzad KAGHAZI ve Hakan ÇAKIR'a,

Eğitim hayatım boyunca her anımda kayıtsız şarsız yanımda olan aileme ve bu süreçte benimle aynı zorlukları paylaşan, yardımını ve fikirlerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Dr. Ramin JAHED'e teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**KAGHAZI Z., Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda tilt testi öncesi ve sonrasında arteriyel nabız dalga hızının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.**

Senkop beyine olan kan akımının geçici süreyle azalması sonucu oluşan bilinç kaybıdır. Yapısal kalp hastalığından kaynaklanmayan bilinç ve postür kaybı ile sonuçlanan nöral refleksleri başlatan çeşitli klinik durumlara bağlı senkop, nörokardiyojenik senkop olarak bilinmektedir. Tilt testi nörokardiyojenik senkopun tanısında klinikte kabul edilen en önemli tanısal yöntemdir. Çeşitli çalışmalarda testin sensitivitesi % 32-85 spesifitesi ise % 80-90 arasında bulunmuştur. Son dönemlerde, Nabız Dalga Hızı (NDH) ve parasempatik sistem fonksiyonunu arasında az-orta derece korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda NDH'nin kardiyovasküler mortalite ve koroner arter hastalığı gelişimini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak daha etkin öngördüğü daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda NDH'nin nörokardiyojenik senkoplu hastalarda senkoptan sorumlu olan bradikardi ve hipotansiyona neden olan parasempatik aktivite artışını saptayıp saptamayacağını ve dolayısıyla nörokardiyojenik senkoplu hastalarda senkopu olmayan sağlıklı popülasyona göre daha belirgin parasempatik aktivite sonucu NDH'nin daha yüksek bulunup bulunmadığını, hemde bu hastalarda senkop atakların sayısını azaltma etkisinden dolayı verilen Amitriptilin 10 mg, NDH üzerinde etkisinin olup olmadığını test ettik. Arteriograf cihazıyla aynı zamanda Sistolik Kan Basınç (SKB), Ortalama Kan Basınç (OKB), Merkezi Sistolik Kan Basınç (MSKB), Diyastolik Kan Basınç (DKB), Merkezi Diyastolik Kan Basınç (MDKB), Augmentasyon indeks (Aix), Nabız sayısı, Nabız Basınç (NB), Kardiyak Debi (KD), Periferik Vasküler Direnç (PVD), Yansıtma Büyüklüğü (YB) gibi parametrelere de bakıldı. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda kontrol gruba göre NDH'ı anlamlı yüksek saptandı [sırayla 5,7 ve 5,2, p=0,005 ] ancak bu hastalarda Amitriptilin 10 mg başlandıktan sonra 1. 3. ve 6. aylardaki takiplerde NDH'ında değişiklik izlenmedi [sırayla 5.7, 5.8, 5.9 ve 5.8, p=0.56 ]. Diğer parametreler bazalda iki grup arasında benzerken hasta grubunda Amitriptilin 10 mg başlandıktan sonraki takiplerde SKB, DKB, OKB, Nabız sayısı, MSKB, MDKB ve KD parametrelerinde anlamlı artış görüldü. [sırayla 114, 121, 128, 134 mmHg, p=0.02; 74, 80,

86, 91 mmHg,  $p=0.01$ ; 92, 99, 100, 105 mmHg,  $p=0.04$ ; 76, 84, 92, 99 atım/dk,  $p=0.02$ ; 102, 109, 115, 120 mmHg,  $p=0.03$ ; 74, 80, 86, 95 mmHg,  $p= 0.02$ ; 4.1, 4.4, 4.7, 4,9 lt/dk,  $p= 0.03$ ]. YB, NB, Aix, PVD parametrelerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı değişiklik izlenmedi. Bu sonuçlara göre nörokardiyojenik senkop tanısı için yapılan tilt testi pozitifliğini öngördürmekte NDH'ının sınır değeri 5,45 m/s alınınca % 72 sensitivite ve % 84 spesifisite elde edilmektedir. Sonuçlarımız NDH'ını nörokardiyojenik senkopun tanısında kullanabilecek bir test olduğu ortaya koymaktadır ancak bu hastalarda medikal tedavi başlandıktan sonra takip için uygun olmadığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** nörokardiyojenik senkop, tilt test, nabız dalga hızı, amitriptilin

## ABSTRACT

**KAGHAZI Z., Investigation of arteial pulse wave velocity before and after tilt table testing in neurocardiogenic senkope patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Tesis in Cardiology, Ankara, 2014.**

Syncope is defined as loss of consciousness caused by transient decrease in the blood flow to the brain. Syncope that is not related with structural heart diseases but caused by clinical conditions which induce neural reflexes that results in loss of consciousness and postural tonus are called neurocardiogenic syncope. Tilt table testing is the most important test used in diagnosis of neurocardiogenic syncope in medical practice. Sensitivity of tilt table testing is found to be between % 32-85 and specificity is between % 80-90 in medical studies. lately, mild to moderate correlation between parasympathetic nervous system and pulse wave velocity (PWV) has been shown. In previous trials, predictive value of PWV on cardiovascular mortality and coronary artery disease, has been shown to be better, regardless of classical risk factors. In our study, we investigated if PWV can detect the increased parasympathetic activity responsible for syncope by leading to bradycardia and hypotension. So we tested if patients with syncope have higher PWV due to increased parasympathetic activity, in comparison with healthy population and if amytriptilin 10 mg has any effect on PWV values after being initiated in order to prevent syncopes. Systolic Blood Pressure (SBP), Mean Blood Pressure (MBP), Central Systolic Blood Pressure (CSBP), Diastolic Blood Pressure (DBP), Central Diastolic Blood Pressure (CDBP), Augmentation Index (Aix), Heart Rate (HR), Pulse Pressure (PP), Cardiac Output (CO), Peripheral Vascular Impedance (PVI) and Reflection Size (RS) parameters were also assessed by Arteriograph appliance beyond PWV. Patients with neurocardiogenic syncope had significantly higher PWV compared with healty controls [5,7 ve 5,2,  $p=0,005$ , respectively]. But there was no significant difference between the two groups after the initiation of amytriptilin treatment, in the 1., 3. and 6. months of the follow-up. [5.7, 5.8, 5.9 ve 5.8,  $p=0.56$ , respectively]. Other basic parameters showed no significant differnce between two groups but in neurocardiogenic syncope group; levels of SBP, DBP, MBP, HR, MSBP, MDBP, CO and RS significantly increased during follow up, after amytriptilin 10 mg treatment [114, 121, 128, 134 mmHg,  $p=0.02$ ; 74, 80, 86, 91 mmHg,  $p=0.01$ ; 92, 99, 100, 105 mmHg,  $p=0.04$ ; 76, 84, 92,

99/min,  $p=0.02$ ; 102, 109, 115, 120 mmHg,  $p=0.03$ ; 74, 80, 86, 95 mmHg,  $p=0.02$ ; 4.1, 4.4, 4.7, 4.9 lt/min,  $p=0.03$ ; 56, 61, 62, 68,  $p=0.03$ , respectively]. However, in the levels of RS, PP, AIX and PVI there have not been noticed significant changes. According to these results, PWV correlates with tilt table test positivity with a %72 sensitivity and %84 specificity in the diagnosis of neurocardiogenic syncope when an upper limit of 5.45 m/s was defined. As a result, PWV can effectively be utilised for the diagnosis of neurocardiogenic syncope but it isn't appropriate for follow-up of patients receiving amitriptyline treatment.

**Key words:** neurocardiogenic syncope, tilt table test, pulse wave velocity

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	II
ÖZET .....	III
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER .....	VII
KISALTMALAR .....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
TABLolar DİZİNİ .....	XI
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Senkop Sınıflaması .....	5
2.2. Senkopta Prognostik Değerlendirme .....	8
2.3. Nörokardiyojenik senkopun Patofizyolojisi .....	10
2.4. Tilt table testi (Eğik masa testi) .....	15
2.5. Vazovagal senkop tanısında kullanılan diğer yöntemler .....	20
2.6. Aortun Elastik Özellikleri .....	21
2.6.1. Arteriyel Sertlik (Stiffness) .....	21
2.6.2. Arteriyel sertliğin (stiffness) mekanizmaları .....	23
2.6.3. Arteriyel sertlik ve genetik .....	24
2.6.4. Arteriyel sertliğin yapısal komponentleri .....	25

2.6.5. Dalga Yansımasının Fiziopatolojisi .....	26
2.6.6. Arteriyel Sertlik İndeksleri .....	26
2.6.7. Arteriyel sertlik (stiffness) ve nörokardiyojenik senkop .....	32
2.6.8. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri .....	33
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM</b>	
3.1. Hastalar .....	37
3.1.1 Çalışma dışı bırakılma kriterleri .....	37
3.2. Tilt testi .....	38
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü .....	38
3.4. Etik Kurul Onayı .....	40
3.5. İstatistiksel Analiz .....	40
<b>4. BULGULAR</b>	
4.1. Hasta ve kontrol grupların demografik özellikleri .....	41
4.2. Nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve kontrol grubunun arteriograf parametreleri sonuçları .....	43
4.3. Nabız dalga hızının senkopu öngörmede sensitivite ve spesifitesinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi.....	49
4.4. Nabız dalga hızının alınan sınır değerlerine göre nörokardiyojenik senkoplu hastaları ve sağlıklı kontrolü saptamada sensitivite ve spesifitesi .....	50
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	51
<b>6. SONUÇ</b> .....	60
<b>KAYNAKLAR</b> .....	61



**KISALTMALAR**

AP	Aksiyon Potansiyeli
Aix	Augmentasyon indeksi
CO	Cardiac Output
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
EKG	Elektrokardiyografi
ITP	Idyopatik Trombositopenik Purpura
KAH	Koroner Arter Hastalığı
MSKB	Merkezi Sistolik Kan Basıncı
MDKB	Merkezi Diyastolik Kan Basıncı
NDH	Nabız Dalga Hızı
NB	Nabız Basıncı
OKB	Ortalama Kan Basıncı
PVD	Periferik Vasküler Direnç
PWV	Pulse Wave Velocity
RBBB	Right Bundle Branch Block
ROC	Receiver Operating Characteristic
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SKB	Sistolik Kan Basıncı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YB	Yansıtma Büyüklüğü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> Tilt testi masası .....	16
<b>Şekil 2.2.</b> Arteriyel sertliğin (stiffness) oluşum mekanizmaları .....	24
<b>Şekil 2.3.</b> Nabız dalga hızı .....	28
<b>Şekil 2.4.</b> Nabız dalga yansımasının fizyolojisi .....	29
<b>Şekil 2.5.</b> Murgo ve ark.'nın tanımladığı nabız dalga eğrileri .....	30
<b>Şekil 2.6.</b> Normal ve patolojik Aix ölçümleri .....	31
<b>Şekil 2.7.</b> Arteriograf ile kaydedilen nabız dalga hızı eğrisi .....	35
<b>Şekil 3.1.</b> Arteriograf cihazı .....	39
<b>Şekil 4.1.</b> Hasta grubun takibinde MSKB'nın değişim grafiği.....	46
<b>Şekil 4.2.</b> Hasta grupta NDH'ı düzeyinin takip sonrası değişim grafiği .....	47
<b>Şekil 4.3.</b> Hasta grupta KD düzeyinin takip sonrası değişim grafiği .....	48
<b>Şekil 4.4.</b> ROC eğrisine göre NDH'nın senkopu öngörmede sensitivite ve spesifisites .....	49

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ..... 42

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubun bazal arteriografi parametrelerinin dağılımı ..... 43

**Tablo 4.3.** Hasta grubunda başlangıç ve takip sonrası Arteriograf parametrelerindeki değişim..... 44

**Tablo 4.4.** Kontrol grubunda başlangıç ve takip sonrası Arteriografi parametrelerindeki değişim..... 45

## 1. GİRİŞ

Senkop yaşam boyunca erkeklerin %3'ünü kadınların ise % 3-5'ini etkileyen önemli bir sağlık sorunudur (1). Yaşlı popülasyonların incelendiği çalışmalarda bu sıklık % 6'ya kadar yükselmektedir (2). Senkop ani tonus kaybı ile birlikte geçici, ve kendiliğinden düzelen bilinç kaybı olarak tanımlanabilir. Senkop nedenleri nöral nedenlerle oluşan refleks senkop, ortostatik ve disotonomik senkop; kardiyak aritmiler; yapısal kardiyovasküler ve kardiyopulmoner hastalıklar; serebrovasküler ve nörolojik hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. Yapısal kalp hastalığından kaynaklanmayan bilinç ve postür kaybı ile sonuçlanan nöral refleksleri başlatan çeşitli klinik durumlara bağlı senkop nörokardiyojenik senkop olarak tanımlanır ve nörokardiyojenik reflekslerin bazı kişilerde daha belirgin olması nedeniyle oluşur. Bu hastalarda senkop sırasında parasempatik aktivasyonun baskın olması nörokardiyojenik senkopun nedeni olarak ileri sürülmektedir.

Nörokardiyojenik senkopun tanısında klinikte kabul edilmiş en önemli tanısallık test tilt table (Eğik masa) testidir. Açıklanamayan senkoplu hastaların % 40-70'ine bu test ile tanı konulabilmektedir, ayrıca bu test sayesinde hastalığın patofizyolojisi ve yararlı olduğu düşünülen tedavi seçenekleri daha iyi anlaşılmaktadır (3-8). Tilt table testi ucuz, düşük riskli ve yüksek oranda tanısallık bir testtir. Tilt testinin dezavantajları ise test süresinin uzun olabilmesi, ve test esnasında bir hekime ihtiyaç duyulmasıdır. Testin spesifisitesi % 80-90 sensitivitesi de % 32-85 arasında bildirilmiş ve tekrarlanabilirliği de % 65-85 arasında rapor edilmiştir (3).

Nabız Dalga Hızı, non-invaziv, hızlı, pratik ve arteriograf cihazıyla osilometrik olarak ölçülebilen arteriyel sertlik parametresidir. NDH ölçümünün arteriyel

sertliği belirlemede basit, non-invasiv, doğru ve yenilenebilir bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınc aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Nabız dalgasının, daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH lm arteriyel sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. NDH ölümünde yeni bir metod olan Arteriograf ile sphygmoCor yöntemi sonuçları benzerdir ve yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (125). Complior metodunda ise yüksek saptanmıştır, bunun nedeni, Complior yönteminde ölçülen nabız dalgasının katettiği mesafenin diğer yöntemlere göre fazla olmasıdır (125). NDH ve parasempatik sistem fonksiyonunu arasında az-orta derece korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda NDH'nın kardiyovasküler mortalite ve koroner arter hastalığı gelişimini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak daha etkin öngördüğü daha önce yapılan birtakım çalışmalarda gösterilmiştir. Avrupa arteriyel hipertansiyon kılavuzu, NDH artışını hedef organ hasarı için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (129).

Bu çalışmanın amacı:

1. Nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı gönüllü popülasyon arasında NDH karşılaştırmak
2. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda tedavinin nabız dalga hızı üzerindeki etkisini araştırmak

## 2. GENEL BİLGİLER

Senkop sık rastlanan bir yakınma olup hastaneye yatış nedenlerinin %1-6'sını, acil servis başvurularının da %3'ünü oluşturur. Framingham çalışmasında yaşam boyunca erkeklerde %3, kadınlarda %3-5 oranında bir kez senkop yakınması olduğu tespit edilmiştir (1). Bu oran yaşlı popülasyonlarda yılda %6'ya kadar çıkmaktadır (2). Senkop ani, geçici ve kendiliğinden düzelen bilinç kaybı olarak tanımlanabilir. Senkopa yol açan mekanizma serebral perfüzyonun aniden azalması ve ardından spontan düzelmesidir. Tipik senkop atakları genellikle kısa sürelidir ancak nadiren birkaç dakika gibi uzun süren senkop epizodları da olabilir.

Bilincin idamesi için beyine gelmesi gereken oksijen miktarı 100 gr doku başına dakikada 3-5 ml oksijendir (9). Sağlıklı kişilerde bilinci idame ettirmek için gerekli olan minimum oksijeni sağlamak kalp debisinin yaklaşık %15'ini gerektirmektedir. Bu sağlıklı kişilerde kolayca sağlanırken yaşlı ve altta yatan hastalığı olanlarda bunu yerine getirmek zordur. Serebral oksijen sağlanmasında %20'lik bir düşüşün bilinç kaybına neden olabileceği gösterilmiştir(10). Serebral otonöregülasyon mekanizmaları sayesinde farklı perfüzyon basınçlarında bile serebral akımın idamesinin sağlanması mümkün olmaktadır. Serebral perfüzyon genelde arteriyel kan basıncına bağımlıdır. Tilt testi çalışmalarında yapılan gözlemlerde sistolik kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşmesi senkopa yol açmaktadır (11). Kalp debisi veya periferik vasküler direncin azalması halinde kan basıncı düşer. Kalp debisini düşürerek senkopa yol açan başlıca nedenler venöz dönüşüm, aritmiler veya akımın bir nedenle engellenmesidir. Periferik vasküler direnci ise aşırı vazodilatasyon düşürür. Bunların yanı sıra anormal yüksek serebrovasküler rezistans da serebral hipoperfüzyona yol açan nedenlerden birisidir. Yeterli

serebral perfüzyonun sağlanması için bazı kontrol mekanizmalarının iyi işliyor olması gerekmektedir. Bu mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

1. Serebrovasküler otheregölasyon özelliği ile farklı perfüzyon basınçlarında serebral akımı idame etmek mümkün olmaktadır.
2. Oksijen basıncı düştüğünde veya karbondioksit basıncı yükseldiğinde lokal mekanizmalarla serebral vazodilatasyon olur.
3. Serebral akımı korumak amacıyla arteriyel baroreseptörler tarafından kalp hızı, kontraktilesi ve sistemik vasküler direnç ayarlanır.
4. Renal ve hormonal mekanizmalar dolaşan kan volümünü düzenler.

Bütün bu koruyucu mekanizmalardan herhangi birinin bozulması veya dış faktörlerle etkilenmesi ile perfüzyonun bir süre bozulması senkopa yol açar. Yaşlı ve altta yatan hastalığı olan kişilerde bu mekanizmalardan bir veya daha fazlası bozulabileceğinden senkop riski artmıştır.

Senkopun diğeri bir özelliği de postural tonusun kaybolmasıdır. Normal postürün fizyolojisine bakacak olursak, yatariken dolaşan kanın %25 kadarı toraksta yer alır. Ayağı kalkar kalkmaz yerçekimi ile yaklaşık 500 ml kan abdomen ve alt ekstremitelere hızla gider. Bu yeniden dağılım venöz dönüşü, kalbin dolma basıncını ve atım volümünü %40'lara varabilen boyutta azaltır. Sağlıklı kişiler ayağı kalkınca bir dakikadan az bir sürede ortostatik stabilizasyon sağlarlar. Karotid sinus, arkus aorta, kalp ve akciğerdeki reseptörlerin düşük gerilme ve basınç ile uyarılması ve bu uyarının medullaya ulaşması ile sempatik deşarj artımı, vazokonstriksiyon ve kalp hızında artma olur. Bu erken adaptasyon mekanizmaları sayesinde kalp hızı 10-15 atım/dk artar, diastolik kan basıncı 10 mmHg'ya kadar varan derecede artar ve sistolik kan basıncında önemli bir değışiklik olmaması

sağlanır (12). Ayağa kalkınca aktif olan bir diğer sistem de renin anjiotensin aldosteron sistemidir. Bu fonksiyonların normal veya uyumlu çalışmaması halinde hipotansiyon, serebral hipoperfüzyon, hipoksi ve bilinç kaybı olur ve postürün idamesi sağlanamaz.

### **2.1. Senkop Sınıflaması**

Senkop ile başvuran bir hastada doğru tanının konulması tedavi için şarttır. Senkop sınıflaması altta yatan nedenlere göre yapılmaktadır. Bazen bir hastada birden çok neden bilinç kaybına yol açmış olabilir. Senkop sınıflaması yapılmadan önce, gerçek senkopun diğer geçici bilinç kayıplarından ayırt edilmesi gerekmektedir.

Senkopa yol açan nedenler şunlardır (13):

1. Nöral nedenlerle oluşan refleks senkoplar:
  - a. Vazovagal senkop (sık görülen bayılma)
  - b. Karotid sinüs senkop
  - c. Durumsal senkop (bir uyarıya yanıt olarak gelişen senkop)
2. Ortostatik hipotansiyon
  - a. Otonomik yetmezlik
    - Primer otonomik yetmezlik (saf otonomik yetmezlik, multiple sistem atrofisi, Shy-drager sendromu, parkinson hastalığı ile otonomik yetmezlik)
    - Sekonder otonomik yetmezlik (diabetik ve amiloid nöropati)
  - b. İlaçlar ve alkol ile indüklenen ortostatik senkop
  - c. Volüm deplesyonu (kanama, diare, adisson hastalığı)
3. Kardiyak aritmiler



- Sinus nod disfonksiyonu (bradikardi-taşikardi sendromu da dahil)
- Atriyoventriküler ileti sistemi hastalığı
- Paroksizmal supraventriküler taşikardi
- Paroksizmal ventriküler taşikardi
- Kalıtsal hastalıklar (uzun QT sendromu, Brugada sendromu)
- İmplant edilmiş cihaz disfonksiyonu (Pacemaker veya ICD)
- İlaça bağlı proaritmiler

#### 4. Yapısal kardiyovasküler ve kardiyopulmoner hastalıklar

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

#### 5. Serebrovasküler ve nörolojik hastalıklar

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

## **Senkop benzeri durumlar şunlardır**

### **1. Gerçek bilinç kaybı ile giden ataklar:**

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

### **2. Senkopa benzediği halde bilinç kaybı olmayan ataklar:**

- Psikojenik psödosenkop (histeri, konversiyon reaksiyonu)
- Katapleksi
- Düşme atakları
- Karotid kaynaklı geçici iskemik ataklar

Yukarıda sıralandığı gibi gerçek senkop olmayıp senkopa benzeyen birçok durum vardır ve senkopta ayırıcı tanıda hepsinin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Bu sınıflamaya göre nöral nedenlerle olan refleks senkop, herhangi bir nedenle tetiklenen refleks bradikardi veya vazodilatasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Tetikleyici uyarılar ya santral sinir sisteminden (anksiyete gibi) veya periferik reseptörlerden (ağrı, mekanik uyarı gibi) çıkabilir. Eğer refleks olarak bradikardi oluşursa buna kardiyo inhibitör senkop, vazodilatasyon olursa vazodepresör senkop adı verilir. Çoğu zaman ise iki yanıt aynı uyarı ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Nöral nedenlerle oluşan senkop çoğu kişide olabilir ama bazılarının eğiliminin daha fazla olduğu ve tekrarlayan epizodlara yatkın oldukları gözlenmektedir.

Ortostatik senkop birkaç nedenle olabilir. Nedenlerden birisi, otonom sinir sistemi fonksiyonlarında bir bozukluk nedeni ile ayağa kalkmaya yanıt olarak gelişmesi beklenen refleks yanıtların oluşmamasıdır. Gerçek hipovolemi de ortostatik senkopa yol açmaktadır. İlaçlardan özellikle vazodilatörler, sedatifler, trisiklik antidepressanlar ortostatik senkopa yol açmaktadır.

Kardiyak aritmiler sık görülen senkop nedenlerindedir. Aritmi sırasında kalp hızının aşırı yavaş veya hızlı olması kalp debisini düşürerek senkopa yol açar. Altta yatan diğer hastalıklar ve kişinin nöral refleks yanıtları ise hangi hızda senkop gelişeceğini belirler.

Yapısal kalp hastalıklarında kalp vücudun ihtiyacını karşılayacak kadar debi sağlamazsa senkop ortaya çıkar.

Serebrovasküler hastalıklarda ise serebral akımın geçici olarak azalması söz konusudur. Örneğin intraserebral vasküler çalma durumunda uyanıklığı kontrol eden birimlerden kanın başka tarafa yönelmesi senkopa yol açabilir.

Metabolik nedenlere veya epilepsi atağı sırasındaki geçici bilinç kaybı ise gerçek senkop tanımına uymamaktadır ve tanıda dışlanması gereken durumlardandır. Çeşitli somatizasyon hastalıklarında gerçek bilinç kaybı olmaksızın görüntüde bilinç kaybı vardır. Bu durumların da ayırıcı tanıda göz önünde alınması gerekmektedir.

## **2.2. Senkopta Prognostik Değerlendirme**

Senkopun mortalite artışı, senkop sonucu oluşabilecek fizikî hasar, tekrarlayan nöbetlere bağlı morbidite ve işgücü kaybı şeklinde olumsuz sonuçları vardır. Senkop farklı birçok nedenden dolayı olduğu için prognozu da farklıdır. Genel olarak gözlenen kardiyak kökenli senkopta prognozun daha kötü olduğudur (14).

Kardiyak kökenli senkopta hastalarda bir yıllık mortalite %24 iken kardiyak kökenli olmayan veya nedeni açıklanamayan senkopta yıllık mortalite %4 civarındadır (15). Altta yatan kalp hastalığının türü de prognoz açısından önemlidir. Basit bir supraventriküler taşikardide prognoz iyi iken ventriküler taşikardide prognoz kötüdür. Aort darlığına bağlı senkop atakları başladıktan sonra aort kapağı replasmanı yapılmadığı takdirde beklenen ömür 2 yıl kadar kısadır (16). Hipertrofik kardiyomyopatide kötü prognostik genotip ve senkop varsa yaşam süresi kısalmaktadır (17). Ortostatik senkopta prognoz altta yatan nedene bağlıdır. Geçici nedenlerde prognoz iyi iken otonom sinir sistemini tutan kronik hastalıklarda hastalık ciddiyetine bağlı olarak prognoz kötü olabilir.

Prognozun en iyi belirleyicisi, senkopun etiolojisidir. Nörokardiyojenik senkopta prognoz genellikle iyidir. Genç, kalp hastalığı olmayan ve EKG'si normal olan bir hastada senkop nedeni sıklıkla nörokardiyojenik senkoptur. Ancak kardiyak kökenli senkopta prognozun kötü olduğu bilindiğinden nörokardiyojenik senkop tanısı konmadan önce diğer kardiyak nedenler EKG, Holter, Ekokardiyografi, Efor testi ile değerlendirilmeli ve tanının doğrulanması için tilt testi uygulanmalıdır. Holter ile kardiyak ritim sorunları (Atriyoventriküler blok, sinüs duraklaması, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi), Ekokardiyografi ile hipertrofik veya dilate kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, aort darlığı, atriyal miksoma, efor testi ile koroner arter hastalığı dışlanmalıdır ve tilt testi ile de nörokardiyojenik senkopun oluşup oluşmadığı gözlenebilir. Sonuçta ana amaç yüksek mortalite riski taşıyan kardiyovasküler nedenlerin dışlanmasıdır ve hastaların büyük bir kısmına bu testler klinikte rutin olarak uygulanmaktadır.

### 2.3. Nörokardiyojenik Senkopun Patofizyolojisi

Nörokardiyojenik senkop bilinç ve postür kaybıyla sonuçlanan nöral refleksleri başlatan çeşitli klinik durumları kapsayan bir terimdir (vazovagal senkop, karotid sinüs senkopu, miksiyon senkopu ve öksürük senkopu gibi) (18-21).

Bu hastaların çoğunda altta yatan yapısal bir kalp hastalığı veya iletim bozukluğu yoktur. Ataklar dışındaki dönemlerde de genellikle kan basıncı düzeyleri ve kontrol mekanizmaları normaldir. Bu bulgular kan basıncının düzenlenmesindeki otonomik yetersizliğin ataklar dışında görülmediğini veya ancak spesifik testlerle ortaya konulabileceğini düşündürmektedir(22). Senkop atakları sırasında bilinç kaybına yol açan asıl mekanizma kan basıncını kontrol eden kardiyovasküler reflekslerdeki değişime bağlı arteriolar dilatasyon ve kalp yavaşlaması ile oluşan sistemik hipotansiyondur. Nörokardiyojenik senkopların çoğunda ortak sonuç sistemik vasküler dirençte azalma (vazodepresör cevap) ve kalp hızında uygunsuz yavaşlamaya (kardiyoinhibitör komponent) bağlı yetersiz serebrovasküler hipoperfüzyondur. Nedenler arasındaki temel fark tetikleyici faktörler ve reseptör bölgelerinin ayrı olmasıdır. Kötü bir koku ve görüntü, beklenmeyen bir ağrı, kan verme, uzun süre ayakta kalma, sıcak, dehidratasyon ve egzersiz nörokardiyojenik senkopun iyi bilinen nedenleridir. Karotid sinüs stimülasyonu, solunum yolları, gastrointestinal ve ürogenital sistem stimülasyonu, öksürük, glossofaringeal nöralji de benzer bradikardik-hipotansif ataklara sebep olurlar. Karotis sinüs sendromunda nöral refleksleri tetikleyen sinyallerin kaynağı karotis arter mekanoreseptörleri (baroreseptörler)dir.

Nörokardiyojenik senkoplar içinde en sık rastlanan emosyonel ve uzun süre ayakta kalma gibi ortostatik streslere bağlı olan senkoplardır. Spontan oluşan veya

provokasyonla gelişen santral kan volümü azalmasına bağlı hipotansiyon arteriyel baroreseptörler tarafından algılanır. Bu reseptörlerden gelen afferent sinyaller medullaya gönderilir. Medulladaki parasempatik aktiviteyi (nukleus ambiguus ve vagusun dorsal motor nukleusu) ve sempatik aktiviteyi yöneten (rostral ventromedial ve ventrolateral medulla) nucleus ve nöron grupları baroreseptörlerden gelen sinyallere göre yanıt oluştururlar. Kan basıncında düşme sonucu baroreseptörlerden medullaya gönderilen sinyallerin azalması refleks sempatik aktiviteyi arttırır. Bu artış tilt testi sırasında katekolamin ölçümleri ve kalp hızı değişkenlikleri ile yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (23-25). Ancak nörokardiyojenik senkoplu hastalarda belirli bir noktada normal kompensatuvar yanıt değişmekte ve paradoks olarak sempatik aktivite azalmakta ve parasempatik aktivite artmaktadır. Ancak bu olayı tetikleyen mekanizmanın ne olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır (26-27).

Sempatik tonus artışının volüm azalması olan ventrikülde aşırı miyokardiyal inotropik etkiye yol açacağı ve bu aşırı kontraktile artışının mekanoreseptörleri aktive ederek Bezold-Jarisch refleksi benzeri mekanizma ile hipotansiyon ve bradikardi yapacağı ventriküler teoride ileri sürülmüştür (27). Fakat bu ventriküler mekanoreseptörler, ventriküler hipovolemiye ve artmış sempatik tonusa dayanan teori deneysel gözlemlerle kanıtlanamamış ve pek çok yönden eleştirilmiştir. Ventriküler mekanoreseptörlerin aktive olduğu hipotezi yönünden afferent sinir kayıtlarında geri bildirimde belirgin artış gösterilememesi (28), denerve kalplerde dahi sempatik geri çekilmenin olabilmesi (29) ve kalp transplantı yapılmış hastalarda da nörokardiyojenik senkopun oluşturulabilmesi (30) en önemli eleştiri kaynakları olmuştur. Ventriküler hipovolemi iddiası yönünden ise ekokardiyografilerde ilk başta sol ventrikül boyutlarının küçüldüğü saptanırken

(31,32) sonraki çalışmalarda bunun gösterilememesi ve kalp boşluklarının boyutlarında belirgin farklar saptanmaması nedeniyle eleştirilmiştir (33,34). Sempatik tonus artışı teorisi yönünden senkop esnasında plazma norepinefrin düzeyleri ve kullanımı tam olarak saptanamamış ve birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir (32, 35-37). Sempatik sinir kayıtlarında senkop öncesi kas dokusunda sempatik sinir aktivasyonunda artış gösterilmemiş (38-40) hatta bir çalışmada kas sempatik sinir aktivitesinin tilt esnasında künt bir şekilde artarak progresif olarak azaldığı ve senkop öncesi tamamen kaybolduğu ve bunun noradrenalin kullanımında azalma ile beraber olduğu saptanmıştır (38). Yine kalp hızı değişkenliğinin spektral analizinde vagal kardiyak aktivitede artış bulunurken kardiyak sempatik tonus artmış/azalmış/değişmemiş olarak değişken sonuçlar elde edilmiştir (41-43). Sempatik tonusun yohimbin ile manipülasyonu yoluyla sempatik tonusun arttırılmasının hastaları nörokardiyojenik senkoptan korurken aksine sempatik tonusu azaltan klonidine ile tilt sonucu oluşan senkopun artması nedeniyle sempatik tonus artışının senkopa neden olduğu teorisi de önemli eleştirilere uğramıştır (40).

Bazı araştırmacılar baroreseptör disfonksiyonun nörokardiyojenik senkopun nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir (37, 38, 44). Çeşitli çalışmalarda nörokardiyojenik senkoplu hastalarda kardiyak ve somatik barorefleks yanıtlarının azaldığı veya arttığı ya da normalden ayakta uzun süre kalkmakla değişerek azaldığı veya sadece bayılma döneminde kalpten kaynaklanan refleksle azaldığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bu hastalarda yer çekimi sonucu oluşan değişiklikleri algılamada ve kompanze etmede bir çeşit barorefleks disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir (45-53). Kan volümünde azalma teorisinde ise nörokardiyojenik senkoplularda kan volümünün düşük olduğunu, tuz ve

fludrokortizonla hastanın düzeltildiğine dair kanıtları öne sürmüşse de senkopun oluşması için total kan volümünden çok kan volümünün yeniden dağılımının önemli olduğu görülmektedir (54-57).

Nörokardiyojenik senkopun patofizyolojisi için ileri sürülen bir mekanizma da nörohormonal teoridir (35,36,38). Pek çok hormonun etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Epinefrinin nörokardiyojenik senkop hastalarında arttığı gösterilmişse de deneysel çalışmalarda sadece bu artışla senkop oluşturulamamıştır ve sadece strese yanıt olarak artıp artmadığı da belli değildir (58). Serotonin reuptake inhibitörlerinin nörokardiyojenik senkopta tedavide başarılı olabileceğinden yola çıkarak senkop öncesi serotoninin artarak senkopa yol açtığı öne sürülmüş ve selektif serotonin reuptake inhibitörü ilaçlarının serotonin reseptörlerinin sensitivitesini azaltarak başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Deneysel çalışmalarda serotoninin etkisi olduğu gösterilememiş ve serotonin reuptake inhibitörleri ile tilt ile oluşturulan senkopun ortadan kaldırılamadığı saptanmıştır (59-61). Renin, vazopressin, beta endorfin, endotelin ve nitrik oksid de nörohormonal teoride ileri sürülen hormonlardandır ve nörokardiyojenik senkop öncesi plazma düzeyleri artmış saptansa da diğer çalışmalarda bu doğrulanmamış ve antagonistleri ile senkopun önlendiği gösterilememiştir (36,62-65).

Aktif vazodilatasyon teorisinde nörokardiyojenik senkoptaki hipotansiyondan kolinerjik stimülasyon sorumlu tutulmuşsa da aktif bir kolinerjik mekanizma gösterilememiş ve deneysel çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (30-41,62,66-68). Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda esneme ve hiperventilasyon olduğu gözlenmiş bunun sempatik sinir aktivitesini azalttığı ve vasodepresör tonu



arttırdığı ileri sürülmüştür. Ancak senkoptaki vazomotor instabilitenin solunumdaki değişikliklerden etkilenmediği gösterilmiştir (69-72). Nörokardiyojenik senkop hastalarında serebral kan akımında azalma ve serebral vazokonstriksiyon olduğu gösterilmiştir ve depresör cevap esnasında bozulan serebral otheregölasyon nedeniyle anormal baroreseptör yanıtı olduğu ileri sürülmüştür. Yine vazovagal reaksiyon gelişen kişilerde senkoptan önce beynin sol tarafında EEG'de yavaş dalga aktivitesi olduğu ve bu bulgunun otonom disfonksiyon nedeniyle tansiyonu düşen ve vazovagal reaksiyon gelişmeyenlerde olmadığı da gözlenmiştir. Bu bulgular santral sinir sisteminin patogeneizde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir (73,74). Sonuçta nörokardiyojenik senkopta santral veya periferel baroreseptör refleks anormallikleri nörohormonal mekanizmalarda değişimler ve beyindeki etkiler nedeniyle senkop oluşmaktadır. Ancak olayı neyin tetiklediği halen tam olarak açığa kavuşmamıştır (26-27).

Bir çalışmada progresif ortostatik stres verilen hastada presenkop noktasına kadar kardiyovasküler sistemin cevabının 4 safhada incelenebileceği saptanmıştır (75). Birinci faz kompanzasyon safhasıdır. Diyastolik basınç periferik vasküler rezistansta belirgin bir artışla beraber artar ve kalp hızı değişkenliği (vagal aktivite olarak alındığında) azalır. Kalbin baroreseptör reflekse olan duyarlılığı azalır. İkinci faz taşikardi fazıdır. Bu safhada kalp hızı giderek artar, vasküler rezistansta daha ileri bir derecede değişiklik olmaz. Üçüncü faz instabilite fazıdır. Bu safhada kan basıncı ve kalp hızında değişkenlikler görülür. Kardiyak vagal aktivite ve barorefleks duyarlılığı halen düşüktür. Dördüncü faz presenkop fazıdır. Bu safhada kalp hızı ve kan basıncı aniden düşer. %71 hastada önce hipotansiyon, %14 hastada önce bradikardi olur. Kalp hızı değişkenliğine göre vagal aktivite artar ve baroreseptör duyarlılığı da artar. Ancak bu ikisinin artışı tansiyondaki azalmadan

sonra görülür. Bu cevapların şiddeti ve zamanlaması değişse de ve sıklıkla üst üste olabilseler de her hastada bu dört faz izlenir.

Nörokardiyojenik senkopun kesin mekanizmalarının ve özellikle vazovagal yanıtı başlatan nedenin bulunması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

#### **2.4. Tilt table testi (Eğik masa testi)**

Tilt testi son yirmi yıldır açıklanamayan senkoplu hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup; bu tekniğin nörokardiyojenik senkopa duyarlılığın saptanmasında oldukça etkili olduğu kabul edilmektedir (3-5). Test vazovagal senkopun oluşmasını kolaylaştıran ortostatik bir ortam sağlamakta ve özellikle yapısal kalp hastalığı bulunmayan kimselerde görülen senkopun değerlendirilmesinde yüksek tanısal değer taşımaktadır. Açıklanamayan senkopa ilgili yapılan bazı çalışmalarda testin hastaların %40-70'inde tanısal olduğu belirtilmiştir(5,6). Tilt testi hastalığın patofizyolojisini ve potansiyel olarak yararlı olduğu düşünülen tedavi seçeneklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (7,8).

Tilt testi hastanın vazovagal senkopa duyarlılığının saptanmasında kullanılan provokatif bir testtir. Mantığı oldukça basit olup; ortostatik bir uyarının, kanın alt ekstremitelerde göllenmesine yol açarak duyarlı kişilerde yaklaşık 20 dakika içerisinde vazovagal senkop oluşturmasıdır. Tetikleyici mekanizmanın kanın alt ekstremitelerde göllenmesi nedeniyle oluşan nisbi santral hipovolemiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu refleksin afferent kolu hipovolemi nedeniyle yeterince dolu olmayan kalp boşluklarının güçlü bir şekilde kasılması ile aktive olan sol ventriküler ya da sağ atrial mekanoreseptörler aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu mekanoreseptörlerce elde edilen bilgi vagal afferent C lifleri ile beyin sapına

iletilir, sempatik vazomotor tonus çekilir ve vagal uyarı aracılığıyla bradikardi meydana gelir. Tilt testi sırasında uyarılmış yanıtın spontan vazovagal senkop epizodu ile tamamen aynı olduğu gösterilmiştir (7).



**Şekil 2.1.** Tilt testi masası

Vazovagal senkop için Vazovagal Senkop Uluslararası Çalışmasında (VASIS) Sutton ve arkadaşları (76) tarafından kullanılan sınıflama şekli yaygın bir biçimde kabul görmüştür. Tilt testi sırasında kan basıncı ve kalp atım hızında görülen değişikliklerin esas alındığı sınıflamada; karışık, kardiyoinhibitör ve saf vazovagal olmak üzere 3 tip yanıt tanımlanmıştır. Bu şekilde bir sınıflama hem senkopa neden olan mekanizmanın aydınlatılmasında hem de mümkün olduğunca 'en doğru' tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yol gösterici olmuştur. Bu sınıflama

daha sonra bazı değişikliklerle güncellenmiştir ve tilt testi sırasında hastalarda gelişebilecek başlıca 3 tip senkop tanımlanmıştır (77):

#### **2.4.1. Tip 1 Karışık Tip (Mikst tip) Vazovagal Senkop**

Bu olgularda tilt testi sırasında hem kalp hızında azalma, hem de kan basıncında düşme kaydedilir. Senkop anında kalp hızının dakikada 40'ın altına inmediği görülür. Kalp hızının dakikada 40'ın altına indiği durumlarda ise bu ciddiyetteki bradikardinin süresi 10 saniyeyi geçmez. Hastalarda 3 saniyeden daha kısa süreli asistoli durumunun meydana gelmesi de sözkonusu olabilmektedir.

#### **2.4.2. Tip 2 Kardiyo inhibitör Vazovagal Senkop**

Senkop sırasında ciddi bradikardi ya da asistolinin varlığı ile karakterizedir ve iki alttipi vardır. Birinci alttipi asistoli olmaksızın gelişen kardiyo inhibitasyon olarak bilinir (Tip2A). Bunda testin başlangıcında kalp hızı artar, daha sonra ise bradikardi gelişir. Karışık tip vazovagal senkoptan farklı olarak bradikardi süresi daha uzundur. Bu olgularda kalp hızının 10 saniyeden daha uzun süre ile dakikada 40'ın altına inmesi sözkonusudur, ancak 3 saniyeden daha uzun süreli asistoli görülmez. Olguların kan basınçlarının başlangıçta yüksek olduğu ve kalp hızında azalma olmadan önce düştüğü saptanır. İkinci alt tip ise asistolinin eşlik ettiği kardiyo inhibitasyon olarak tanımlanır (Tip2B). Bu tür yanıtın görüldüğü olgularda başlangıçta kalp hızı artar, ancak daha sonra 3 saniyeden daha uzun süreli asistoli oluşur. Kan basıncı test sırasında önce yükselir, kalp hızındaki belirgin yavaşlama anında ya da bu yavaşlamanın ardından sistolik kan basıncı düşüklüğü izlenir. Bu sınıflamada ifade edilen biçimde asistolinin görüldüğü bazı hastalarda pacemaker tedavisinin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.

### 2.4.3. Tip 3 Saf vazovagal Senkop

Bu klinik durumda belirgin bradikardi olmaksızın hipotansiyon vardır. Test esnasında kalp hızı progresif olarak artar. Senkop geliştiği anda kalp hızında %10'dan daha fazla bir azalma yoktur. Kan basıncındaki düşme senkopun asıl nedenidir. Tilt testi esnasında gözlenebilecek diğer klinik durumlar ise ortostatik hipotansiyon, disotonomik yanıt, postural ortostatik taşikardi sendromu ve kronotropik inkompetanstır.

Ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkmayı izleyerek göz kararması sendeleme gibi semptomlara hipotansiyonun eşlik ettiği olgularda öncelikle düşünülür ve ayağa kalkma ile birlikte kan basıncında belirgin azalmanın ortaya çıkması olarak tanımlansa da Amerikan Otonomi Cemiyeti ve Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından daha objektif tanı kriterleri şu şekilde ortaya konulmuştur: Tilt testinde 60 derecelik masa açısında masa kaldırıldıktan sonraki pozisyonda 3 dakika içerisinde sistolik kan basıncında 20 mmHg'den ya da diastolik kan basıncında 10 mmHg'den daha fazla düşmelerin görülmesi olarak kabul edilmiştir (78). Disotonomik yanıt progresif ya da gecikmiş ortostatik intolerans olarak da isimlendirilebilen klinik tablo olup otonom sinir sistemi ile ilgili bozukluklarda görülür. Bu durumda baş yukarı pozisyonda oluşan hemodinamik strese kardiyovasküler sistemin adaptasyonundaki bozukluklar rol oynamaktadır. Bu kişiler tilt testi esnasındaki venöz dönüş azalmasını kompanze edemezler ve kompanzasyondaki bozulma ciddi bir noktaya geldiğinde ortostatik hipotansiyon gelişir. Ancak bu gelişme ani olmaz test esnasında kan basıncında progresif bir azalma dikkati çeker. Bunun yavaş gelişmesi alt ekstremitelerde venöz göllenme için belirli bir zamana ihtiyaç duyulması nedeniyledir.

Yüksek riskli hastalarda tek bir senkop atağı sonrası ya da rekürren senkoplu olgularda tilt testinin kullanılması gerektiği hakkında görüş birliği vardır. Test temel olarak, karotis sinüs masajı negatif olan ve öyküden senkopun tanısının ortaya çıkarılmadığı yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda uygulanabilir. Yapısal kalp hastalığı bulunmayan açıklanamayan senkoplu hastalarda ilk tanısıl test olarak tilt testine başvurulabilir.

Tilt testi uygulamasında laboratuvarlar arasında farklılıklar bulunsa da test sıklıkla iki aşamalı olarak uygulanmaktadır (13,84). Birinci dönemdeki ilaçsız olarak yapılan uzamış tilt periyodunu provokatif farmakolojik bir ajanın kullanıldığı daha kısa süreli ikinci dönem izler. Test sakin, rahat ve fazla aydınlık olmayan bir odada yapılmalı ve test öncesi en az 2-3 saatlik açlık olmalıdır. Test öncesi hastalar özellikle damar yolunun da açıldığı durumlarda 20-45 dakika, damar yolu açılmaz ise 5 dakika istirahat etmelidir. Kan basıncı izlemi ile birlikte iki veya üç derivasyonlu EKG ile izlem yapılmalıdır. İdeal olarak kan basıncı izlemi vurudan vuruya izlenilmelidir ancak birçok laboratuvarında sfingomanometre yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Tilt masasına 60-70 derece eğim verilmeli ve hasta düşmemesi için emniyet kemeri ile hafifçe bağlanmalı ve ayak desteği sağlanmalıdır. Yatay durumdan dikey duruma getirildikten sonra testin tamamlanması gereken klinik durumlar oluştuğunda masa 10-15 saniyede yatay duruma alınabilmelidir. Bugün için farmakolojik girişim uygulanmaksızın en az 20 en fazla 45 dakika pasif fazdan sonra ilaç provokasyonu olarak intravenöz isoproterenol veya isoprenalin (1-3 ug/dakika dozunda kalp hızını bazalın %20-25'inin üzerine çıkaracak şekilde verilir) veya sublingual nitrogliserin (sabit 400 ug sprej şeklinde veya isosorbide dinitrat sublingual 5 mg) pasif faz negatif ise uygulanır ve ilaç verildikten sonra 15-20 dakika test sürdürülür. Tilt testinin son

noktası tolere edilemeyen hipotansiyon ve postural tonusun sağlanmaması ile birlikte senkop ya da presenkop indüklenmesidir. Tilt testi sırasında ölümcül ventriküler aritmi gelişme ihtimali son derece düşük de olsa her tilt laboratuvarında resüsitasyon araç ve gereçlerinin hazır bulunması gereklidir. Gerektiğinde bir hekime ulaşmak koşulu ile tecrübeli bir hemşire ya da teknisyen ilaçsız tilt testini yapabilir, provokatif ajanların kullanıldığı tilt testinde hekim bulunmalıdır. İlaçsız yapılan tilt testinin tanısal değeri %30-50 oranındadır ve bu oran açıklanamayan senkoplu hastalarda tanısal değerlendirmede herhangi bir testten önemli derecede yüksektir. Normal kişilerde ilaçsız testte pozitif tilt oranı %5-15 iken ilaçlı yapılan durumlarda %15-25'dir (85,87). Negatif bir testin tekrarlanabilirliği %85-94'tür (84), pozitif bir testin tekrarlanabilirliği ise 3-7 günlük dönem sonrasında yapılan testlerde %62-80 (88,89), farmakolojik ajan izoproterenol kullanımında %67-88 oranında bulunmuştur (90). Sonuçta başta negatif olan testin pozitifleşme oranı düşük iken pozitif testin tekrarlanabilme oranı kabaca %80 civarındadır. Tilt testi ucuz, düşük riskli ve yüksek oranda tanısal bir test olup yaygın olarak kullanılır ve sık kullanılan egzersiz testi ve radyonüklid görüntüleme gibi testlerle kıyaslanabilir sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Tilt testinin dezavantajları ise uygulama süresinin uzun oluşu, ilaç kullanıldığı zaman doktora ihtiyaç duyulması, nadir de olsa uzun asistoli oluşabilmesi nedeniyle resüsitasyon ihtiyacı olabilmesi, düşük de olsa risk taşıması, hastanın senkop tecrübesini yeniden yaşamasıdır.

## **2.5.Vazovagal senkop tanısında kullanılan diğer yöntemler**

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

Göz küresine bası ve karotid sinus masajı önerilmiş ve bu parametreler bazı çalışmalarda tilt testi ile ilişkili çıkarken bazı çalışmalarda da ilişki olmadığı görülmüştür. Ancak açıklanmayan senkoplarda üçünün beraber kullanımı ile tanı konulan hastalar olduğu da bildirilmiştir (79-83, 86).

Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda tilt training yanında çeşitli farmakolojik tedaviler (beta blokerler, alfa-reseptör agonistleri, fludrohidrokortizon, ve serotonin reuptake inhibitörleri), anormal refleksin afferent veya efferent kolunu değiştirmek için denenmiştir (132).

2007'de HÜTF kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmada vazovagal senkoplu hastalarda Amitriptilin tedavisinin, senkop rekürrensini azalttığı gösterilmiştir (133).

## **2.6. Aortun Elastik Özellikleri**

### **2.6.1. Arteriyel Sertlik (Stiffness)**

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir(91-93). Birim alana düşen kuvvete 'stres' denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal halinin oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stres ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır.

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa 'elastik'tir. Pek çok madde elastik bir katı ve viskoz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler 'visko elastik' olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dahildir. Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik



olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi sertliği (stiffness) yansıtır. Elastisite ve sertlik her ikise de kalitatif terimlerdir.

Kantitatif karşılıkları 'kompliyans ve distensibilite'dir. Arteriyel sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteriyel sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (94-98). Artmış aortik sertlik veya azalmış distensibilite; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (99-100). Yaşlanma ve yüksek kan basıncının damar üzerine etki ettikten sonra arteriyel sertlikte artış; KAH (100), serebrovasküler (101) ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir (102). Arteriyel sertlik olarak kullanılan bu terim yerine arteriyel kompliyans, distensibilite ya da elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Genel olarak arteriyel sertlik, periferik dolaşımın, damar yapısı ve kardiyovasküler fonksiyon (hemodinamik özellikler, kas tonus vb) tarafından belirlenen (intrinsik duvar karakteristikleri) dinamik bir özelliği olarak belirtilmektedir.

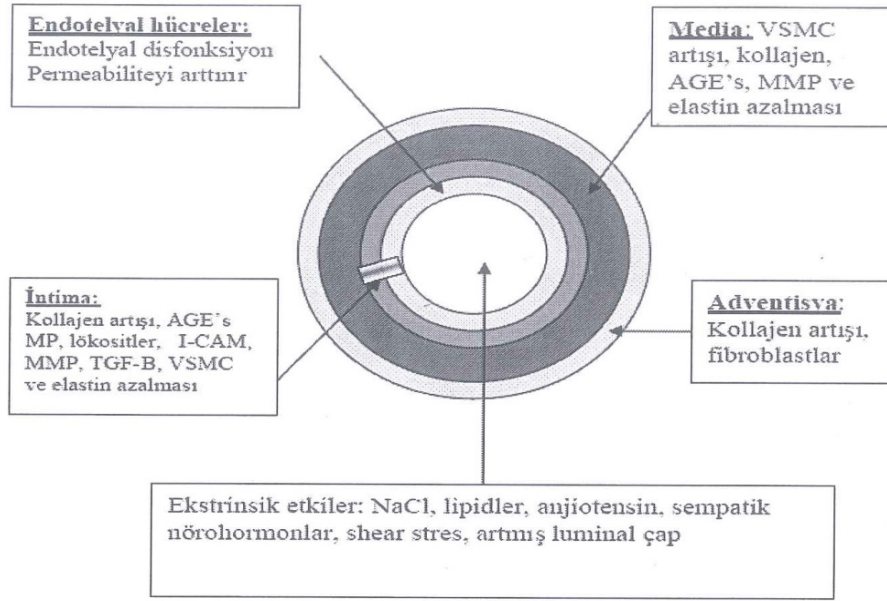
Arteriyel yapı fonksiyonel olarak üç ana kompartmandan oluşur. Büyük santral arterler, musküler iletim (conduct) arterleri ve küçük arterler-arterioller. Bu farklı kompartmanlar yaşlanma ve hastalıklarda farklı tepki verirler. Arterlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri damar yapısı, duvar kalınlığı ve içeriğine (kollajen, elastin ve vasküler düz kas oranları) bağlıdır. Santral arterler (aorta, innominant, proksimal karotidler ) ince duvarlıdır. Kardiyak pulsasyonu kesintisiz bir akım paternine dönüştürmek üzere sirkülatuar bir aracı olarak görev yapan elastik yapıya sahiptirler. Aortik empedans ( $Z_c$ ) ile temsil edilen, santral arteriyel kompartman

sertliği nabız basıncı genişliğinin temel belirleyicisidir. Daha küçük aort çapına sahip insanlarda (genellikle kadınlar) Zc daha yüksektir. Yaşlanma ile kollajen içeriği ve duvar kalınlığının artışına bağlı olarak Zc artar.

Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ve vasküler elastisitede değişiklikler diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, yaşlanma ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere birçok hastalığın komplikasyonu olarak bilinmektedir (94-97). Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, renal hastalık, inme, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi vasküler hastalıklar içinde belirleyici öneme sahiptir (98-103). Son zamanlarda Safar ve ark (93) arteriyel sertliğin stresle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkı da bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir.

### **2.6.2 Arteriyel sertliğin (stiffness) mekanizmaları**

Arteriyel sertlik, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (şekil 2.2) (110). Bu damarsal değişiklikler glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler (110). Sertlik, damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (111-115).



**Şekil 2.2.** Arteriyel sertliğin (stiffness) oluşum mekanizmaları (110)

### 2.6.3. Arteriyel sertlik ve genetik

Arteriyel sertlik ile protein ve hormonların yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir ve genetik polimorfizmin artmış arteriyel sertlik ile birlikteliği şaşırtıcı değildir. Son yıllarda Framingham kalp çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, Destefano ve ark. (118) artmış kronik arteriyel nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Genlerin nabız basıncına olan katkısını gündeme getirmişlerdir. Bu genlerle ilgili birkaç bölge tespit edilmiştir. Bunlar 15. kromozomun 122. cm bölgesi, 8. kromozomun 164 cm bölgesi (adosentaz genine yakın) ve 7. Kromozomun 70. cm bölgesi gibi alanlardır. İlginç olarak, nabız basıncı için birkaç farklı bağlantı; insülin growth faktör (insülin-like growth faktör, insülin-like growth faktör binding protein 1-3, growth hormon ve growth hormon multipl) komponentlerini kodlayan bölgeler

gözlemlenmektedir. Gen analizinde arteriyel sertliğin ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler sertlik modelleri IGF-1, fibrilin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkilidir (118-121).

#### **2.6.4. Arteriyel sertliğin yapısal komponentleri**

Damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein; kollajen ve elastindir. Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi bu proteinler tarafından sağlanır ve bu proteinler damar duvarını stabilize ederler. Ancak, bu dinamik süreç üretim ve yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasında, esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimine normal elastin kalitesinin azalması rol oynar. Sonuçta, bu etkenler arteriyel sertliğe katkıda bulunur (84). Artmış luminal basınç ya da hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini stimüle eder (116). Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, büyüme (growth) faktörü, (TGF)-B, matriks metalloproteinazlarda (MMP) artış, mononükleer hücreler, makrofajlar, infiltratif damar düz kas hücreleri, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, artmış kollajen, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkmıştır (117).

Arteriyel sertlik glutatyon son ürünlerindeki artışa (advanced Glycation Endproducts (AGE) ) neden olur. Sonuçta yapısal olarak yetersiz kollajen molekülleri birikir (114). Benzer şekilde, elastin molekülleri duvardaki elastik matriksi azaltır, AGE karşı zincir bağlantısına yatkın hale getirir. AGE ayrıca nitrikoksit tarafından sağlanan endotelial hücre fonksiyonunu etkiler ve peroksinitrit gibi oksidan türlerini arttırır (115). İmmünoglobulin süper aile reseptörlerine rağmen, AGE damar adezyon moleküllerini, büyüme faktörünü,

proinflamatuvar sitokinleri, oksijen radikallerinin oluşumlarını, inflamatuvar cevabı ve stresi stimüle eder.

### **2.6.5. Dalga Yansımasının Fizyolojisi**

Yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eden arter sertleşmesinden; aralarında elastin liflerinin kopması, elastin ağ içerisinde çapraz bağlantıların oluşması, kollajen birikimi, fibrozis, inflamasyon, medyal düz kas hücre nekrozu, kalsifikasyonlar ve arteriyel duvar içine makromolekül difüzyonunu kapsayan çeşitli mekanizmalar sorumludur (122). Arteriyel ağaç çok sayıdaki dalıyla viskoelastik bir tüptür. Tüpün ucunda (arterioller) direnç yüksek olduğu için dalgalar yansır ve retrograd dalgalar oluşur. Arteriyel sertlik arttığında ileri doğru giden ve yansıyan hızı artar, bu da yansıyan dalganın aort köküne daha erken ulaşmasına ve sistol sonu basıncının artmasına yol açar. Diyastol basıncı düşer, nabız basıncı artar. Bu artış aort nabız basıncında, yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden aort güçlenme indeksi (augmentasyon indeks = Aix) olarak ifade edilmektedir (123).

### **2.6.6. Arteriyel Sertlik İndeksleri**

#### **2.6.6.1. Nabız Dalga Hızı (NDH)**

Arteriyel nabız, kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır ve kalp hızı ile aynı sıklıkta oluşur. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım arteriyel ağaç boyunca pulsasyonlara sebep olur. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından değişiklikler olmaktadır.

Nabız basıncının iki ya da üç dalganın süper arka arkaya gelmesiyle ortaya çıktığı anlaşılmıştır; birincisi kalpten periferde taşınan dalga, ikincisi periferden gelen dalganın yansıması, üçüncüsü ise kalbe yansıyan dalgadır (127).

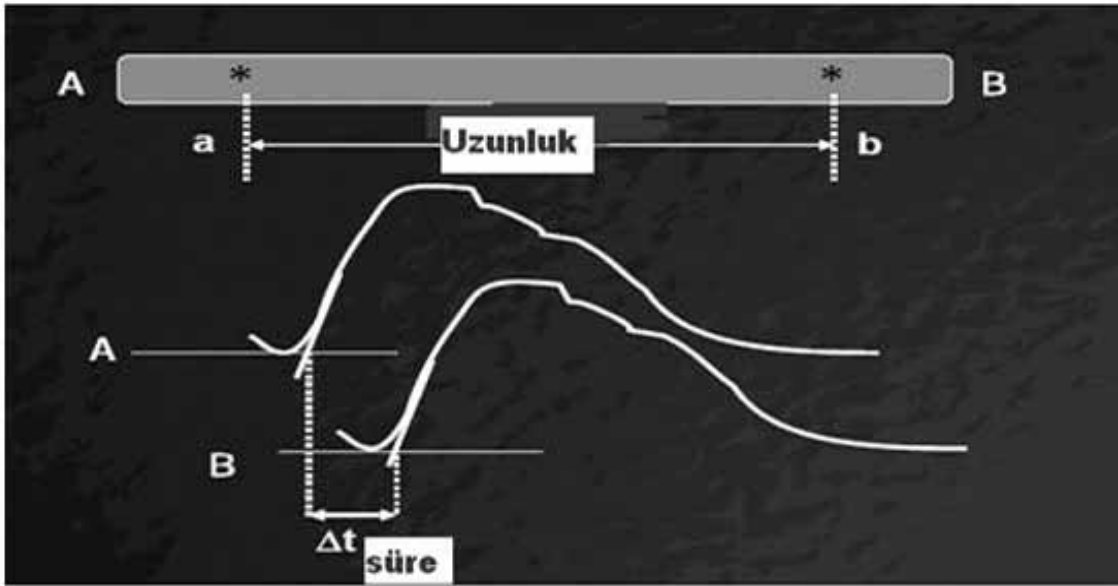
Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arteriyel sertliğe bağlıdır. Oysa ki yansıyan dalga arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç erişkinlerde arterler daha çok esnektir; bu nedenle dalganın taşınma hızı nisbeten düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Daha yaşlı bireylerde arterler daha az esnektir ve nabız ve dalgasının hızı yüksektir. Yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler arteriyel sertliğin ve nabız dalga hızının artmasına bağlanmaktadır (127).

### **Klinikte nabız dalga hızının kullanımı**

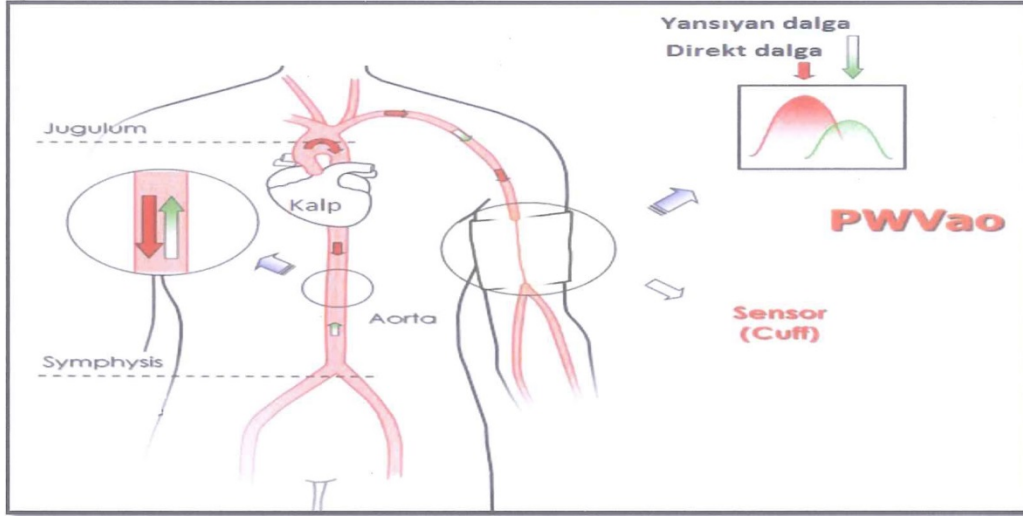
Nabız dalga hızının ölçümünün arteriyel sertliği belirlemede basit, non-invasiv, doğru ve yinelenebilir bir yöntem olduğu kabul edilir. Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Bu dalganın hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH ölçümü arteriyel sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. NDH sağlıklı gençlerde istirahatte 3-5 m/s iken yaşla beraber artmaktadır. Artmış arteriyel sertliğin majör belirleyicisi yaş olmakla beraber kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, DM, sigara kullanımı gibi) arter duvar sertleşmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Nemes ve ark. tarafından yapılan çalışmada NDH ve parasempatik sistem fonksiyonunu karakterize eden kardiyovasküler refleks testleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (109).

Aort nabız dalgası yayılım hızı, aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında nabız dalgası ilerleme zamanı ( $\Delta t$ ) ve iki nokta arası uzaklığın ( $D[m]$ ) (aortanın uzunluğuna denk gelen jugulum-simfisiz pubis arası mesafe) belirlenmesi ile ölçülebilmektedir (şekil 2.3.) (142). Nabız dalga yansımasının fizyolojisi Şekil 2.4.'te gösterilmektedir (128).



**Şekil 2.3.** Nabız dalga hızı (NDH)  $(m/s) = D$  (uzunluk)(m) /  $\Delta t$  (sn) (142)



**Şekil 2.4. :** Nabız dalga yansımasının fizyolojisi (128)

John Crighton Bramwell nabız dalga hızının arteriyel duvar gerginliğine ve kan basıncına oranla değiştiğini, dalga hızının arteriyel duvar elastisitesinin indirekt göstergesi olduğunu belirtmiştir. Bramwell ve Hill arteriyel elastisitenin NDH'dan hesaplanabileceği basit bir formül sunmuşlardır (128).

**Bramwell formülü:**

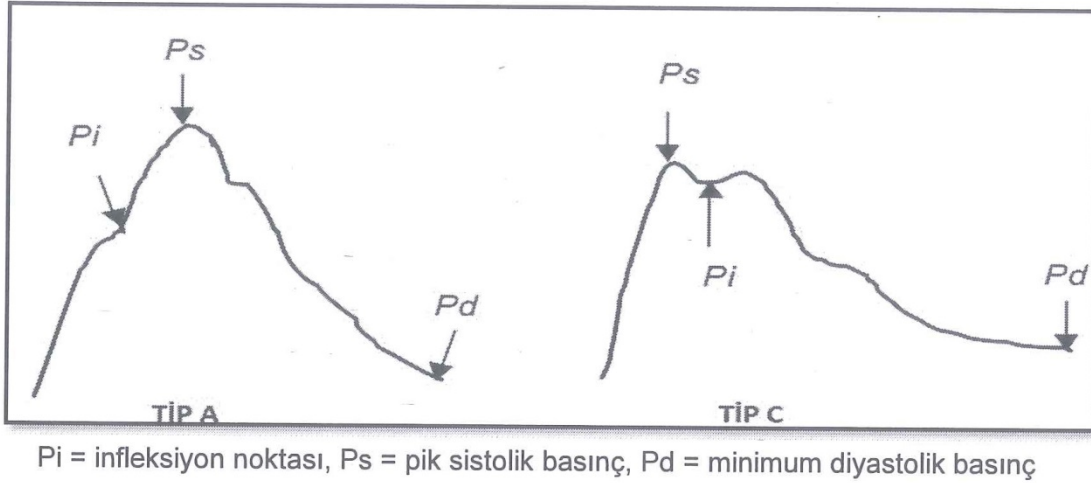
$$\text{Velosite (m/s)} = 3.57/\sqrt{\% \text{volümde artış/mmHg basınçta artış}}$$

Yansıma bölgeleri periferik bölgelere, merkezi arterlerden daha yakın olduğu için nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Nabız dalga hızı asendan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/sn'ye ulaşabilir (124).

Murgo ve arkadaşları nabız dalga eğrisinde bir infleksiyon noktası (ileri giden ve geri yansıyan dalgaların birleştiği nokta) tanımlamışlardır (Şekil 2.5.) (124).



Basınç dalgaları, sistolik kan basıncından sonra infleksiyon noktalı Murgo tip C (genç insanlar) dalgaları ve infleksiyon noktasının sistolik kan basıncından önce geldiği Murgo tip A dalgaları şeklinde sınıflandırılmıştır (124).



Şekil 2.5. Murgo ve ark.'nın tanımladığı nabız dalga eğrileri (124)

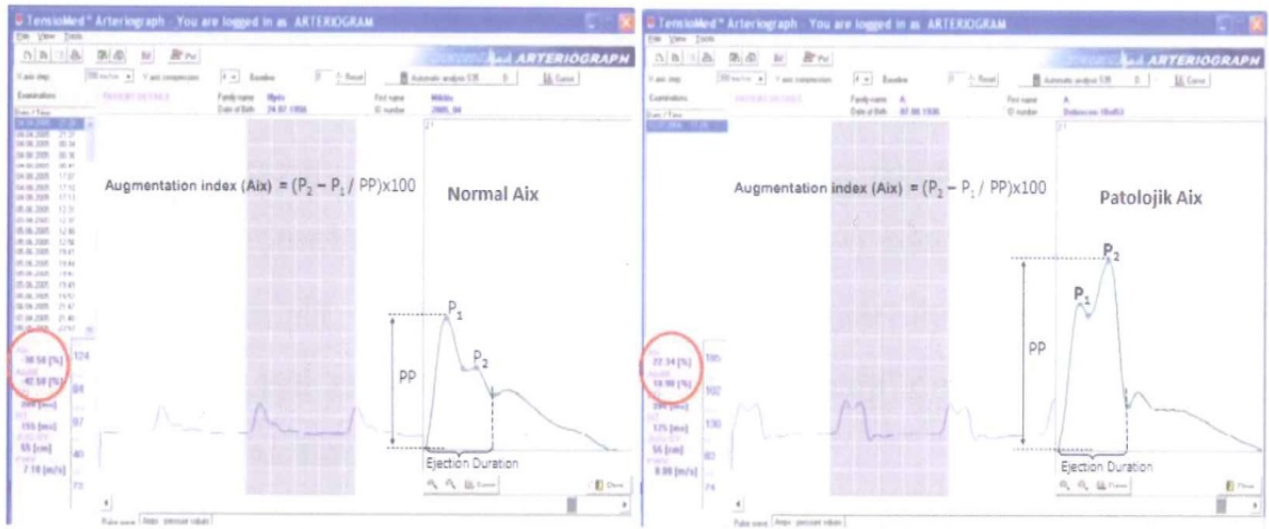
### 2.6.6.2. Güçlenme (Augmentasyon) indeksi (Aix)

Güçlenme (Augmentasyon) indeksi denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-P1) ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır. Aix (%) =  $(P2 - P1) / PP \times 100$

P2 değeri P1 değerinden küçük olursa Aix negatif olacaktır. Tersini durumda periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalga (P2) amplitüdünün direkt dalga (P1) amplitüdünden büyük olması durumunda Aix pozitif olacaktır. Aix değerini arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler,

arterioller) total periferik direncini belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse Aix de o kadar küçük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur. Şekil 2.6.'da normal ve patolojik Aix değerleri arteriograf cihazının bilgisayar ekranında görülmektedir (126).

Aix'in %10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini %28 oranında arttırmaktadır (126).



Şekil 2.6. Normal ve patolojik Aix ölçümleri (126)

### 2.6.6.3. Nabız basıncı

Nabız basıncı sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki mmHg cinsinden farktır. Normal popülasyonda 60 mmHg üzerindeki değeri kardiyovasküler risk olarak sayılmaktadır. Özellikle normal ve düşük diyastolik kan basıncı ile beraber tespit edildiğinde arteriyel sertliği gösterir.

### **2.6.7. Arteriyel sertlik (stiffness) ve nörokardiyojenik senkop**

Aort sertlik indeksleri nörokardiyojenik senkoplu hastalarda ekokardiyografi ile bakıldığında aort strain indeksinin ve aort distensibilitenin sağlıklı popülasyona göre daha düşük olduğu, aort elastik modulus ve aort stiffness indekslerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular nörokardiyojenik senkoplu hastalarda aortun elastik özellikleri değiştiğini göstermekte olup, artan aort sertliğinin bu hastalarda sorumlu belirleyicilerden biri olabileceği düşündürmektedir (104).

Başka bir çalışmada vazovagal senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda aort sertliğini karşılaştırma amacıyla non-invasiv yöntem olarak radyal arter tonometresi kullanılarak aort sertlik parametreleri (santral nabız yüksekliği, santral augmentasyon indeksi ve uyarlanmış augmentasyon indeksi) hemde periferik ve santral SKB, DKB, OAB ve periferik nabız maksimum dP/dt iki grup arasında anlamlı fark olmadığı, sadece vazovagal senkoplu hastalarda T2 (santral nabzın 2. zirvesine ulaşma zamanı) zamanında anlamlı olmayan artış ve T1 (santral nabzın 1. zirvesine ulaşma zamanı) zamanında anlamlı olmayan azalma gösterilmiştir (105).

Nabız dalga hızı ve parasempatik sistem fonksiyonunu karakterize eden kardiyovasküler refleks testleri arasında az-orta derece korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (109).

## **2.6.8. Aort Sertliği Ölçüm Yöntemleri**

### **2.6.8.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler**

Basınç dalga formları, bazı aygıtlar kullanılarak eş zamanlı olarak otomatik kaydedilebilir. Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa) deri üzerine doğrudan uygulanan mekanotransdüserler kullanılır (125). Geçiş süresi eş zamanlı kaydedilen herbir dalga arasındaki algoritma korelasyonu ile belirlenir. Operatör, kaydedilen nabız dalgasının biçimini görselleştirebilir ve değerlendirebilir. Karotis-femoral, karotis-brakiyal, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölge bu yöntemle değerlendirilebilir.

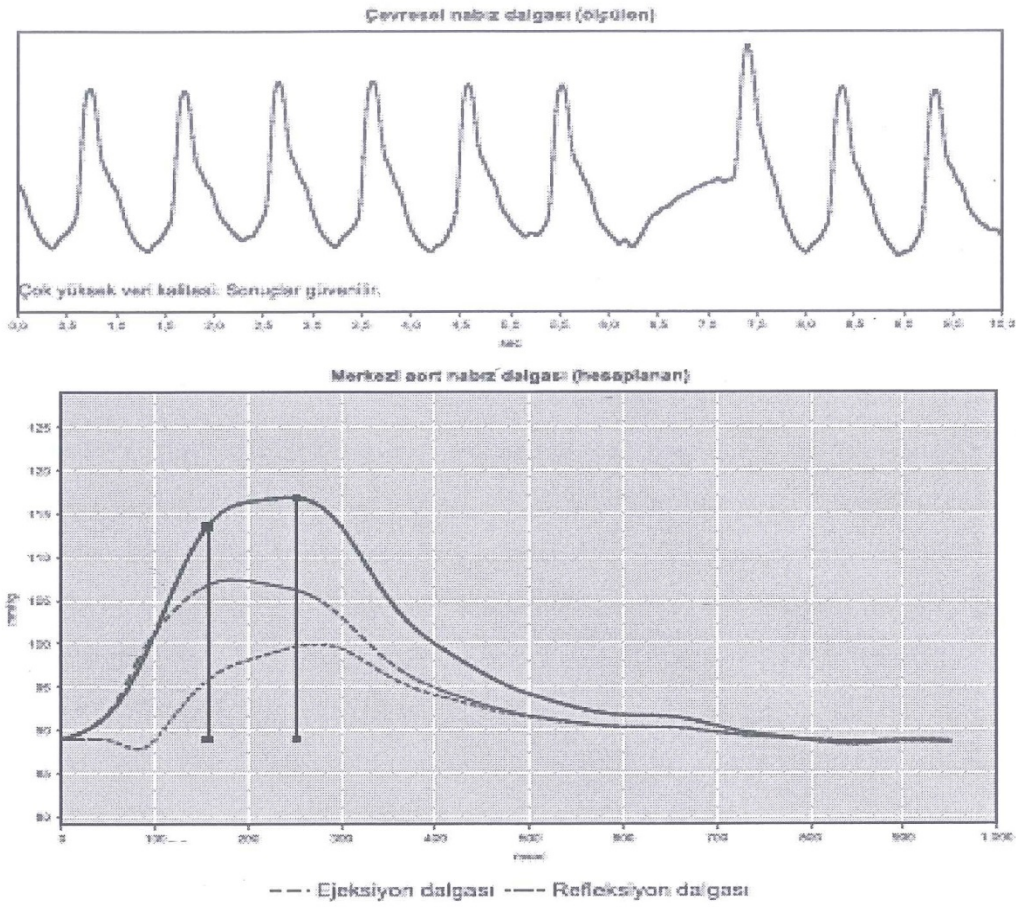
SphygmoCor sistemi (ArtCor, Sidney, Avustralya) ve hayfi aplanasyon tonometresi (Millar, Houston, TX USA) basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçebilir. Eş zamanlı alınan EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) kayıt zamanı arasındaki süreden, distal damardaki nabız kayıt süresi çıkartılarak nabız geçiş süresi hesaplanır.

### **2.6.8.2. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi**

Arteriograf ile yapılan ölçümün temelinde, basit olması ve üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Bu sensörü yüksek doğruluk ve çözünürlük kabiliyeti olan osilometre ile bağlantıya geçirerek elde edilen zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli kalitede elde edilebilmektedir. Elde edilen veriler kablosuz kızıl ötesi iletişim aracılığı ile bilgisayara aktarılarak daha ayrıntılı analiz yapılabilmektedir (Şekil 2.7.).

Arteriograf ile aynı anda birçok parametre ölçülebilmektedir. Bunlar:

- a) Nabız dalga hızı
- b) Sistolik / Diyastolik kan basıncı
- c) Ortalama arter basıncı
- d) Kalp hızı
- e) Santral nabız basıncı
- f) Augmentasyon indeksi
- g) Çevre direnci
- h) Yansıtma büyüklüğü'dir.



**Şekil 2.7.** Arteriograf ile kaydedilen nabız dalga hızı eğrisi (kendi hastalarımızın biri)

Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda efor testinden sonra elde edilen kalp hızı toparlanma indeksinde artmış olması, bu hastalarda vagal aktivitenin artmasının göstergesidir. 2007’de HÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalında yapılan çalışmada, nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda, maksimal efor testi (yaşa göre hesaplanan kalp hızının en az %85’ine ulaşıldığında) sonrası, 1., 2. ve 3. dakikada bakılan kalp hızı toparlanma indeksi kıyaslandığında, nörokardiyojenik senkoplu hastaların kalp hızı toparlanma indeksinde artış olduğu gösterilmiş ve bu indeksin nörokardiyojenik senkop tanısında tilt testinin yerini alması bile yardımcı bir test olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (108).

2007’de HÜTF kardiyoloji Anabilim Dalın’da yapılan çalışmada vazovagal senkoplu hastalarda Amitriptilin 10 mg, senkop rekürrensini azalttığı gösterilmiştir (133).

Ancak nörokardiyojenik senkoplu hastalarda nabız dalga hızının artıp artmadığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu nedenle nörokardiyojenik senkoplu hastalarda NDH’nı sağlıklı popülasyona göre artacağını düşünerek çalışmamızı planladık ve sağlıklı popülasyona göre artmış NDH bir bakıma tilt testindeki senkopu öngördürebileceğini ve nörokardiyojenik senkopun tanısının NDH ile de konulabileceğini hipotez ettik. Ayrıca nörokardiyojenik senkop tanısı konulan hastalarda verilen Amitriptilin 10 mg, NDH üzerinde etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya haziran 2013 - şubat 2014 arasında HÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı'na senkop şikayeti ile başvuran, dışlama kriterleri olmayan ve tilt testi yapılan hastalar alındı. 31 Hastada nörokardiyojenik senkop tanısı konulup, medikal tedavi ( Amitriptilin 10 mg ) başlandı ve 1. 3. ve 6. aylarda takiplerle kontrol edildi. Senkopu olmayan 31 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak seçildi. Hasta gruba ve kontrol grubuna bazal, 1., 3. ve 6. aylarda nabız dalga hızı analizi yapıldı. Hastaların ve kontrol grubunun bazal demografik özellikleri, ek hastalık, ilaç ve sigara kullanım durumları kayıt altına alındı. Hastaların ilk EKG'leri değerlendirildi ve tüm hastalara yapısal kalp hastalığını araştırmak için ekokardiyografi (Vingmed System 5 GE ultrasound, Horten, Norway) ve ritm bozukluklarını araştırmak için holter izlemi ve rutin kan incelemesi yapıldı [tam kan sayımı, biyokimya, lipid profili, tiroid fonksiyon testi].

##### 3.1.1. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Nörokardiyojenik kaynaklı olmayan senkop
- Yapısal veya elektriksel kalp hastalığı olanlar
- Arteriyal hipertansiyon veya diyabeti olanlar
- Nörolojik, psikolojik, metabolit bozukluğu olanlar



### 3.2. Tilt testi

Nörokardiyojenik senkoplu hastaları belirlemek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneğinin Senkop tedavisi kılavuzunda önerilen şekilde tilt testi 70 derece eğimli tilt masasında en az 20 dakika pasif tilt sonrası dil altı nitrat ile provakasyonu takiben 25 dakika toplam 45 dakika süren protokol uygulandı.

### 3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Nabız dalga hızı analizi, senkopu olan grupta ve kontrol grubunda bazal ve tedavi başladıktan 1. 3. ve 6. aylarda, kol bölgesinden ölçüm yapan Mobil-O-Graph 24 h ABPM NG® cihazı kullanılarak (şekil 3.1.) yapıldı. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, merkezi sistolik kan basıncı, merkezi diyastolik kan basıncı, kalp hızı, nabız basıncı, nabız dalga hızı, kardiyak debi, toplam sistemik vasküler direnç, güçlenme (augmentasyon) indeksi verileri ölçüldü.

Hastalar 30 dakika dinlendikten sonra sırt üstü yatarken ölçümler yapıldı. Ölçümler gündüz saatlerinde sessiz, kısık ışıklı, oda sıcaklığı 24-25 derece olduğu durumda yapıldı.

Cihaz ile kan basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon tespit edilen sistolik basınç değerinin en az 35 mmHg üstünde şişirilerek brakial arter oklüzyonu gerçekleştirilmiş ve ölçüm süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 8 saniye) kan akımı durdurulmuştur. Bu durumda (stop-flow condition) akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt P1) ve geç (geriye

akseden P2) sistol ve diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında, atan kanın bir zara vurması gibi membranda sezilir hale gelmektedir.



**Şekil 3.1.** Arteriograf cihazı

Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarıp yaygın hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarılmaktadır. Bilgilerin işlenmesi için geliştirilen yazılım ile Aix ve NDH değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedilir.

### 3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (karar no:GO 14/ 111 - 01). Çalışmaya katılan tüm hastalarda, hasta bilgilendirme ve onam formu alınmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS inc. Chicago. IL ) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sertleşme parametreleri, kan basınçları, çevre direnci ve yansıtma büyüklüğü değerlerinin takip sonrası değişimleri tekrarlı örneklerde çift yönlü ANOVA testi ile incelendi. Daha sonra optimal kesim noktaları ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel analizlerde  $p<0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grupların Demografik Özellikleri

Tilt testi ile nörokardiyojenik senkop tanısı konulan (28'i vazodepresör, 3'ü kardiyoinhibitör) 31 hastaya arteriografi cihazı ile ölçüm alındıktan sonra, Amitriptilin 10 mg tedavisi başlandı ve 1. 3. ve 6. ay kontrollerinde tekrar arteriografi cihazı ile ölçüm alındı. Senkopu olmayan 31 sağlıklı gönüllüden de arteriograf cihazı ile bazal, 1. 3. ve 6. aylarda kayıt alındı.

Yaş ortalaması hasta grubunda  $30\pm 13$  ve kontrol grubunda  $32\pm 13$  yıl idi. Tüm popülasyon 44 erkek varken gruplarda 22 erkek vardı. Tüm grubun vücut kitle indeksi ortalaması  $23,7\pm 5$   $\text{kg/m}^2$  (hasta grupta  $23,1\pm 5$  ve kontrol grubunda  $24,1\pm 5$ ) idi. Her iki grupta hastaların 11'i (%35,5) sigara kullanıyordu.

Hastaların toplam 3'ünde (%4,8) anemi, 2'sinde (%3,2) hiperlipidemi, birinde (%1,6) İdiyopatik Trombositopenik Purpura (ITP), 2'sinin (%3,2) EKG'sinde sağ dal bloğu (RBBB) görüldü.

Hastaların 2'si (%3,2) Ferrosanol ve biri (%1,6) ASA 100 mg kullanmaktaydı.

Bir hastaya EPS işlemi yapıldı. Tilt testi öncesi 11 hastada (%35,5) EEG'nin, 10 hastada (%32,2) kraniyel MR'ın, 3 hastada (%9,6) kraniyel BT'nin normal olduğu görülmüştür.

Hastaların ortalama senkop atağı sayısı  $3\pm 1$  (en az:1, en fazla:6) idi. Hastaların %20,9'ü 1 kez, %22,5'i 2 kez, %56,6'ü üç ve daha fazla senkop geçirmişti. Hastaların 13'ünde (%42) senkop sırasında fiziki hasar oluşmuştu. Hastaların tilt testi sırasında, ortalama senkop süresi  $20\pm 15$  sn idi.

Takipte hastaların ortalama senkop sayısının  $1,2 \pm 0,7$  'ye kadar azaldığı görülmüştür ( $p=0,002$ ).

Hasta ve kontrol grubunun demografik bulguları tablo 4.1.'de detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=62)	Hasta Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=31)	p
<b>Bazal Özellikler</b>				
Yaş	31±13	30±13	32±13	0,89
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	44 (70,9)	22 (71,0)	22 (71,0)	1,00
Kadın	18 (29,0)	9 (29,0)	9 (29,0)	1,00
VKİ	23,7±5	23,1±5	24,1±5	0,69
Sigara	22 (35,5)	11 (35,5)	11 (35,5)	1,0
<b>Ek hastalık</b>				
Anemi	3 (4,8)	1 (3,2)	2 (6,4)	0,18
ITP	1 (1,61)	1 (3,2)	-	0,25
Hiperlipidemi	2 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	1,0
<b>EKG değişikliği</b>				
RBBB	2 (3,2)	2 (6,5)	-	0,12
<b>Kullanılan ilaçlar</b>				
Ferrosanol	2 (3,2)	1(3,2)	1(3,2)	1,0
ASA	1 (1,61)	1 (3,2)	-	0,25
<b>Senkop Bilgisi</b>				
<b>Sayısı</b>				
1		6 (20,9)		
2		7 (22,5)		
3 ve üstü		18 (56,6)		
<b>Senkopun ortalama süresi (sn)</b>				
		20 ± 15		

## 4.2. Nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve kontrol grubunun arteriograf parametreleri sonuçları

Nörokardiyojenik senkoplu hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla nabız dalga hızının (NDH veya PWV) anlamlı bir şekilde yüksek olduğu izlendi ( $5,7\pm 1,3$  ve  $5,2\pm 1,2$ ,  $p=0,005$ ).

Nörokardiyojenik senkoplu hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla diğer arteriografi parametrelerinde anlamlı fark olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubunun bazal arteriograf parametreleri tablo 4.2.'de detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta ve kontrol grubun bazal arteriografi parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	Hasta Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=31)	p
SKB	114,2±10,7	118,4±11,0	0,133
DKB	74,4±8,7	78,6±9,7	0,078
OAB	92,4±8,3	95,2±7,9	0,179
MSKB	102,8±10,5	106,3±11,3	0,211
MDKB	74,6±8,3	79,1±10,6	0,068
Nabız	76,2±13,2	75,6±12,9	0,857
Nabız Basıncı	39,9±6,6	40,1±5,7	0,899
AIX	24,3±8,0	24,5±8,7	0,944
CO	4,1±0,4	4,20±0,5	0,388
ÇD	1,2±0,1	1,2±0,2	0,804
YB	56,7±9,6	57,6±8,3	0,694
<b>PWV</b>	<b>5,7±1,3</b>	<b>5,2±1,2*</b>	<b>0,005</b>

YB: Yansıtma büyüklüğü; SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, MSKB: Merkezi sistolik kan basıncı, MDKB: Merkezi diyastolik kan basıncı, AIX: Augmentasyon indeksi, CO: Cardiac Output, ÇD: Çevre direnci, PWV: Pulse wave velocity

\*  $p<0,05$  istatistiksel anlamlılık

Başlangıç ve takip sonrası hasta grubundaki arteriografi parametrelerindeki değişim Tablo 4.3.'te ve kontrol grubununki Tablo 4.4.'de detaylı olarak gösterildi.

**Tablo 4.3.** Hasta grubunda başlangıç ve takip sonrası Arteriografi parametrelerindeki değişim

Değişkenler	Başlangıç değerler	Takip			p <sup>‡</sup>	p (düz) <sup>†</sup>
		1.Ay	3.Ay	6.Ay		
SKB	114,2±10,7	121,3±13,7 <sup>§</sup>	128,3±9,7 <sup>§#</sup>	134,7±6,8 <sup>§#!</sup>	0,014*	0,021*
DKB	74,4±8,7	80,5±11,1 <sup>§</sup>	86,3±5,7 <sup>§#</sup>	91,9±6,8 <sup>§#!</sup>	0,012*	0,016*
OAB	92,4±8,3	99,0±12,4 <sup>§</sup>	100,3±8,2 <sup>§</sup>	105,6±6,6 <sup>§#!</sup>	0,033*	0,040*
MSKB	102,8±10,5	109,5±13,2 <sup>§</sup>	115,8±9,5 <sup>§#</sup>	120,7±7,5 <sup>§#!</sup>	0,016*	0,030*
MDKB	74,6±8,3	80,3±12,6 <sup>§</sup>	86,8±2,9 <sup>§#</sup>	95,8±6,3 <sup>§#!</sup>	0,010*	0,023*
Nabız	76,2±13,2	84,3±13,1 <sup>§</sup>	92,0±12,5 <sup>§#</sup>	99,8±11,4 <sup>§#!</sup>	0,019*	0,024*
Nabız Basıncı	39,9±6,6	40,8±5,8	41,5±6,2	42,3±7,3	0,648	0,958
AİX	24,36±8,0	25,8±9,9	26,77±8,1	26,64±6,8	0,739	0,895
CO	4,10±0,4	4,41±0,2 <sup>§</sup>	4,73±0,3 <sup>§#</sup>	4,96±0,3 <sup>§#!</sup>	0,024*	0,031*
ÇD	1,26±0,1	1,27±0,2	1,27±0,1	1,26±0,2	0,843	0,998
YB	56,7±9,6	59,8±7,1 <sup>§</sup>	58,8±13,8 <sup>§</sup>	58,5±7,2 <sup>§#!</sup>	0,08	0,075
PWV	5,7±1,3	5,8±1,4	5,9±1,5	5,8±1,4	0,562	0,864

§: Takip öncesine göre farklılık vardır (p<0.05)

# : Takip sonrası 1.Ay'a göre farklılık vardır (p<0.05)

! : Takip sonrası 3.Ay'a göre farklılık vardır (p<0.05)

p<sup>‡</sup> : Etkileyen faktörler yoktur.

p (düz)<sup>†</sup> : düzeltilmiş p değeri: Yaş, cinsiyet ve VKİ etkileri arındırıldı.

YB: Yansıtma büyüklüğü; SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, MSKB: Merkezi sistolik kan basıncı, MDKB: Merkezi diyastolik kan basıncı, AIX: Augmentasyon indeksi, CO: Cardiac Output, ÇD: Çevre direnci, PWV: Pulse wave velocity

**Tablo 4.4.** Kontrol grubunda başlangıç ve takip sonrası Arteriografi parametrelerindeki değişim

Değişkenler	Başlangıç değerler	Takip			p
		1.Ay	3.Ay	6.Ay	
SKB	118,4±11,0	117,3±13,1	119,3±9,7	117,7±6,8	0,688
DKB	78,6±9,7	80,5±11,1	76,3±5,7	79,9±6,8	0,854
OAB	95,2±7,9	96,0±12,4	94,3±8,2	95,6±6,6	0,899
MSKB	106,3±11,3	102,5±13,2	107,8±9,5	105,7±7,5	0,694
MDKB	79,1±10,6	74,3±12,6	76,8±2,9	78,8±6,3	0,754
Nabız	75,6±12,9	74,3±13,1	76,0±12,5	75,8±11,4	0,857
Nabız Basıncı	40,1±5,7	39,9±5,8	41,5±6,2	40,3±7,3	0,958
AİX	24,5±8,7	25,8±9,9	24,37±8,1	24,64±6,8	0,944
CO	4,2±0,5	4,2±0,2	4,2±0,3	4,2±0,3	0,958
ÇD	1,27±0,2	1,27±0,2	1,27±0,1	1,27±0,2	0,998
YB	57,6±8,3	58,8±7,1	58,8±13,8	58,5±7,2	0,987
PWV	5,2±1,2	5,2±1,4	5,2±1,5	5,2±1,4	0,995

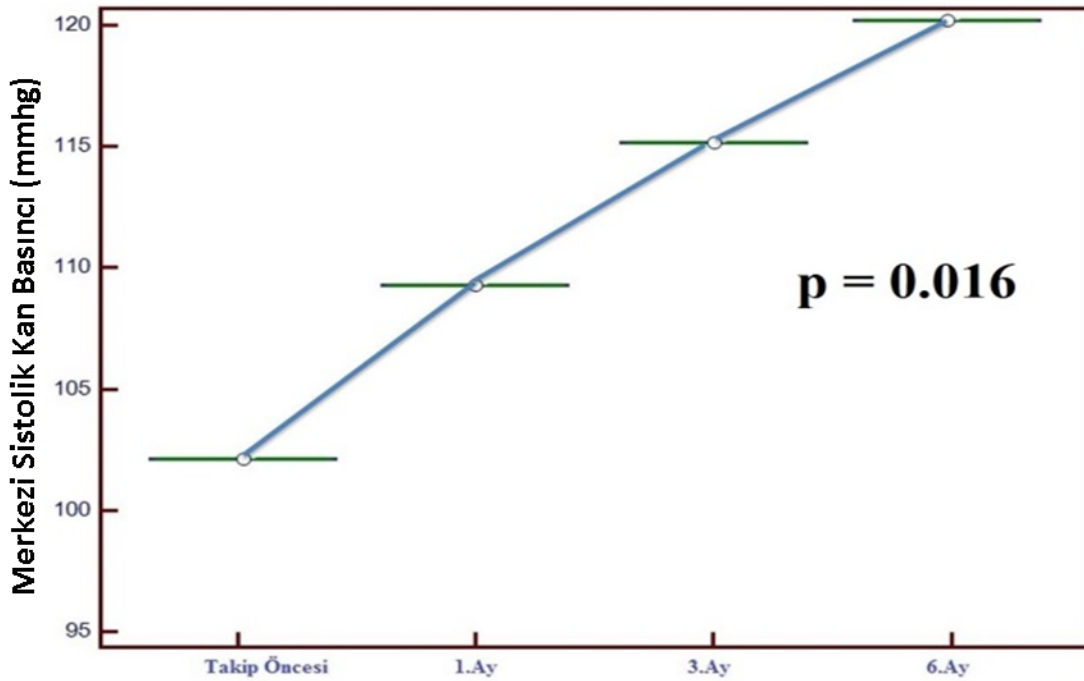
YB: Yansıtma büyüklüğü; SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, MSKB: Merkezi sistolik kan basıncı, MDKB: Merkezi diyastolik kan basıncı, AİX: Augmentasyon indeksi, CO: Cardiac Output, ÇD: Çevre direnci, PWV: Pulse wave velocity

Kontrol grubun takibinde sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) düzeyleri sabit seyrederken, hasta grubun takibinde SKB ve DKB ortalamaları tüm izlemlerde progresif olarak anlamlı artış gösterdi.

Kontrol grubun takibinde ortalama arter basıncı (OAB) sabit seyredirken hasta grubun takiplerinde OAB düzeyleri anlamlı artış gösterdi, fakat takip sonrası 1. ay ile 3. ay arasında farklılık yoktu, 6. ay'daki izlemde 1. ay ve 3. ay'a kıyasla anlamlı artış saptandı.



Kontrol grubun takibinde merkezi sistolik kan basınç (MSKB) ve merkezi diyastolik kan basınç (MDKB) sabit seyrederken hasta grubun takiplerinde MSKB (şekil 4.1.) ve MDKB düzeyleri tüm izlemlerde progresif anlamlı artış gösterdi.

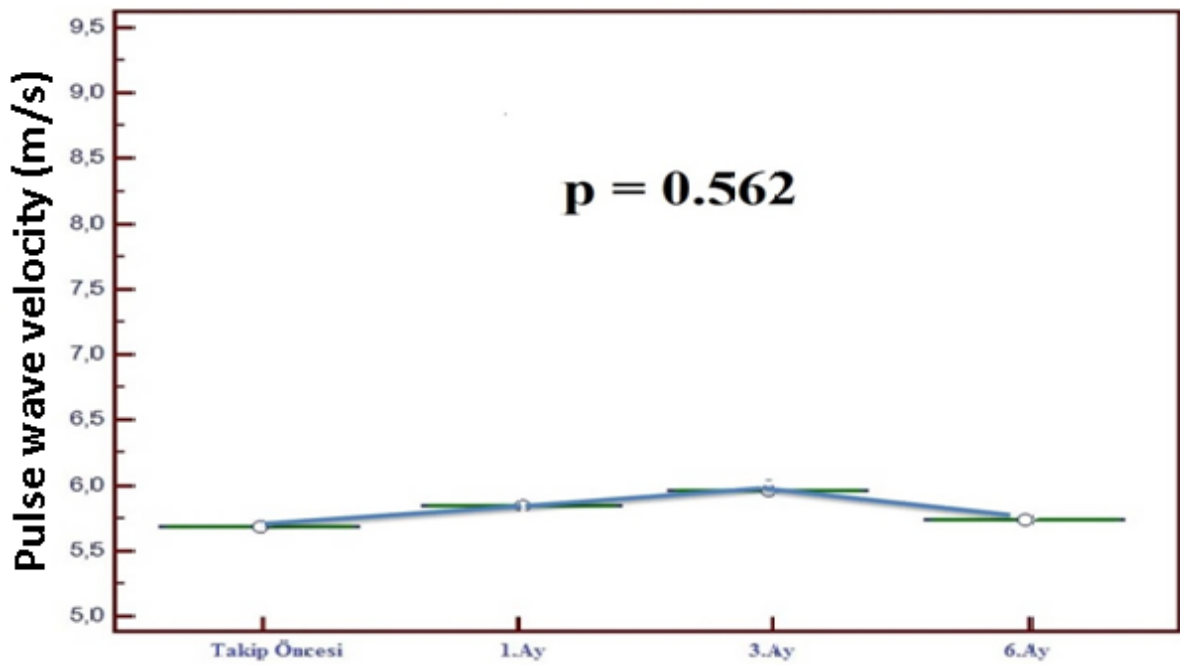


**Şekil 4.1.** Hasta grubun takibinde merkezi sistolik kan basıncının değişim grafiği

Kontrol grubun takibinde nabız sayısı sabit seyrederken hasta grubun takiplerinde nabız sayısının ortalaması tüm izlemlerde birbirinden farklılık göstererek progresif arttığı saptandı.

Kontrol grubun takibinde nabız basıncı sabit seyrederken hasta grubun takiplerinde nabız basınç değerlerinde artış gözlemlense de bu fark bazal değere göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nörokardiyojenik senkoplu hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla nabız dalga hızı anlamlı yüksek olduğu izlenirken ( $5,7\pm 1,3$  ve  $5,2\pm 1,2$ ,  $p=0,005$ ), takiplerde kontrol grubun nabız dalga hızı sabit seyrederken, hasta grubun takiplerinde NDH'ında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış izlendi (Şekil 4.2).

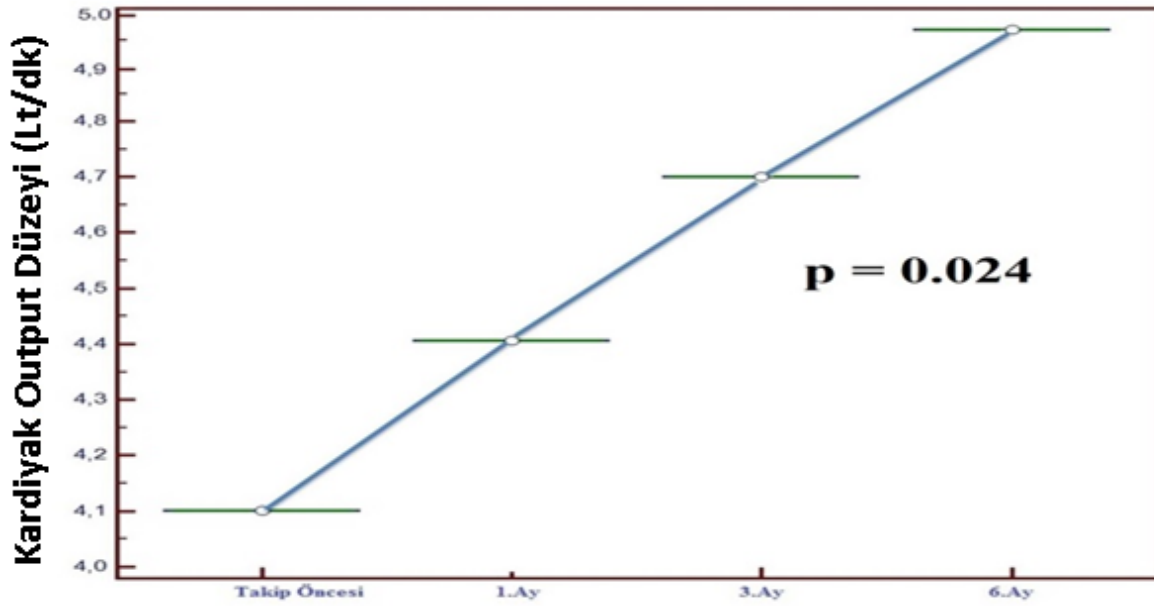


Şekil 4.2. Hasta grupta nabız dalga hızı düzeyinin takip sonrası değişimi grafiği

Kontrol grubun takibinde Augmentasyon indeksi (Aix) sabit seyredirken hasta grubun takiplerinde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış gösterdi.

Kontrol grubun takibinde kardiyak debi (CO) sabit seyredirken hasta grubun takiplerinde, bu parametre tüm izlemlerde progresif artış gösterdi (şekil 4.3.).

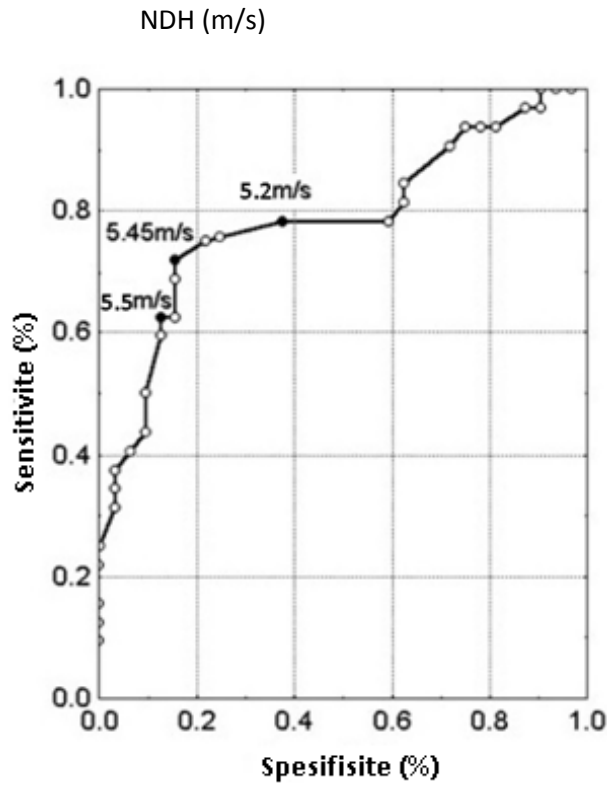
. Çevre direnci (ÇD) ve yansıtma büyüklüğü (YB) ise her iki grubun takiplerinde anlamlı bir farklılık göstermedi.



Şekil 4.3. Hasta grupta kardiyak output düzeyinin takip sonrası değişim grafiği

### 4.3. Nabız dalga hızının senkopu öngörmede sensitivite ve spesifitesinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Elde ettiğimiz sonuçlara göre nabız dalga hızının nörokardiyojenik senkoplu hastalar için sensitivite ve spesifitesi ROC eğrisine göre hesaplandı ve şekil 4.4.'te gösterildi.



**Şekil 4.4.** ROC eğrisine göre nabız dalga hızının senkopu öngörmede sensitivite ve spesifitesi

#### 4.4. Nabız dalga hızının alınan sınır değerlerine göre nörokardiyojenik senkoplu hastaları ve sağlıklı kontrolü saptamada sensitivite ve spesifisitesi

Bu sonuçlara göre nörokardiyojenik senkop tanısını öngörmeye, NDH'nin sınır değeri 5,45 ve üzeri alınca sensitivitesi %72 spesifisitesi %84 olarak bulunmuştur.

	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Tilt testi	32-85	80-90
NDH	72	84

## 5. TARTIŞMA

Bugüne kadar literatürde, nörokardiyojenik senkoplu hastalarda arteriyel sertlik parametreleri bakılsa da, bu hastalarda medikal tedavi verildikten sonra nabız dalga hızını araştıran çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışma, nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve gönüllü sağlıklı popülasyon arasında NDH'yi karşılaştıran, hem de bu hastalarda verilen medikal tedavinin (Amitriptilin 10 mg) NDH üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda periferik kan göllenmesi ile kardiyak dolum basıncında düşüş olmaktadır. Ventriküler dolum basıncında düşme sonucu, mekanoreseptörlerin aşırı uyarılması ile afferent nöral uyarı artar ve bu artış, periferik kan damarlarında sempatik aktivitenin akut kesilmesi ve kalpte vagal aktivitenin artması ile hipotansiyon, bradikardi veya her ikisine neden olup, semptomların ortaya çıkması ile sonuçlanır.

Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda kalp hızı ve kan basıncının rolü önemlidir ve bu iki parametre arterlerin distensibilite ve sertliğini etkilemektedir; çalışmalarda nörokardiyojenik senkoplu hastalarda aort ve karotid arterlerin distensibilite ve sertlik indekslerinin değiştiği gösterilmiştir (104,134). Ortostatik stres sırasında, arteriyel baroreseptörler santral venöz ve arter basınçlarındaki düşüşü algılayarak refleks kalp hızı değişikliklerini ve vazokonstriksiyonu kontrol eder. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda kompensatuar refleksleri etkinleştirmek için otonom sinir sisteminin yetersizliği, patolojik sürecin bir nedeni olarak görünmektedir. Otonom sinir sistem yetersizliğinde ortostatik strese yanıt olarak, sempatik vazomotor yolların total periferik damar direncini arttırması mümkün olmamaktadır. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda hipotansif durumlardaki

vagal baroreseptörlerin kalp hızı yanıtı üzerinde etkisi bozulmuştır. Bu tepkiler ve vazomotor yetmezliğin kombinasyonu sonucu diyafram altında venöz kan artışı olur bu da venöz dönüşte ve kalp debisinde azalmaya neden olur.

Büyük damarların sertliğinin artması ile de periferik damar dolaşımına pompalanan kan hacmi azalır.

Arteriyel sertlik, normal aort kompliyansinin azalmasıdır ve yaşlanma süreci ve aterosklerozin bir göstergesi olduğu bilinmektedir. Arteriyel sertlik, deformasyona karşı elastik direnç olarak tarif edilir ve vasküler düz kas hücreleri, elastin, kollajen ve fibrilin fiberler içeren hücre dışı matriks arasındaki karmaşık etkileşimlerden etkilenir. Aort sadece sistol esnasında bir kanal olarak değil aynı zamanda kan için bir rezervuar olarak hareket etmektedir. Aort, ventrikül ejeksiyonu tarafından oluşan kan basıncının ani salınımlarını azaltarak, periferdeki dokulara perfüzyon sağlanması için hizmet vermektedir. Normal kişilerde, sol ventrikül ejeksiyonu, nispeten yavaş nabız dalga hızı 5-7 m/s ile nabız basınç oluşturur.

Sucu MM. ve arkadaşları, kardiyovasküler hemostazda aortun önemli modülatör olduğu hipoteziyle yaptıkları çalışmalarında sağlıklı popülasyon ve nörokardiyojenik senkoplu hastaların ekokardiyografik olarak karşılaştırılmasında aortun diyastolik ve sistolik çaplarının, E/A'nın her iki grupta eşit olduğunu, aort strain indeks ve aort distensibilitenin nörokardiyojenik hastalarda daha düşük olduğunu, aort elastik modulus ve aort stiffness indekslerin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın bulguları nörokardiyojenik senkoplu hastalarda aort elastik özellikleri bozulmuş olduğunu göstermekte olup, artan aort sertliğinin bu hastalarda sorumlu belirleyicilerden biri olabileceği düşündürmüştür(104). M. Ali Elbey ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada nörokardiyojenik

senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyon arasında, karotid arterin elastisite parametrelerini karşılaştırıldığında bu hastalarda karotid arterin distensibilite ve strainin daha düşük olduğu ve karotid elastik modülü ve stiffness indekslerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları nörokardiyojenik senkoplu hastalarda karotid arterin elastik özellikleri bozulmuş olduğunu göstermekte olup, artan karotid arter sertliğinin de bu hastalarda sorumlu belirleyicilerden biri olabileceği düşündürmektedir (134).

Sağlıklı bireylerde, ortostatik stres sempatik aktivitede artmaya eşzamanlı parasempatik aktivitede azalmaya yol açar. Bu kompleks vasküler otonomik ayarlama işleminin bir sonucu olarak, kalp hızındaki artış ve vazokonstriksiyon, kan basıncının dengeli bir durumda kalmasını sağlar (106). Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda sempatik akışta kalıcı anormallikler olduğu Bechir ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (107).

Daha önce Nemes A. ve ark. tarafından yapılan çalışmada NDH ve parasempatik sistem fonksiyonunu karakterize eden kardiyovasküler refleks testleri arasında az-orta derece korelasyon olduğu gösterilmiştir (109).

Sucu MM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nörokardiyojenik hastalarda aortun elastik özellikleri ve M. Ali Elbey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada karotid arterin elastik özellikleri ekokardiyografi ile değerlendirilmiş (104,134). Bizim çalışmamızda nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda brakial arteriyel sertlik indeksi olarak NDH'ını karşılaştırma amacıyla non-invasiv yöntem olarak arteriograf kullanıldı ve nörokardiyolojik senkoplu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre (sırayla  $5,7 \pm 1,3$  m/s ve  $5,2 \pm 1,2$ ,  $p=0,005$ ) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ve Amitriptilin 10 mg başlandıktan sonraki



takiplerde anlamlı olmayan artış izlenmiştir. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda, sağlıklı popülasyona göre NDH'nın yüksek olması, Nemes ve arkadaşları tarafından elde edilen sonuçlara uymaktadır ve nörokardiyojenik senkoplu hastalarda parasempatik fonksiyonun daha aktif olduğunu göstermektedir. Ancak bu hastalarda verilen medikal tedavi ( Amitriptilin 10 mg ) sonrası, bu ilacın antikolinerjik etkisinden dolayı NDH'ında düşüş beklememize rağmen takiplerde NDH'da anlamlı olmayan artış izlenmiştir.

Jan SIMEK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vazovagal senkopu olan hastalara, FAP (parmak arter basıncında) yöntemi ile arteriyel dalgayı değerlendirmişler ve vazovagal senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyon kıyaslandığında SI'nın (Stiffness Index) hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (hasta grupta  $5,79 \pm 0,70$  m/s, kontrol grupta  $5,2 \pm 0,36$  m/s )(130). Jan SIMEK ve ark. Stiffness Indexin, karotis ve femoral arterler gibi büyük arterlerin nabız dalga hızı ile yakın ilişkili olduğunu (131) ve Bramwell-Hill formülündeki NDH ve arteriyel distensibilite eşitliğine dayanarak, bu hastalarda SI'indeki anlamlı yüksekliğini büyük damarların elastisitesinin azaldığının göstergesi olduğunu ortaya koymuşlardır ve aksine, büyük arterlerin sertliğinden kaynaklanan hastalıklar (aterosklerz ve hipertansiyon gibi) vazovagal senkop ile ilişkili olmadığına göre yalnız arteriyel sertlik artışının, vazovagal senkopun patofizyolojisinde sorumlu olmadığını ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda arteriyel parametreler brakial arterden bakılmış ve her iki grubdaki NDH'ı, Jan SIMEK ve arkadaşlarının parmak arterden elde eden sonuçlarıyla uyumlu olduğu izlenmiştir ve biz bu hastalarda NDH'nın yüksekliğini damarların sertliğine ek olarak, Names A. ve arkadaşlarının çalışma sonucuna

dayanarak, daha aktif parasempatik fonksiyon ve otonom sistem bozukluğuna ilişkin olduğunu düşünmekteyiz.

Simon Pecha ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise vazovagal senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda aort sertliğini karşılaştırılma amacıyla non-invasiv yöntem olarak radyal arter tonometresi kullanılarak hem aort sertlik parametrelerinde (santral nabız yüksekliği, santral augmentasyon indeksi ve uyarlanmış augmentasyon indeksi) hem de periferik ve santral SKB, DKB, OAB ve periferik nabız maksimum  $dP/dt'$ 'de iki grup arasında anlamlı fark olmadığı, sadece vazovagal senkoplu hastalarda T2 (santral nabzın 2. zirvesine ulaşma zamanı) zamanında anlamlı olmayan artış ve T1 (santral nabzın 1. zirvesine ulaşma zamanı) zamanında anlamlı olmayan azalma gösterilmiştir (105).

Bizim çalışmamızda da Simon pecha ve ark. yaptığı çalışma gibi nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyon arasında, santral ve periferik SKB, DKB, OAB'de bir fark olmadığı gösterildi. Ancak nörokardiyojenik senkoplu hastalarda Amitriptilin 10 mg başladıktan sonraki takiplerinde her üç parametrede progresif olarak anlamlı artış olduğu gösterildi.

Bizim çalışmamızda da Simon Pecha ve ark. yaptığı çalışmasında olduğu gibi augmentasyon indeksin nörokardiyojenik senkopu olan hastalar ve sağlıklı popülasyonda benzer olduğu ( $24,36 \pm 8,0$  ve  $24,51 \pm 8,7$ ,  $p=0,94$ ) gösterilmiştir ve ek olarak nörokardiyojenik hastalarda medikal tedavinin (Amitriptilin 10 mg) de augmentasyon indeksi değiştirmedeği saptanmıştır ve Aix indeksin arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direncinin belirlemekte olduğunu (126) dayanarak nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyon arasında benzerlik olması ve takip sırasında bu

indeksin değişmemesi, bu hastaların patofiyolojisinde damarların total periferik direncinin sorumlu olmadığı ve verdiğimiz medikal tedavinin (Amitriptilin 10 mg), kan basıncını arttırmada etkisinin, periferik direnç üzerinden daha fazla oranda, kardiyak debinin artması ile olduğunu düşündürür ( $KB = \text{kardiyak debi} \times \text{periferik direnç}$ ).

Son dönemlerde kalp hızı değişkenliği (HRV) çalışmalarda yer almaktadır ve HRV'de ölçülen SDNN (standard deviation of all normal RR intervals), SDANN (standard deviation of the average normal RR intervals for all 5 min segments) sempatik aktivite ve sempato-vagal dengenin belirleyicisidir ve rMSSD (root mean square of differences between adjacent R-R intervals), pNN50 (percentage of adjacent R-R intervals that varied by >50 ms) vagus aktivitesinin belirleyicisidir ve SDNN ve SDANN'nın azalması kardiyovasküler otonomik dengesinin bozulmasının göstergesidir ve kardiyovasküler hastalıkların pre-klinik markeri olan sol ventriküler hipertrofi ve aort sertliğine eşlik ettiği gösterilmiştir (135). Erdal Gursul ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HRV'yı vazovagal senkoplu hastalarda ölçmüşlerdir ve kardiyoinhibitör tip vazovagal senkoplu hastalarda HRV'nın diğer tiplere göre daha uzun olduğu gösterilmiştir(136).

Vazovagal senkop tedavisinde intravasküler hacmi arttıran sıvılar, tuz ve fludrokortizon, beta blokerler, serotonin reuptake inhibitörler, disopiramid, alfa agonistler ve teofilin gibi çok sayıda ilaç ve stratejiler denenmiştir. Di Girolamo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paroksetin, bir SSRI grubu ilacı, vazovagal senkoplu hastalarda senkop atak sayısını azalttığı gösterilmiş (137). Mitodrine, bir periferik alfa reseptör agonisti, tilt testi sırasında ortostatik toleransı arttırdığı gösterilmiş ama sistolik hipertansiyon gibi ciddi yan etki yapmaktadır (138). Beta

blokerler ile çalışma sonuçları karışıktır ve Sheldon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metoprololun vazovagal senkoplu hastalarda atakların nüksini önlemede etkili olmadığı göstermişlerdir (139). Disopiramide, sınıf 1A antiaritmik ilaç, sol ventriküler kontraksiyonu azaltarak (negatif inotropik özelliği) tilt testinden kaynaklı senkopu önlediği, hemde antikolinerjik etkisi ile bradikardi/asistolü önlediği gösterilmiştir ancak bu ilacın ciddi yan etkilerinden dolayı bu hastaların tedavisinde ilk basamaklı ilaç olarak önerilmemektedir (141). 2007 yılında HUTF kardiyoloji ABD yapılan çalışmada Amitriptilin, bir trisiklik antidepresan, vazovagal senkoplu hastalarda senkop ataklarını azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaç antikolinerjik etkilere (ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar tutukluğu, kabızlık, çarpıntı, taşikardi) sahiptir. Vazovagal senkop önlenmesi için bu ilacın mekanizmalarından biri vagolitik etkisi (antikolinerjik etkisi) nedeniyle senkop atağın bradikardi ve asistol kopmpanentini önlemesi olabilir (133).

Biz çalışmamızda Amitriptilin başlanan nörokardiyojenik senkoplu hastaların takibinde, bu ilacın vagolitik etkisinden dolayı arteriyel nabız dalga hızının değişip değişmediğini araştırmak amacıyla 1. 3. ve 6. aylarda arteriograf cihazı ile ölçüm yaptık ve ilacın antikolinerjik etkisinden dolayı takiplerde NDH'ında düşüş beklerken, sonuçta bu değerde anlamlı bir değişiklik olmadığı izlenmiştir. Bu hastaların takibinde Amitriptilin 10 mg verildikten sonra SKB, DKB ve OAB'ının arttığı izlenmiştir ve daha önce yapılan bazı çalışmalarda hipertansif hastalarda NDH'ının yüksek olduğu da gösterilmiştir (129) ve bu hastalarda KB 'ının yüksek olmasından kaynaklanan NDH'ındaki artış, bizim Amitriptilin sonrasında, NDH'ındaki beklediğimiz düşüşü tersine çevirip yükseltmiş olmasına bağlı olabilir.

Bu sonuçlara göre nörokardiyojenik senkop tanısını koymada NDH'nin sınır değeri çalışmamızda 5,45 ve üzeri alınınca sensitivitesi %72 spesifisitesi %84 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda nörokardiyojenik senkopun tanısında tilt testi ile sensitivite %32-85 arasında çoğu çalışmada ise %60-70 arasında bulunmuştur, spesifisitesi ise %80-90 olarak bulunmuştur(3).

Bizim çalışmamızda ortalama nabız basınç nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda bir fark olmadığı (sırayla  $39,9 \pm 6,6$  mmHg,  $40,1 \pm 5,7$ ) ve medikal tedavi (Amitriptilin 10 mg) başlandıktan sonra 6. ayda  $42,3 \pm 7,3$  mmHg'ye kadar artsa da, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir ( $P=0,64$ ) ve bunun nedeni SKB ve DKB'taki artış aynı oranda olduğu içindir.

Yansıtma büyüklüğü, kardiyak debi, periferik vasküler rezistans gibi parametreler de arteriograf cihazı ile ölçülen parametrelerdir ve bugüne kadar yapılan çalışmalarda kullanılmamışlardır. Bizim çalışmamızda nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyon karşılaştırıldığında bu parametrelerde iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiş ve hasta grubun takibinde Periferik Vasküler Direnç ve Yansıtma Büyüklük değerlerinde değişiklik olmadan, kardiyak debi'de anlamlı artış izlenmiştir (kardiyak debi : atım hacmi X atım sayısı) ve kardiyak debinin artışında, kalp hızındaki artış etkili olduğu sonuçlara göre anlaşılmaktadır (tedavi öncesi  $76,2 \pm 13,2$  atım/dk iken takip süresince 1. ayda  $84,3 \pm 13,1$ , 2. ayda  $92,0 \pm 12,5$  ve 3. ayda  $99,8 \pm 11,4$  atım/dk'ya progresif olarak anlamlı bir şekilde arttığı izlenmiştir ).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya 62 hasta alınmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Nörokardiyojenik senkoplu hastaların uzun dönem takibi yapılmamış olup, bu dönemde arteriyel

sertlik parametrelerinde değişikliklerin görölmesi için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda senkopu olmayan kontrol grupta tilt testi yapılmamıştır.

Çalışmamızda nörokardiyojenik senkoplu hastaların takibinde anlamlı değişiklikler göstermeyen, daha önceki çalışmalarda yer almayan yansıtma büyüklüğü ve periferik vasküler direnç gibi parametrelerin daha iyi bilinmesi, klinik öneminin anlaşılması için daha geniş araştırmalar bu sorulara yanıt bulacaktır. Son olarak çalışmamız tek merkezli çalışma olduğundan, bu konuda yapılacak randomize ve çok merkezli çalışmaların, konunun daha da net olarak bilinmesine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

1. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda, sağlıklı popülasyona göre NDH anlamlı yüksek saptanmıştır, bu hastalarda medikal tedavi ( Amitriptilin 10 mg ) verildikten sonraki takiplerde, NDH parametresinde anlamlı olmayan artış izlenmiştir ve NDH'ın nörokardiyojenik senkoplu hastaların tanısında tilt testin yerini alması da öngörme için kullanılabiliriz.
2. Nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda nabız basıncı ve Aix değerlerinde farklılık izlenmedi, hasta grubunda medikal tedavi sonrası bu parametrelerde artış gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi.
3. Nörokardiyojenik senkoplu hastalar ve sağlıklı popülasyonda CO, PVD, YB parametrelerinde benzerlik varken, nörokardiyojenik senkoplu hastalarda medikal tedavi sonrası kardiyak debi değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, periferik vasküler direnç ve yansıtma büyüklüğünde değişiklik izlenmedi.
4. Bu çalışmada nörokardiyojenik senkoplu hastalarda medikal tedaviden önce ve sonraki takiplerde ölçümler alındığından, aynı hasta grubunda tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde arteriyel sertlik parametrelerinin değerlendirilmesi olayın patofizyolojisini anlamada yardımcı olacağını düşünmekteyiz.
5. Arteriyel sertlik ve vazovagal senkop ilişkisini açıklamak için Daha büyük çapta randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Savage DD, Corwin L Mc Gee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke* 1985;16:626-629
2. Lipsitz LA, Pluchino FC, Wei JY, Rowe JW, Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med* 1985;55:45-54
3. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al Tilt table testing for assessing syncope *J AM Coll Cardiol* 1996;28:263-275
4. Kenny RA, Baylis J, Ingram A, Sutton R, Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope *Lancet* 1986;1;1352-1355
5. Fitzpatrick A, Sutton R. Tilting toward a diagnosis in recurrent unexplained syncope, *Lancet* 1989;i;658-660
6. Abi-samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, Castle LW. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the work up of syncope of unknown origin. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1998;11:1202-1214
7. Benditt DG, Remole S, Bailin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation neurally mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols. *PACE Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14;1528-1537
8. Fitzpatrick A, Williams T, Ahmed R, Echocardiographic and endocrine changes during vasovagal syncope induced by prolonged head-up tilt. *Eur J Pacing Electrophysiol* 1992;2;121-128
9. Rowell LB, *Human Cardiovascular Control* . Oxford, University Press, 1999 pp 428-436
10. Hainsworth R. Syncope and fainting: Classification and pathophysiologic basis. In: Mathias CJ, Bannister R eds. *Autonomic Failure. A text book Of clinical disorders of autonomic nervous system*. Fourth edition, Oxford, Oxford University Press, 1999. pp 428-436
11. Sheldon R, Killiam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:773-779
12. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1999;84:3Q-9Q
13. Guidelines on Management (Diagnostic and treatment ) of Syncope –Update 2004 The task force on Syncope, European Society of Cardiology



14. Silverstein MD, Singer DE, Mulley A, et al. Patient with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982;248:1185-1189.
15. Martin GJ, Adams SL, Martin HG et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med* 1984; 13:499-504
16. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61-67.
17. Mc Kenna W, Deanfield J, Faraqui A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47; 532-538.
18. Grubb BP Neurocardiogenic syncope, In Grubb BP, Olshansky B (eds). *Syncope Mechanism and management*, Armonk, NY. Futura Publishing Co. Inc. 1998, pp. 73-106
19. Benditt DG, Erikson M, Gammage MD, Markowitz T, Sutton R, A synopsis: Neurocardiogenic syncope an international symposium, 1996. *PACE* 1997; 20 (Part II):851-860
20. Benditt DG, Lurie KG, Adler SW, Sakaguchi S, Rationale and methodology of head-up tilt table testing for evaluation of neurally mediated (cardioneurogenic) syncope. In Zipes DP, Jalilife J eds: *Cardiac electrophysiology from cell-to bedside*. W. B Saunders Company, Philadelphia, 1995;pp:1115-1128
21. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *PACE* 1997;20:572-584.
22. Kosinski D, Geubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspect of neurocardiogenic syncope : current concepts and new perspectives. *PACE* 1995;18:716-724
23. Sra J, Jazayeri M, Murthy V et al. Sequential catecholamine changes during upright tilt: Possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope (abstract) *J Am Coll Cardiol* 1991;17:216
24. Schiller L, Shultz J, Sakaguchi S et al. Catecholamine responses to upright tilt differ in elderly and young patient with neurally mediated syncope (abstract) *PACE* 1994;17:812
25. Lazeri C, Villa GL, Barletta G, Francnchi F. 24 hour heart rate variability in patients with vasovagal syncope. *PACE* 2000;23 (Pt. I): 463-468
26. Hainsworth R Pathophysiology of syncope *Clin Auton Res* 2004 14 (Suppl 1): I/18-I/24
27. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope *Circulation* 2000; 102:2898-2906

28. Oberg B, Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval vein in the cat : a possible cause of vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand.* 1972;85:164-173
29. Morita H, Vatner SF. Effect of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res.* 1985;57:788-793
30. Scherrer U, Vissing S, Morgan BJ, et al. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in a heart-transplant patient. *N Engl J Med.* 1990;322:602-604
31. Shaleev Y, Gal R, Tchou PJ. Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:746-751
32. Fitzpatrick AP, Williams T, Ahmed R, et al. Echocardiographic and endocrine changes during vasovagal syncope induced by prolonged head-up tilt. *Eur JCPE.* 1992;2:121-128
33. Novak V, Honos G, Schondort R. Is the heart empty at syncope? *J Auton Nerv Syst.* 1996;60:83-92
34. Lee TM, Chen MF, Su SF, et al. Excessive myocardial contraction in vasovagal syncope demonstrated by echocardiography during head-up tilt. *Clin Cardiol.* 1996;19:137-140
35. Sra JS, Murthy V, Natale A, et al. Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol.* 1994;73:33-37
36. Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, et al. Circulatory control mechanism in vasodepressor syncope. *Am Heart J.* 1982;104:1071-1075
37. Jacobs MC, Goldstein DS, Willemsen JJ, et al. Neurohormonal antecedents of vasodepressor reactions. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:754-761
38. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest.* 1997;99:2736-2744
39. Hayoz D, Noll G, Passino C, et al. Progressive withdrawal of muscle nerve sympathetic activity preceding vasovagal syncope during lower-body negative pressure. *Clin Sci.* 1996;91(suppl):55-51
40. Mosqueda-Garcia R, Fernandez-Violante R, Snell M, et al. Yohimbine in neurally mediated syncope: pathophysiological implications. *J Clin Invest.* 1998;102:1824-1830

41. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1994;74:1258-1262
42. Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation.* 1998;98:1756-1761
43. Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, et al. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation.* 1990;81:1803-1810
44. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, et al. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:788-794
45. Castenfors J, Sjostrand T. Circulatory control via vagal afferents: adjustments of heart rate to variations of blood volume in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1972;84:347-354
46. Wahbha MMAE, Morley CA, Al-Shamma YMH, et al. Cardiovascular reflex responses in patients with unexplained syncope. *Clin Sci.* 1989;77:547-553
47. Alder PSJ, France C, Ditto B. Baroreflex sensitivity at rest and during stress in individuals with a history of vasovagal syncope. *J Psychosom Res.* 1991;35:591-597
48. Sneddon JF, Counihan PJ, Bashir Y, et al. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1193-1198
49. Thomson HL, Wright K, Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation.* 1997;95:395-400
50. Victor RG, Thoren P, Morgan DA, et al. Differential control of adrenal and renal sympathetic nerve activity during hemorrhagic hypotension in rats. *Circ Res.* 1989;64:686-694
51. Eckberg DL, Harkins SW, Fritsch JM, et al. Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. *J Clin Inv.* 1986;78:366-374
52. Wallin BG, Sundlof G, Delius W. The effect of carotid sinus nerve stimulation on muscle and skin nerve sympathetic activity in man. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1975;358:101-110
53. Landgren S. On the excitation mechanism of the carotid baroreceptors. *Acta Physiol Scand.* 1952;26:1-34

54. Bergenwald L, Freyschuss U, Sjostrand T. The mechanism of orthostatic and hemorrhagic fainting. *Scand J Clin Lab Invest.* 1977;37:209-216
55. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart.* 1996;75:134-140
56. Scott WA, Pongiglione G, Bromberg BI, et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetat in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1995;76:400-402
57. Jaeger FJ, Maloney JD, Castle LW, et al. Is absolute hypovolemia a risk factor for vasovagal response to head-up tilt? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16:743-750
58. Calkins H, Kadish A, Sousa J, et al. Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope. *Am J Cardiol.* 1991;67:207-209
59. Samoil D, Grubb BP. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors. *Clin Auton Res.* 1995;5:251-255
60. Morgan DA, Thoren P, Wilezynski EA, et al. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. *Am J Physiol.* 1988;255:H496-H502
61. Matzen S, Secher NH, Knigge U, et al. Effect of serotonin receptor blockade on endocrine and cardiovascular responses to head-up tilt in humans. *Acta Physiol Scand.* 1993;49:163-176
62. Riegger GA, Wagner A. Excessive secretion of vasopressin during vasovagal reaction. *Am Heart J.* 1991;121:602-603
63. Perna GP, Ficola U, Salvatori MP, et al. Increase of plasma beta endorphins in vasodepressor syncope. *Am J Cardiol.* 1990;65:929-930
64. Kaufmann H, Oribe E, Oliver JA. Plasma endothelin during upright tilt: relevance for orthostatic hypotension? *Lancet.* 1991;338:1542-1545
65. Smith ML, Carlson MD, Thames MD. Naloxone does not prevent vasovagal syncope during simulated orthostasis in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1993;45:1-9
66. Dietz NM, Halliwill JR, Spielmann JM, et al. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol.* 1997;82:1785-1793
67. Barcroft H, Edholm OG. On the vasodilation in human skeletal muscle during post-hemorrhagic fainting. *J Physiol.* 1945;104:161-175

68. Burke D, Sundlof G, Wallin BG. Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man. *J Physiol.* 1977;272:399-414
69. Martin GJ, Adams SL, Martin HG, et al. Prospective evaluation of syncope. *Ann Emerg Med.* 1984;13:499-504
70. Askenasy JJ, Askenasy N. Inhibition of muscle sympathetic activity during yawning. *Clin Auton Res.* 1996;6:237-239
71. Hainsworth R. Fainting In: Bannister R, ed. *Autonomic Failure: a Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System.* Oxford: Oxford University Press; 1988:142
72. Lipsitz LA, Morin R, Gagnon M, et al. Vasomotor instability preceding tilt-induced syncope: does respiration play a role? *J Appl Physiol.* 1997;83:383-390
73. McHenry LC, Fazekas LC, Sullivan JF. Cerebral hemodynamics of syncope. *Am J Med Sci.* 1961;241:173-178
74. Grubb BP, Gerard G, Roush K, et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. *Circulation.* 1991;84:1157-1164
75. Julu P.O.O.P., Cooper V. L., S. Hansen and R. Hainsworth Cardiovascular regulation in the period preceeding vasovagal syncope in concious humans *J Physiol* (2003), 549.1,pp-299-311
76. Sutton R, Petersen M, Bringole M, et al. Proposed classification for tilt induced vazovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992,2:180
77. Bringole M, Menozzi C, Rosso AD et al. New classification of hemodynamics of vasovagal syncope: beyond VASIS classification. *Europace* 2000, 2:66
78. Consensus Committee of the American Society and American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy *J Neurl Sci* 1996, 144:318
79. Brignole M. Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. carotid sinus massage, eyeball compression, and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects . *Am Heart J.* 1991 Dec;122(6):1644-51.
80. Brignole M. Menozzi C. Methods other than tilt testing for diagnosing neurocardiogenic ( neurally mediated) syncope . *Pacing Clin Electrophysiol .* 1997 Mar;20(3 pt 2):795-800.

81. Muhlen F, Quan W, D'A gate DJ, Cohen TJ. A study of carotid sinus massage and head-up tilt table testing in partients with syncope and near-syncope J Invasive Cardiol. 2002 Aug; 14(8):477-82.
82. Farwell DJ, Sulke AN, A randomised prospective comparison of three protocols for head -up tilt testing and carotid sinus massage . Int J Cardiol. 2005 Dec 7;105(3):241-9
83. Kumpar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T. The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups . Age Ageing. 2003 Nov; 32(6):666-9.
84. Esquivias GB, Martinez-Rubio A Tilt Table test: State of the Art Indian Pacing and Electrophysiology Journal 2003 (ISSN 0972-6292), 3(4):239-252
85. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dineli M, Mureddu R. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to asses the origin of unexplained syncope. Am J Cardiol 1995;76:267-272
86. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome . Am J Cardiol. 1991 Oct 15;68(10):1032-6.
87. Petersen ME, Sutton R, The normal response to prolonged passive head-up tilt testing Heart In pres.
88. Raviele A, Gasparini G, DiPede F et al. Usefulness of head up tilt table test in evaluation patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. Am J Cardiol 1990;65:1322-1327
89. Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, et al. Reproducibility of a positive passive head upright tilt test at a seven day interval in patient with syncope. Am J Cardiol 1993;72:469-471
90. Fish FA, Strasburger JF, Benson W,. Reproducibility of a symptomatic response to upright test in young patients with unexplained syncope. Am J Cardiol 1992;70:605-609
91. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: The mechanics of the Circulation. New York, Oxford university Press, 1978,pp243-349
92. Nichols WW, O'Rourke M:Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and clinical Principles,ed 4. London, Arnold, 1998,pp54-401
93. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arteriel stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003;107:2864-2869

94. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634-639;1999
95. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Kannel WB, and Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 103:1245-1249;2001
96. Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, Rouleau J-L, Bemstein V, Geltmen EM, and Flaker GC. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 96:4254-4260;1997
97. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88:980-986;2001
98. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C, Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798-803;2001
99. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99:2434-2439; 1999
100. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled Systolic Hypertension in EUROPE (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347-1351; 1998
101. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie're P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30:1410-1415; 1997
102. Galis ZS, Khatri JJ, Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251-262;2002
103. Benetos A, Laurent S, Oeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alteration with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13:90-97;1993
104. Sucu MM, Davutoglu V, Akcay M, Yiğiter R: Aortic elastic properties of patients with neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Nov;32(11):1417-21

105. Simon Pacha, Samer Hakmi, Iris Wilke, Yalin Yıldırım, Boris Hoffmann Reichenspurner, Stephan Willems, Ysker von kodolitsch, Ali Aydın. Pulse wave analysis of the aortic pressure waveform in patients with vasovagal syncope. Springer Japan 2014
106. Freeman R (2006) Assessment of cardiovascular autonomic function. Clin Neurophysiol 117(4):716-730
107. Bechir M, Binggeli C, Corti R, Chenevard R, Spieker L, Ruschitzka F, Lüscher TF, Noll G (2003) Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in patients with vasovagal syncope. Circulation 107(12):1620-1625
108. Kocabas U., Heart rate recovery index in neurocardiogenic syncope patient. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara 2007.
109. Nemes A. Correlations between aortic stiffness and parasympathetic autonomic function in healthy volunteers. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2010, 88(12): 1166-1171, 10.1139/Y10-095
110. Xu C, Zarin CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induce differential distribution of collagen and elastin. Arterioscler Thromb Vasc Bio 20: 2566-2572; 2000
111. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation 2003;107:490-497
112. Li Z, Froehlich J, and Galis ZS. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. Hypertension 33: 116 1999
113. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. Hypertension 32: 170-175;1998
114. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, Bijlsma JW, Lefeber FP, Baynes JW, TeKoppele JM. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end product. J Biol Chem 275:39027-39031; 2000
115. Rojas A, Romy S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. Circ Res 86: E50-E54; 20
116. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insight into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. Curr Atheroscler Rep 4:228-237;2002



117. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2: 430-436; 2000
118. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension* 2000;36:477-483
119. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, Hanon O, Labat C, Cambien F, Benetos A. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens* 14: 755-760;2001
120. Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, Ralston SH, Montgomery HE, Gallagher AM, McGuigan FE, Davey SG, Savage M, Humphries SE, Young IS. Effect of a COL 1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension* 38: 444-448; 2001
121. Schut AF, Janssen JA, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, Witteman JC, van Duijn CM. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke* 34: 1623-1627; 2003
122. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005;45(6):1050-5
123. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens*.2002;15:426-444
124. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72:1257-1269
125. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, Shygomocor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008;26(10): 2001-7
126. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patient with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45(5):980-5
127. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement in: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, clinical applications*. France: Elsevier, 1999:25-55

128. J. C. Bramwell and A.V. Hill, "Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries," *The Lancet*, vol. 199, no. 5149, pp. 891-892, 1922
129. Mancia G et al. 2007 Guideline for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
130. Jan SIMEK, Dan WICHTERLE, Vojtech MELENOVSKY, Jan MALIK, Jaroslava SVOBODOVA ve Stepan SVACINA, Pulse wave analysis during supine rest may identify subjects with recurrent vasovagal syncope. *Clin. Sci*. 2005
131. Millasseau, S. C., Kelly, R. P., Ritter, J.M. and Chowienczyk, P. J. (2002) Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin. Sci*. 103,371-377
132. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ* 2004;329:336-341.
133. E. Barış Kaya, Gülcan Abalı, Kudret Aytemir, Sedat Köse, Uğur Kocabaş, Lale Tokgözoğlu, Giray Kabakçı, Basri Amasyalı, Hilmi Özkutlyu, Nasih Nazlı, Ali Oto  
Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Ankara, Turkey
134. Mehmet Ali Elbey, et al. Carotid artery stiffness in patients with neurally mediated syncope. *J Ultrasound Med* 2012;31:1431-1435
135. Claudia RL, Cardoso, Raphael AM Moraes, Nathalie C Leite, Gil F Salles. Relationship between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 106 (2014): 110-117
136. Erdal Gursel. Et al. Parameters of Heart Rate Variability can predict prolonged asystole before head-up tilt table test. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19(5):477-482
137. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, et al. 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;33:1227-1230
138. Mitro P, Trejbal D, Rybar AR. Midodrine hydrochloride in the treatment of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1620-1624
139. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): A randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-1170
140. White CM, Tsikouris JP. A review of pathophysiology and therapy of patients with vasovagal syncope. *Pharmacotherapy* 2000;20:158-165
141. Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, et al. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 1990;65:1339-1344

142. Özkan GÜNGÖR, Hüseyin TÖZ. *Factor Affecting Arterial Stiffness on Renal Transplant Patients*. Ege University Faculty of Medicine, Thesis in Nephrology, 2012.