

Vazovagal Senkop

Uz. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Sema GÜNERİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

"Vazovagal senkop", hem nöro-kardiyojenik senkopların en sık karşılaşılan formudur, hem de en sık görülen bayılma nedenidir. Birçok klinik durum vazovagal senkopa zemin oluşturabilir. "Tetikleyici" olarak tanımlanabilecek durumların belirlenmesi, hem tanı, hem de tedavi ve yeni atakların önlenmesi yönünden önemlidir. Birçok olguda bayılmanın birkaç saniye öncesinde hissedilen ya da gözlenen öncül belirtiler dikkati çeker ki, bunlar bir anlamda tehlikeyi haber veren uyarıcıdır. Vazovagal senkop çoğu kez iyi seyirlidir, ancak özellikle öncül belirtilerin bulunmadığı durumlarda ya da olgu riskli bir işle meşgulken gelişen bayılmalarda fiziksel hasar gelişebilir. Vazovagal senkopun tekrarlama sıklığı oldukça değişkendir. Genel olarak, tekrarlama riskinin o ana kadar tarif edilen senkop atağı sayısı ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. Vazovagal senkopun fizyopatolojik temeli henüz tam olarak anlaşılma-ş değildir. Kısaca, vazovagal senkopa yatkın bireylerde normal sistemik basıncın ve beyin kanlanmasının sağlanmasına yarayan adaptif mekanizmaların sürekliliklerinin bozulduğu ve bu bozulmanın sonuçta beklenmeyen bir vazodilatasyon veya bradikardi ile beyin kanlanmasının azalmasına ve senkopa yol açtığı söylenebilir. Son on yılda "head up" tilt masası (HUT) testi vazovagal senkopu ayırtmede tercih edilen tanı yöntemi olmuştur. Vazovagal senkopun tedavisi; senkop anındaki girişimler, tekrarlayan senkop durumunda tedavi seçenekleri ve koruyucu tedavi seçenekleri olarak incelenebilir.

Anahtar kelimeler: "Head Up" Tilt Masası testi, vazovagal senkop,

Bilincin ani ve geçici olarak kaybolduğu durum senkop olarak tanımlanır. Framingham Çalışması'nın kayıtlarına göre genel populasyonda senkop sıklığı erkeklerde %3 kadınlarda %3.5 tur ve yaşla birlikte artar (1). Senkop, olası nedenler göz önüne alınarak üç geniş grupta incelenir: kardiyak senkop, non-kardiyak senkop ve nedeni belirlenemeyen senkop (2). Acil servislerde en sık karşılaşılan grup non-kardiyak senkoplu olgular olurken hastaneye yatırılarak tedavi edilen olgularda kardiyak senkop daha siktir. Bu iki grup tüm senkop olgularının üçte ikisini oluşturur. Tüm olguların yaklaşık üçte birinde ise kesin bir etiyojoloji saptanamamaktadır.

Alındığı tarih: 12 Nisan 1999, revizyon 22 Haziran 1999
Yazışma adresi: Özgür Aslan, Dalya sok. No: 21/7, Narlıdere 35320 İzmir
Tlf: (0232) 259 5959 Faks: (0232) 259 9723
e-posta: ozgurasl@superonline.com

Nonkardiyak senkop grubunda incelenen ve nörolojik bir refleksin tetiklediği bilinç kaybı ya da bilinç bozulması durumlarını kapsayan tablolar "Nörokardiyojenik senkop" başlığı altında toplanır (Tablo 1). Çeşitli kaynaklarda bu senkop grubu "neurally mediated syncope", "neurally mediated syncopal syndromes" adlarıyla da anılır (3-5).

"Vazovagal senkop", hem nöro-kardiyojenik senkopların en sık karşılaşılan formudur, hem de en sık görülen bayılma nedenidir (5-8). "Common faint", "vazodepresör senkop" ve "neurally mediated hypotension" gibi adlarla da anılır (2,8). Tüm yaşlarda görülebilirse de gençlerde gözlenen senkopun en sık nedenidir

Fizyopatoloji

Vazovagal senkopun gelişimindeki fizyopatolojik süreç birçok biyolojik sorunda olduğu gibi henüz tam olarak anlaşılma-ş değildir. Genel bir bakışla, normal sistemik basıncın ve beyin kanlanmasının sağlanmasına yarayan adaptif mekanizmaların vazovagal senkopa yatkın bireylerde sürekliliklerinin bozulduğu ve beklenmeyen bir vazodilatasyon ve/veya bradikardi ile beyin kanlanmasının azalmasına ve senkopa yol açtığı söylenebilir (9). Bu bölümde söz konusu süreçte rol alan refleksler ve bunlara eklenen diğer serebral mekanizmalar kısaca gözden geçirilmeye çalışılacaktır.

Afferent yollar

Vazovagal senkopa giden olaylar zincirini başlatan afferent sinirsel uyarılar doğrudan santral sinir sisteminden (SSS) kaynaklanabileceği gibi, mekanik ya da kimyasal uyarılara, ağrıya ya da ısı değişikliklerine, vb., yanıt verebilen bir dizi periferik reseptörden herhangi birinden de kaynaklanabilir (Şekil 1). Örneğin duygusal dalgalanmalarla ortaya çıkan vazovagal senkopta asıl tetikleyici olan üzüntü ve ağrıya reaksiyon oluşturan yüksek kortikal alanlar olabilir. Kardiyak mekanoreseptörler gibi periferik bileşenlerin rolü tartışmalı olsa da senkopa katkılarının

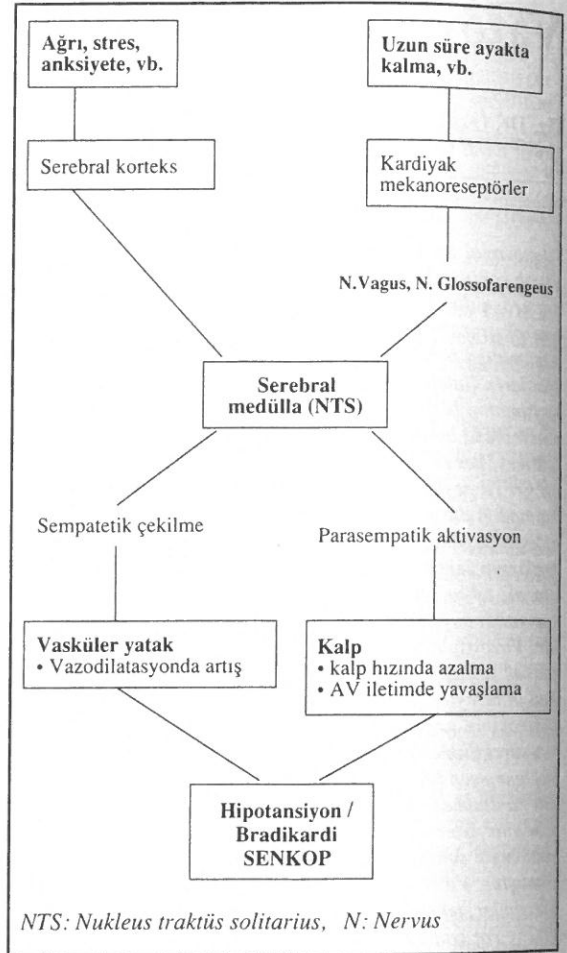
Tablo 1. Nöro-kardiyojenik ("neurally mediated") senkoplar (Kaynak 8'den değiştirilmiştir)

<ul style="list-style-type: none"> ● Vazovagal senkop ● Karotid sinüs senkopu ● Postüral / ortostatik senkop ● Durumsal senkoplar <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Toraks içi basınç artışı ile ilişkili senkoplar <ul style="list-style-type: none"> * Öksürük senkopu * Aksırık / hapşırma senkopu * Halterci senkopu * Valsalva senkopu ⇒ Özafageal / nazofarengeal uyarı ile ilişkili senkoplar <ul style="list-style-type: none"> * Yutma senkopu * Glossofarengeal nöralji ⇒ Gastrointestinal uyarı ile ilişkili senkop <ul style="list-style-type: none"> * Defekasyon senkopu * Rektal muayene sırasında senkop * Postprandiyal senkop ⇒ Miksiyon senkopu ⇒ Sualtı dalış senkopu ● İlaça bağlı nöro-kardiyojenik senkoplar <ul style="list-style-type: none"> * Nitrogliserin * İzoproterenol * Sempatolitik ajanlar * Diğer..

olduğu düşünülmektedir (4,6,7). Kardiyak mekanoreseptörlerin rolünü açıklayabilecek bir durum uzun süre ayakta kalmakla ortaya çıkan senkop tablosudur. Normalde ayakta durma venöz göllenmeye ve arteriyel kan basıncında geçici bir düşmeye neden olur ki bu da arteriyel baroreseptörlerde bir boşalmaya ("unloading") yol açar. Bu durum refleks bir adrenerejik aktivite artışına ve parasempatetik geri çekilmeye, bu da periferik arterlerde vazokonstriksiyona, venokonstriksiyona ve kalp hızı ile kontraktilitesinde bir artışa neden olur. Bu yolla ayakta durma sırasında normal sistolik basınç ve beyin kanlanması sağlanmış olur. Bunlara nöroendokrin sistem de önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (8,10). Hayvan çalışmaları bu aşamada kardiyak mekanoreseptörlerin aktive olduğunu, afferent C lifleri aracılığıyla SSS ne uyarılar gitmesine neden olduğunu düşündürmüştür. Sözü edilen refleks sürecinin Bezold -Jarish refleksinin bir varyantı olabileceğine inanılmaktadır (7,11,12).

Santral alanlar

Afferent uyarıların temel olarak serebral medulladaki nervus vagus çekirdekleri ile çok yakın ilişkide olan nucleus tractus solitariusa (NTS) aktarıldığı sa-



Şekil 1. Vazovagal senkopta nörolojik refleksin bazı bileşenleri (Kaynak 2 ve 8'den yararlanılarak yeniden düzenlenmiştir)

nılmaktadır. NTS, vazomotor merkez olarak nervus vagus ve glossofarengus yoluyla gelen afferent kardiyovasküler baroreseptör ve kemoreseptör sinir trafiğinin düzenlenmesinden sorumludur. Santral vazomotor merkezin aktivasyonu sonucu vazovagal senkopa eşlik eden terleme, bulantı, kusma ve dispne gibi bazı öncül belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. SSS nin vazovagal senkop sürecindeki rolü tam olarak açıklanamamakla birlikte sonuçta gerçekleşen tablo paradoksal bir vazodilatasyon ve/veya bradikardi şeklindedir. Bu refleks hipotansiyon / bradikardi yanıtının gelişmesinde bazı santral nörotransmitterlerin rol oynayabileceğine dair kanıtlar vardır. Örneğin vazovagal senkoplu olgularda betaendorfin düzeyleri yüksek bulunmuştur (13,14). Son yıllarda SSS'nin vazovagal refleksdeki modülatör rolünde serotoninin katkısına dikkat çekilmiştir (4,15-18). Beyin ventrikülleri içindeki serotoninin santral

etkiyle sempatetik nöral "outflow"u inhibe ederken sürrenalde sempatetik stimülasyonu artırdığı bildirilmiştir. Bu bulgu, vazovagal senkopta gözlenen, sürrenalde epinefrin salınımında artış olmasına karşın azalan vazokonstriksiyona bağlı hipotansiyon gelişmesi ile uyumludur. Ayrıca, klinik gözlemler de serotonin "reuptake" inhibitörlerinin muhtemelen postsinaptik alanda serotonine duyarlılığı azaltma yoluyla bazı vazovagal senkop ataklarını önleyebildiğini düşündürmektedir (17,19,20). Santral alandan salınan bir dizi başka vazoaaktif ajanın da nöro-kardiyojenik senkop ile ilişkisi incelenmişse de henüz bu konudaki kanıtlar oldukça yetersiz kabul edilmektedir. İncelenen vazoaaktif ajanlar arasında nitrik oksit (21) pankreatik polipeptid (22), ve vazopresin sayılabilir (23,24). Bunlardan pankreatik polipeptidin parasempatik efferent nöral aktiviteye temsil ettiği kabul edilir ve senkoplu olgularda düzeyi yüksek bulunmuştur (22).

Efferent yollar

Vazovagal senkopun temel son olayları uygun olmayan bir kalp hızı azalması ve vazodilatasyondur. Bazı olgularda çok belirgin olabilirse de genellikle hipotansiyona göre daha hafif seyreden bradikardi, özellikle artmış ya da dengelenmemiş efferent parasempatik tonusun sonucudur. Kalp hızını yavaşlatan efferent uyarılar vagus siniri aracılığıyla iletilir (Şekil 1). Bradikardi çoğu kez vazodilatasyondan birkaç saniye sonra ortaya çıkar (25). Vazodilatasyon ise özellikle sempatik vazokonstriktör tonusun azalmasının bir sonucudur (8,26). Yeni yayınlanan bir çalışma (27) dışında birçok klinik çalışmada senkopun hemen öncesinde serum epinefrin düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (26,28-30). Zaman olarak kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerinden önce olması, bu artışın salt hipotansiyona sekonder bir değişiklik olmadığını, tersine periferik beta-2 reseptörlerin duyarlılığını artırmak yoluyla tetikleyici mekanizmalardan biri olduğunu düşündürmektedir (31). Öte yandan vazovagal senkop sırasında periferik sempatik sinir aktivitesinde bir çekilme olduğu doğrudan sempatik sinir aktivite kayıtlarıyla gösterilmiştir (32). Vazodepresör tablonun gelişmesinde kolinerjik vazodilatör mekanizmanın doğrudan rolü tartışmalıdır. Atropin ile muskarinik blokaj sağlandığında birçok olguda hipotansiyonun engellenememesi, bu mekanizmanın önemli bir rolü olmadığını düşündür-

mektedir ancak vazodilatasyonun derecesinin artmasına katkısı olabileceği de kabul edilmektedir (8,33).

Klinik tablo ve doğal seyir

Birçok klinik durum vazovagal senkopa zemin oluşturabilir. Sempatik blokaj yapan ya da diüretik etkili ilaçlar kullanan bireyler, anemili olgular, kan verildiğinde olduğu gibi kan hacminde geçici azalmalar görülen olgular, yaşlılar, uzun süre yatar durumda kalmış bireyler özellikle vazovagal senkopa yatkın olarak kabul edilebilirler. Santral venöz kan hacmini azaltan ya da kardiyovasküler adrenerejik tonusu ani den artıran bazı durumlar senkopun ortaya çıkmasında "tetikleyici" olabilirler ki bu durumların bilinmesi hem tanı, hem de tedavi ve yeni atakların önlenmesi açısından önemlidir. Yemek sonrası aşırı dolgunluk hali, sıcak ortamlarda yoğun egzersiz, dehidratasyon, diüretik kullanımı ve kontrolsüz tuz kaybı, uzun süre ayakta kalma, hoş olmayan görüntülerle karşılaşma, duygusal dalgalanmalar, üzüntüler, beklenmeyen ani ağrı, kan almak için damara girilmesi, gibi daha birçok durum tetikleyici olarak sayılabilir. Sessiz miyokard iskemisinin de vazovagal senkop için bir tetikleyici olabileceği ileri sürülmüştür (34). Birçok olguda bayılmanın birkaç saniye öncesinde hissedilen ya da gözlenen **öncül belirtiler** dikkati çeker ki, bunlar bir anlamda tehlikeyi haber veren uyarıcıdır. Genellikle bulantı, baş ağrısı, çevresel görme kaybı, işitmenin azalması, solukluk, terleme ve sersemlik hali ile seyreden bu belirtilerin hemen arkasından bilincin ve postürün kaybolması gelişir. Bazen göğüs ağrısı, çarpıntı, dispne ve parestezi gibi öncül belirtiler de gözlenebilir. Öte yandan kimi durumlarda hiçbir öncül belirti gelişmeden bayılma gerçekleşir ki özellikle yaşlılarda bu ciddi bir sorun olabilir. Öncül belirtiler ve önlenemez bir tetikleyici durum olmadan ortaya çıkan ve kendinde hasar oluşturma potansiyeli yüksek olan, derin bradikardi ve asistoli ile seyreden tekrarlayıcı bayılma atakları olan olguları tanımlamak için "**malign vazovagal senkop**" kavramı kullanılmaktadır (35-38). Asistoli ile seyreden bayılma tablosuna nâdir de olsa nöbete benzer kasılmalar eşlik edebilir. Ancak bu kasılmalara amnezi ve epilepide görülen postiktal durum eşlik etmez.

Vazovagal senkop atağı genellikle ayaktayken gerçekleşir ve kural olarak kısa sürelidir. Olgular, yatar

duruma gelebilmişse çoğu kez bir-iki dakika içinde kendine gelir. Bilinç tamamen eski haline döner, yönelim bozukluğu, nörolojik sekel, idrar ve gaita kaçırma gözlenmez. Bazen uzun asistoli durumlarında idrar ve gaita kontrolü kaybolabilir. Olgu ayağa yenden çok erken kalkarsa, tekrar bayılma riski yüksektir. Senkop atağı sonrası uzun süren bir yorgunluk ve baş ağrısı hissedilebilir ve birkaç saattan birkaç güne kadar sürebilen bu semptomların nedeni henüz tam açıklanmış değildir (8). Öncül belirtileri hisseden bazı olgular bir yere uzanmak ya da oturmak yoluyla kendi kendine bayılmayı engelleyebilir.

Vazovagal senkop çoğu kez iyi seyirlidir, ancak özellikle öncül belirtilerin bulunmadığı durumlarda ya da olgu riskli bir işle meşgulken gelişen bayılmalarda fiziksel hasar gelişebilir (11-13, 36-38). Birlikte yapısal kalp hastalığı da bulunan olgularda nadir de olsa ani ölümle sonuçlanan senkop atakları bildirilmiştir (36,39). Yoğun spor yarışmalarına katılan atletlerde egzersiz sırasında ortaya çıkan senkopun vazovagal senkopla ilişkili olduğuna dair yorumlar da dikkati çekmektedir (40,41).

Vazovagal senkopun tekrarlama sıklığı oldukça değişkendir. İzole tek bir atak olarak görülebildiği gibi ayda ya da haftada birkaç kez olan tekrarlayıcı ataklar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Genel olarak nöro-kardiyojenik senkopun doğal seyrini inceleyen iki araştırmada ortak bir sonuç olarak senkopun tekrarlama riskinin o ana kadar tarif edilen senkop atağı sayısı ile doğru orantılı olduğu ifade edilmiştir. Sheldon ve ark.(42) 101 olgudan %28'inin yeniden senkop geçirdiğini saptarken Grimm ve ark (43) 80 olgudan %33'ünde senkopun tekrarladığını bildirmişlerdir. İki yıllık takipte, tek senkop atağı ile başvuranların %90'ında hiçbir ilaç almadıkları halde yeniden senkop gözlenmezken iki ya da daha çok atakla başvuranların yaklaşık yarısında senkopun tekrarladığı görülmüştür (43).

Anksiyete gibi bazı psikiyatrik sorunları olan olgularda vazovagal senkopun daha sık olup olmadığını inceleyen araştırmalar yayınlanmıştır. Kapoor ve arkadaşları vazovagal senkoplu olguların %24'ünde bir psikiyatrik sorun saptarken bunların yarısını majör depresyonun, diğer yarısını da somatizasyon, panik ya da anksiyete bozukluklarının oluşturduğunu bildirmişlerdir (44). Söz konusu tabloların tekrarlayan senkopun yol açtığı bir psikolojik sorun mu, yoksa

senkopun anksiyete veya depresif bozuklukların bir sonucu mu olduğu henüz aydınlanmaya muhtaçtır (45).

Tanısal değerlendirme

Senkop birçok nedeni olabilen yaygın bir semptom olduğundan tanısal yaklaşımda ilk basamağı yapısal kalp hastalığının bulunup bulunmadığının araştırılması oluşturmaktadır. Bu arada ilaç kullanma öyküsü incelenmelidir. Vazovagal senkop tablosunda çoğu kez uzun süre ayakta kalma, ani şiddetli ağrı, duygusal gerilim gibi tipik bir öykü tanımlandığından senkop olgusundan alınacak tıbbi öykü ve yakınlarının gözlemleri ile tanıya büyük ölçüde yaklaşılabılır. Öykü alınırken özellikle öncül belirtiler ve tetikleyici durumlar ayrı ayrı sorgulanmalı ve kaydedilmelidir ki tedavi sürecinde bu bilgiler oldukça yardımcı olacaktır.

Son on yılda "head up" tilt masası (HUT) testi vazovagal senkopu ayırtmede tercih edilen tanı yöntemi olmuştur (3,12,46-48). Vazovagal senkop tanısı için kabul edilen bir "altın standart" bulunmaması nedeniyle HUT testinin duyarlılığını değerlendirmek güçtür. Senkop ataklarının sayısı ve zamanı olgudan olguya hatta her bir olgudaki seyrinde bile büyük değişiklikler gösterdiğinden bir referans test tanımlamak zordur. HUT testi henüz tam standardize edilmemiştir. En yaygın kullanılan protokollar 15-30 dk sırtüstü durumda kaldıktan sonra 60°-80° arasında tilt açısı ile 30-45 dakika arasında hastanın pasif olarak ayağa kaldırılmasına dayanır (49,50). Test sonucunda gözlenen kalp hızı ve kan basıncı yanıtına göre vazovagal senkop **mikst, kardiyo-inhibitör ve vazodepresör** olmak üzere üç ayrı grupta incelenmektedir (50). Yapılan çok sayıdaki araştırmanın sonuçları çalışılan populasyon ve uygulanan test protokolundaki farklılıklara bağlı olarak testin duyarlılığını %20 ile 85 arasında bildirmekteyse de genel olarak %70 civarında kabul edilebilir (3,12,46-54). Son yıllarda test protokollarına isoproterenol, İV veya SL nitrat, adenosin gibi ilaçlarla provokasyon yöntemleri eklenmiş ve testin duyarlılığı artırılmıştır (55- 58). Olgunun pasif olarak ayakta durduğu tilt durumunda kalınan süre uzadıkça da yanlış pozitiflik oranı yükselmeden duyarlılık artmaktadır (47,49-52). Tilt açısı 45 dereceden düşük olduğunda duyarlılık oldukça azalırken 80 derecenin üzerine çıkılması testin öz-

güllüğünü azaltmaktadır (3,47,54). Tilt masası testinin özgülüğü %90 civarında iken testin aynı gün ya da başka zamanda tekrarlanabilirliğinin %65 ila 85 arasında olduğu düşünülmektedir (49-51,53,59-61).

Kliniğimizde uygulanan HUT testi protokolu Benditt tarafından önerilen (50) maksimum 45 dk süreyle 80° tilt açısının kullanıldığı protokoldur. (Şekil 2). Bu aşamada senkop gelişmezse olgu sırtüstü duruma getirilip ilaçla provokasyon yapılmaktadır. Bu amaçla önceleri elde edilebildiği ölçüde isoprenalin kullanılmaktaydı. Ancak bu ilacın ülkemizde pek de kolay temin edilemiyor oluşu bizi provokasyon amacıyla başka ilaçlar kullanmaya yönlendirdi. Bunlardan yararlı olabileceğine dair bilgiler yayınlanan düşük doz dilaltı isosorbid dinitrat (56) halen HUT testi uygulamalarımızda araştırdığımız ve isoprenalin ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde ettiğimiz bir ajandır.

Tedavi

Vazovagal senkopun tedavisi senkop anındaki girişimler, tekrarlayan senkop durumunda tedavi seçenekleri ve koruyucu tedavi seçenekleri olarak incelenebilir.

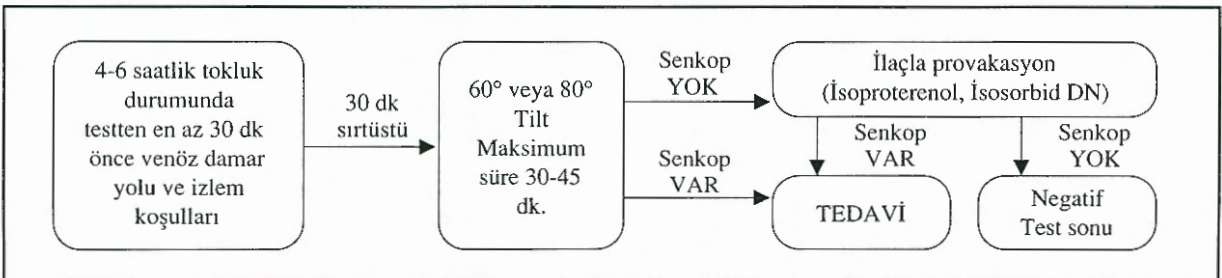
Olguların senkop sırasında görülmesi durumunda ilk yapılması gereken başın ve vücudun yatay duruma getirilmesidir. Çoğu vazovagal senkop atağı olgunun sırtüstü yatar duruma gelmesinden sonra saniyeler ya da dakikalar içinde bilincinin tümüyle eski haline dönmesi ile sonuçlanır. Eğer belirgin ve kalıcı bir bradikardi söz konusu ise intravenöz atropin uygulamak gerekebilir. Hipotansiyonun düzeltilmesi için çok nâdiren vazopresör tedavi gerekir.

Tekrarlayan vazovagal senkopun tedavisi klinik açıdan zor bir durumdur, çünkü çoğu kez başlanan tedavi ile istenen sonuçlar elde edilememektedir (8). Her şeyden önce yapılması gereken olguyu önlemler konusunda bilgilendirmektir. Önlemler aslında yuka-

rida sözü edilen tetikleyici durumlardan kaçınmaktan ibarettir. Dehidratasyondan kaçınmak, sıcak zamanlarda yeterli sıvı alımına dikkat etmek, uzun süre ayakta hareketsiz olarak kalmaktan kaçınmak ve sabahları yataktan aniden ayağa kalkmaktan kaçınmak bu önlemlerden birkaçı olarak sayılabilir. Eğer başka bir kontrendikasyon yoksa yemekteki tuz miktarı artırılabilir. Ayrıca, olguların öncül bulguları tanınması sağlanıp bu bulguları hissettiğinde bir yere uzanması ya da kısa kısa öksürmesi öğütlenlenebilir. Bu yolla beyin perfüzyonunun devamı sağlanabilir.

Vazovagal senkopun şiddeti ve tekrarlama olasılığı oldukça değişken olduğundan (18,62) tıbbi tedavi seçenekleri bireyselleştirilmelidir. Tek bir bayılma atağı için çoğu kez koruyucu önlemler yeterlidir, ayrıca ilaç tedavisi gerekmez. Öte yandan fiziksel bir hasara neden olan ya da mesleği gereği hasar riski bulunan veya sık senkop atakları gözlenen olgularda tedavi gerekebilir. Tedavi seçenekleri, sonuçta senkopa yol açan nöral refleks ve kardiyovasküler yanıt süreçlerine dayanır ve volüm artırıcı ilaçlar, beta bloker ilaçlar, antikolinergik etkili ajanlar, metilksantinler ve serotonin "reuptake" inhibitörlerini kapsar. Nâdiren kalıcı kalp pili ile tedavi gerekli olabilir. İlaçla tedavinin etkinliğini değerlendirmek oldukça güçtür. Bu amaçla HUT testinden yararlanılabileceği düşünülse de bu konu halen tartışmalıdır (63,64). Ector ve ark.'nın tilt testinin programlı olarak tekrarlanması durumunda tedavi edici bir etkisinin söz konusu olabileceğine ilişkin sonuçları bu alandaki tartışmaya yeni bir boyut getirmiştir (65). Bu konudaki gelişmeler ilerdeki bölümlerde kısaca ele alınacaktır.

Volüm artırıcı çabaların temeli vazovagal senkoplu olguların bir bölümünde santral plazma volümünün biraz azalmış olarak bulunmasına dayanır (2). Yemekte tuz ve sıvı alımının artırılması yeterli olabilir (66). Nâdir de olsa fludrokortizon-asetat bu amaç için



Şekil 2. Kliniğimizde uygulanan "Head up" tilt masası testi protokolu

kullanılabilir. Hipertansiyon, belirgin sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetersizliği gibi ciddi yan etkiler açısından dikkatli olmak gerekir.

Kardiyak mekanoreseptörlerin aktivasyonuna neden olan adrenerjik stimülasyon ve senkop tablosunun hemen öncesinde dolaşımdaki epinefrin düzeylerinin yüksek bulunması (28,40) beta bloker tedavinin yararlı olabileceğini düşündürmüştü ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır (67,68). Beta blokerlerin negatif inotropik özellikleri yoluyla ventriküler mekanoreseptörlerin aktivasyonunu önleyebileceği, ayrıca beta reseptör stimülasyonunun periferik etkilerini engelleyebileceği varsayılmaktadır. Lippman ve arkadaşları tilt testi sırasında vazovagal senkop gelişmeden önce isoproterenol infüzyonu yapmak gereken olguların isoproterenol ile provokasyona gerek kalmadan senkop gelişen olgulara göre beta bloker tedavisine daha iyi yanıt verdiğini ortaya koymuşlardır (67). Yaygın olarak kullanılan metoprololun yanı sıra intrinsik semptomimetik etkileri olan pindololun da senkop ataklarının önlenmesinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (69).

Bradikardinin belirgin olduğu özellikle genç ve sağlıklı bazı olgularda yavaş kalp hızı vazodilatasyonun neden olduğu hipotansiyonu daha da artırmaktadır. Kalp hızının atropin ile yükseltilebilmesi bu olgularda bradikardinin vagal aktivitenin bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Disopramide'in istenmeyen etkileri olarak bilinen antikolinergik etkisi ve biraz da negatif inotropik özelliklerinin vazovagal senkop fizyopatolojisindeki refleks sürece birkaç yönden etkili olabileceği düşünülmüş ve klinik etkinliği gösterilmiştir (70). Bu ilacın tolere edilmesinin güç olabileceği ve pro-aritmik özellikleri olduğu unutulmamalıdır. Antikolinergik özelliklerinden yararlanan bir diğer ilaç transdermal olarak uygulanan skopolamin olmuştur. Skopolamin ile tedavinin bradikardiye bağlı hipotansiyonun önlenmesinde santral etkileri ile bulantı gibi bazı SSS semptomlarını da azaltabileceği kabul edilmektedir (2,4).

Serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) özellikle vazodepresör tablonun ön planda olduğu vazovagal senkoplarda yararlı olabileceğine ilişkin veriler giderek artmaktadır (19,20). Fizyopatolojik süreçte gözlenen santral sempatik geri çekilmenin SSRI ilaçlar tarafından engellendiği düşünülmektedir. Klinik ola-

rak 4-6 haftalık bir tedaviden sonra tekrarlayan vazovagal senkopları olan olguların yarısından çoğunda senkopların önlendiği bildirilmiştir (19,20,71,72). Öte yandan Lenk ve ark. pediatrik yaş grubundaki iki olgularında gözledikleri asistoli nedeniyle bu grup ilaçların dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır (71). Pınar ve ark. ise erişkin olgulardan oluşan ve vazodepresör ya da mikst tip senkopu olan hasta gruplarında böyle bir etki bildirmemişlerdir (72). SSRI ile birlikte başka tedavi yaklaşımlarının karşılaştırıldığı bir araştırma projesi halen kliniğimizde yürütülmektedir.

Metil ksantinlerden teofillinin adenosin reseptörleri üzerinden etki göstererek vazovagal senkop sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Teofilin kullanımında en önemli sorun bu ilacın bazen tolere edilmesi güç yan etkilere yol açmasıdır.

Kalıcı kalp pili yerleştirilmesi vazovagal senkop için bir tedavi seçeneği olabilirse de bu konuda da tam bir görüş birliği sağlanmış değildir. Kalbin pil aracılığıyla uyarılması senkop sırasında atriyoventriküler senkroniyi sağlayıp, kalp hızını istenen sayıda tutabilirse de periferik vazodilatasyon üzerine bir etkisi olamamaktadır (73). Öte yandan pacemaker uyarıları sonucunda senkopa eşlik eden bulguların azaldığı ya da senkop tablosunun gelişmesinin geciktirelebildiği, böylece de hastanın önlem almak için zaman kazanabildiği ileri sürülmektedir (13,73). Bu nedenle kalıcı kalp pili yerleştirilmesinin belirgin bradikardi veya asistolinin hakim olduğu kardiyoinhibitör seyirli senkop ataklarının (örneğin malign vazovagal senkop ataklarının) tedavisine sınırlandırılması önerilmektedir (2,74,75). Nisan 1998'de Amerikan Kalp Birlikleri'nce yayımlanan kılavuzda vazovagal senkop için kalp pili endikasyonu "sınıf 2B" olarak tanımlanmaktadır (76). Kalp pili için histerezis fonksiyonu olan iki odacıklı pacemaker modlarının (DDD, ya da DDI) seçilmesi önerilmekteyken (38), son dönemlerde DDD - "rate drop response (RDR)" fonksiyonu ile daha uygun klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (77-80). Bu pacemaker modunda, kalp hızı önceden tilt testi ile belirlenen bir değerden ani bir düşme gösterdiğinde pil yüksek hızda uyarı oluşturacak biçimde devreye girer ve bradikardiyi önler. Histerezis fonksiyonlu DDI kalp pili modu ile bu yeni DDD-RDR kalp pilinin kardiyoinhibitör tip vazovagal senkop tedavisindeki etkinliklerini karşı-

laştıran 20 olgudan oluşan bir İtalyan çalışmasında (79); ortalama 17 aylık izlem süresince DDI kalp pili yerleştirilen olgulardan (8 olgu) 3'ünde senkopun tekrarladığı, RDR fonksiyonlu kalp pili yerleştirilen olgularda (11 olgu) ise hiç senkop gelişmediği gözlenmiş, bu durum HUT testi tekrarlandığında aynı grupta daha az senkop oluşturulduğu (%25'e karşılık %62.5) gösterilerek desteklenmiş ve DDD-RDR kalp pilinin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu yılın başlarında yayınlanan Kuzey Amerika çalışması ("The North American Vasovagal Pacemaker Study - VPS") tüm yaşamı boyunca (6 kez bayılmış ve HUT testiyle senkop ya da presenkop ve birlikte bradikardi olduğu gösterilmiş olgularda bu yeni model kalp pilinin senkop sıklığına etkisini değerlendirmiştir (80). Aslında 284 olgunun dahil edilmesi planlanmış olmasına karşın, başlanan pilot çalışmaya alınan 54 kişide elde edilen erken sonuçlar, DDD-RDR modunda kalp pili yerleştirilmiş olan olgularda pil yerleştirilmemiş olanlara göre senkop sıklığının çok belirgin ölçüde azaldığını göstermiş, bu nedenle de araştırma erkenden sonlandırılmıştır.

Son olarak, HUT uygulamalarının kendisinin bir tedavi aracı olabileceğine dair bildirilen araştırma sonuçları oldukça ilgi çekicidir (65,81-83). HUT testinin tekrarlandığı olgularda, yapılan tedavilerden bağımsız olarak tilt sırasında gelişen senkop sayısında bir azalma olduğuna ilişkin gözlemlere dayanan bu araştırmalardan ilki Ector ve ark.'nın 13 olgu üzerindeki deneyimlerini yansıtmaktadır (65). Olguların her gün 60° eğimde, senkop oluncaya değin ya da 45-90 dk süresince tilt durumuna getirildiği sistematik bir tilt eğitimi hastanede başlanmış ve 12/13 olgunun hiçbir ilaç almadıkları halde taburcu olmadan önce HUT testini senkop olmadan tamamlayabilir hale geldiği gözlenmiştir. Aynı merkezden bildirilen başka bir sonuç ise tilt eğitiminin kardiyo-inhibitör tip vazovagal senkop tedavisinde de etkin olabileceğini ileri sürmektedir (81). HUT testi ile gelişen senkop sırasında ortalama 21sn (5-60sn) asistoli gözlenen 10 olguda günlük tilt eğitimi ile olguların tümünde 2. günden itibaren asistolinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Öte yandan eğer tilt eğitimi evde her gün sürdürülmezse senkopun yeniden ortaya çıktığını belirtmişlerdir ki bu durum sürekli bir tedavi biçimi olarak bu yöntem için bir sınırlılık oluşturabilir. Ne var ki, aynı klinik tabloya kalp pili uygulamasının önerildiği düşünülüğünde son derece ucuz ve

pratik olan böyle bir tedavi seçeneği oldukça dikkate değerdir.

Sonuç-Yorum

Vazovagal senkop genel olarak senkopların en sık nedenidir. Doğrudan doğruya kalbe ait bir anormalliğin sorumlu olmadığı bu tablo kalp ve damarların bir anlamda masum son organlar olması nedeniyle hipotansiyon ve/veya bradikardi ile sonuçlanan nörolojik bir refleksin söz konusu olduğu bir durum olarak özetlenebilir. Vazovagal senkopun ortaya çıkmasını kolaylaştıran çeşitli tetikleyici durumların ve bayılmanın hemen öncesinde hissedilen öncül belirtilerin hem hekim, hem de hastalar tarafından bilinmesi tanıda olduğu kadar tedavide de önem taşır. Olgudan ve yakınlarından alınan iyi bir öykü ile kolayca akla gelebilirse de, klinik olarak tanıyı pekiştirmek ve de birçok genç ya da yapısal kalp hastalığı olmayan yaşlı olguda açıklanamayan senkop tablolarını aydınlatmak için "head-up" tilt masası testi önemli bir tanı aracıdır. Tilt masası testinin özgüllük, duyarlılık ve tekrarlanabilirliğine ilişkin farklı görüşler olmasına karşın, vazovagal senkopun tanısı ve tedavisinde halen elimizdeki en kolay ulaşılabilir araç olması nedeniyle senkop araştırmalarında önemli bir yeri olduğu düşüncesindeyiz. Öte yandan bu yöntem, ana çizgileri belli olsa da geliştirilebilecek yanları nedeniyle yeni araştırmalara oldukça açıktır.

Vazovagal senkopun tedavisine ilişkin belki de en önemli seçenek tetikleyici durumların belirlenerek bunlardan kaçınılmasının sağlanmasıdır. Bunlara ek olarak sık tekrarlayan ataklar bazı ilaçlarla önlenabilir. Uzun zamandır bu amaçla kullanılan beta bloker ilaçların yanında SSRİ grubu gibi ilaçlarla elde edilen deneyimler giderek artmaktadır. Öte yandan, her ilaç grubunun vazovagal senkopun her tipinde etkin olmayabileceği gerçeğini akılda tutmak gerekir. Olguların kardiyo-inhibisyon ya da asistoli tablosunun çok belirgin olarak baskın olduğu çok küçük bir grupta kalıcı kalp pili uygulaması yararlı olabilir. Bu amaçla son yıllarda geliştirilen DDD-RDR gibi özel fonksiyonlu kalp pilleri daha etkin gibi görünmektedir. Son olarak tilt masası testinin özel bir eğitim programıyla tekrarlandığında tedavi aracı haline dönüşebileceğine ilişkin yayınlar vazovagal senkop tedavisine yeni bir boyut getirmiştir. Böyle programların etkin olabilmesi için evde hasta tarafından sürdürü-

rülmesi gerekliliği, hasta uyumu ve tedavi devamlılığı gibi bazı sorunları akla getirirse de ucuz ve yaygın olarak denenebilecek bir seçenek olabilir.

Önümüzdeki yıllar bir yandan vazovagal senkopun fizyopatolojik sürecine ilişkin yeni verilerin elde edildiği, bir yandan da tanı aracı olarak tilt masası testinin geliştirildiği ve yeni, etkin tedavi seçeneklerinin araştırıldığı bir dönem olacak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA: Epidemiologic features of isolated syncope. The Framingham Study. *Stroke* 1985; 16: 626-9
2. Boudolas H, Nelson SD, Schaal SF, Lewis RP: Diagnosis and management of syncope. RW Alexander, et al (Eds). *Hurst's The Heart Volume 1 (Ninth Ed)* New York, McGraw-Hill Co. Inc. 1998; 1059
3. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al: ACC expert consensus document: Tilt table testing for assessing syncope *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-75
4. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P: Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *PACE* 1995; 18: 716-24
5. Benditt DG, Erickson M, Gammage MD, Markowitz T, Sutton R: A synopsis: neurocardiogenic syncope, an international symposium, 1996. *PACE* 1997; 20 March (P II): 851-60
6. Abbond F: Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993; 328: 1117-20
7. Rea R, Thomas MD: Neural control and vasovagal syncope mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 587-95
8. Benditt DG: Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *PACE* 1997; 20 Febr (P II): 572-84
9. Quan KJ, Carlson MD, Thames MD: Mechanisms of heart rate and arterial blood pressure control: implications for the pathophysiology of neurocardiogenic syncope. *PACE* 1997; 20 (Pt II): 764-74
10. Van lishout JJ, Wouter W, Karemaker JM, Eckberg DL: The vasovagal response. *Clin Sci* 1991; 81: 575-86
11. Mark AL: The Bezold-Jarish reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102
12. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, et al: Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-51
13. Perna GP, Ficola U, Salvatori MP, et al: Increase of plasma beta endorphins in vasodepressor syncope. *Am J Cardiol* 1990; 65: 929-30
14. Wallbridge DR, MacIntyre HE, Gray CE, et al: Increase in plasma beta endorphins precedes vasodepressor syncope. *Br Heart J* 1994; 71: 446-8
15. Lehnert H, Lombardi F, Reader E, et al: Increased release of brain serotonin reduces vulnerability of ventricular fibrillation in the cat. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 389-97
16. Tandan T, Giuffre M, Sheldon R: Exacerbation of neurally mediated syncope associated with sertraline. *Lancet* 1997; 349: 1145-66
17. Grubb BP, Kosinski DJ: Serotonin and syncope: an emerging connection ? *Eur JCPE* 1995; 5: 306-14
18. Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG, et al: Central serotonergic responsiveness in neurocardiogenic syncope. A clomipramine test challenge. *Circulation* 1998; 98: 2724-30
19. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, et al: Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993; 16: 458-64
20. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip KI, Brewster P: The use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 490-4
21. Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, et al: NG-methyl-L-Arginine, an inhibitor of L-arginine derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in-vivo. A role for nitric-oxide in the central regulation of sympathetic tone?. *Circ Res* 1992;70: 607-11
22. Sander -Jensen K, Game S, Schwartz TW: Pancreatic polypeptide release during emotionally induced vasovagal syncope (Letter). *Lancet* 1985; 2: 1132
23. Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, et al: Hypotension induced by passive head up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol* 1986; 25 I: R742-8
24. Fitzpatrick A, Williams T, Jeffrey J, et al: Pathogenic role for arginine vasopressin (AVP) and catecholamines in vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 98
25. Chen MY, Goldenberg IF, Milstein S, et al: Cardiac electrophysiologic and hemodynamic correlates of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1989; 63: 66-72
26. Goldstein DS, Spanarkel M, Pittennan A, et al: Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1982; 104: 1071-75
27. Yamanouchi Y, Shehadeh AA, Fouad Tarazi FM: Usefulness of plasma catecholamines during head-up tilt as a measure of sympathetic activation in vasovagal patients. *PACE* 1998; 21: 1539-45
28. Sra JS, Murthy V, Natale A, Jazayeri MR, et al: Circulatory and catecholamine changes during head up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994; 73: 33-7
29. Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, et al: The usefulness of head up tilt testing and hemodynamic

investigations in the work-up of syncope of unknown origin. *PACE* 1988;11: 1202-14

30. Vanderheyden M, Goethals M, Nellens P, Andries E, Brugada P: Different humoral response during head up tilt testing among patients with neurocardiogenic syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 67-73

31. Remole SC, Neustel M, Bailin S et al: Adrenal effluent may account for increased norepinephrine levels during tilt-induced syncope (abstract) *Circulation* 1991;84 (Suppl.II):233

32. Wallin BG, Sundlof G: Sympathetic outflow in muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst* 1982; 6: 287-91

33. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM: Neural Circulatory Control in vasovagal syncope. *PACE* 1997; 20 (Pt.II): 753-63

34. Ascheim DD, Markowitz SM, Lai H, et al: Vasodepressor syncope due to subclinical myocardial ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 215-21

35. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, et al: The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J* 1991; 12: 389-94

36. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J, et al: Cardiac asystole: a manifestation of neurally mediated hypotension-bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1626-32

37. Abe H, Iwami Y, Nagatomo T, Miura Y, Nakashima Y: Treatment of malignant neurocardiogenic vasovagal syncope with rate drop algorithm in dual chamber cardiac pacing. *PACE* 1998; 21: 1473-75

38. Maloney JD, Jaeger FJ, Rizo-Patron C, Zhu DWX: The role pacing for the management of neurally mediated syncope: carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994; 127: 1030-7

39. Engel GL: Psychologic stress, vasodepressor (vasovagal) syncope and sudden death. *Ann In Med* 1978; 89: 403-12

40. Calkins H, Seifert M, Morady F: Clinical presentation and long term follow up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1995; 129: 1159-64

41. Sakaguchi S, Shultz JJ, Remole SC, et al: Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; 75: 476-81

42. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S: Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt table test in patients with syncope. *Circulation* 1996; 93: 973-81

43. Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Witrs A, Maisch B: Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 1997; 18: 1465-9

44. Kapoor WN, Fortunato M, Sefcik T, Schulberg H: Psychiatric illness in patients with syncope. *Abstract. Clin Res* 1989; 37: 316A

45. Linzer M, Varia I, Pontinen M, et al: Medically unexplained syncope: relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 1992; 92: 18S-25S

46. Benditt DG, Remole S, Bailin S, et al: Tilt table testing for evaluation of neurally mediated (cardioneurogenic) syncope: Rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; 14: 1528-37

47. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R: Methodology of head up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-30

48. Grubb BP, Kimmel S: Head-upright tilt table testing. A safe and easy way to assess neurocardiogenic syncope. *Postgrad Med* 1998;103: 133-138

49. Kapoor WN: Using a tilt table to evaluate syncope. *Am J Med Sci* 1999; 317:110-6

50. Benditt DG, Lurie KG, Adler SW, Sakaguchi S: Rationale and methodology of head - up tilt table testing for evaluation of neurally mediated (cardioneurogenic) syncope. DP Zipes, J Jalife (Eds). *Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside- (Second ed)*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1995. pp 1115-29

51. Raviele A, Gasparini G, DiRode F: Usefulness of head up tilt in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1322-7

52. Van de Walle JP, Panagides D, Messier M, et al: Tilt table testing of young adult patients: improved speed and sensitivity using an isoproterenol bolus and a continuous 60° tilt. *PACE* 1998; 21: 494-8

53. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, et al: Provocation of hypotension during head up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; 92: 54-8

54. Morello CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R: Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901-6

55. Voice RA, Lurie KG, Sakaguchi S, Rector TS, Benditt DG: Comparison of tilt angles and provocative agents (edrophonium and isoproterenol) to improve head-upright tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1998; 81: 346-51

56. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, et al: Head up tilt testing potentiated with low dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 671-6

57. Alehan D, Lenk M, Özme Ş, Çeliker A, Özer S: Comparison of sensitivity and specificity with and without isoproterenol in children with unexplained syncope. *PACE* 1997; 20: 1769-76

58. Flammig D, Chassing A, Donal E, et al: Reproducibility of the adenosine 5 triphosphate test in vasovagal syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1161-6

59. Grubb BP, Wolfe D, Temesy-Amos P, et al: Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. *PACE* 1992; 15: 1477-81

60. Chen XC, Chen MY, Remole S, et al: Reproducibility of head up tilt table testing for eliciting susceptibility

to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 755-60

61. Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, et al: Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1993; 72: 469-71

62. Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez-Zuelgeray J, Duce E: Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 345-50

63. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda, et al: Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of ethylephrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 65-9

64. Nagakawa H, Kobayashi Y, Kikushima S, et al: Long-term effects of pharmacological therapy for vasovagal syncope on the basis of reproducibility during head-up tilt testing. *Jpn Circ J* 1998; 62: 727-32

65. Ector H, Reybrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf: Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *PACE* 1998; 21 (Pt II): 193-6

66. Younoszai AK, Franklin WH, Chan DP, Cassidy SC, Allen HD: Oral fluid therapy. A promising treatment for vasodepressor syncope. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 165-8

67. Lippman N, Stein KM, Lerman BB: Differential therapeutic responses of patients with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1994; 128: 1110-6

68. Biffi M, Boriani G, Sabbatani P, et al: Malignant vasovagal syncope: a randomised trial of metoprolol and clonidine. *Heart* 1997; 77: 268-72

69. Iskos D, Dutton J, Scheinman MM, Lurie KG: Usefulness of pindolol in neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1121-4

70. Bhaumick SK, Morgan S, Mondal BK: Oral disopyramide in the treatment of recurrent neurocardiogenic syncope. In *J Clin Pract* 1997; 51: 342

71. Lenk M, Alehan D, Ozme S, Celiker A, Ozer S: The role of serotonin re-uptake inhibitors in preventing recurrent unexplained childhood syncope - a preliminary report. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 747-50

72. Pınar A, Aslan Ö, Yücel Ö, Bayata S, Postacı N, Yeşil M: Nörokardiyojenik senkop tedavisinde serotonin ge-

rialım inhibitörü-Sertralin- kullanımı. (Abstr) XIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet kitabı. 1998; 334

73. Sra JS, Jazayeri MR, Avital B, et al: Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993; 328: 1085-90

74. Petersen ME, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, et al: Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Hear J* 1994; 71: 274-81

75. Benditt DG: Cardiac pacing for prevention of vasovagal syncope (editorial;comment). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 21-3

76. Gregoratos G, et al: ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on pacemaker implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175-209

77. Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, et al: Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. The International Rate-Drop Investigators Group. *PACE* 1997; 20 (Pt II): 832-9

78. Sheldon R, Koshman ML, Wilson W, Kieser T, Rose S: Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998; 81: 158-62

79. Ammirati F, Colivicchi F, Toscano S, et al: DDD pacing with rate drop response function versus DDI with rate hysteresis pacing for cardioinhibitory vasovagal syncope. *PACE* 1998; 21 (Pt II): 2178-81

80. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M: The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 16-20

81. Reybrouck T, Ector H, Heidbüchel H, et al: Orthostatic training: a new treatment for cardioinhibitory syncope. *Eur Heart J* 1998; 19 Abstr. Suppl.: 366 (abstr. 2055)

82. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, et al: Vasovagal syncope. Pharmacological treatment or "therapeutic" tilt testing ?. *Eur Heart J* 1998; 19 (Abstr Suppl): 366 (abstr. 2056)

83. Ector H, Reybrouck T, Heidbüchel H, et al: Tilt training in malignant neurocardiogenic syncope. *Eur Heart J* 1998; 19 (Abstr Suppl): 367 (abstr. 2057)