



**T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**EPİLEPTİK ÇOCUKLARDA OTONOM FONKSİYONLARIN TİLT TESTİ, 24  
SAATLIK HOLTER MONİTORİZASYONU VE KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. AZAT REDJEPOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FİGEN AKALIN**

**İSTANBUL-2012**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikiminden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Işıl Barlan olmak üzere tüm öğretim üyelerimize, tezimin planmasında ve hazırlanmasında yakın ilgi gördüğüm Prof. Dr. Figen Akalın'a, Prof.Dr.Yüksel Yılmaz'a,Uzm.Dr.Nilüfer Hacıfazlıoğlu'na,Uzm.Dr.Sinem Altunyuva'ya,Uzm.Dr.Elif Günay'a tüm bu yıllar içinde birlikte uyumla ve zevkle çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, desteklerinden dolayı sevgili aileme ve zorlu süreçte her anı benimle paylaşan eşime ve biricik kızım Alya'ya teşekkür ederim.

## ÖZET

Epileptik çocuklarda artmış aritmi riski ve otonom fonksiyonlarda bozulma görülebilmektedir. Senkop tanısında kullanılan Tilt testi bu fonksiyon bozukluğundan etkilenebilir. Holter kayıtlarından elde edilen kalp hızı değişkenliği ( KHD) parametreleri ile otonom fonksiyonların değerlendirilmesi mümkündür. Çalışmamızda idiopatik epilepsili hastalarda tilt testi yapılmış ve hem 24 saatlik, hem de tilt esnasında Holter kayıtları alınarak kalp hızı değişkenliği araştırılmış ve hem tilt testinin bu hasta grubundaki ayırıcı özelliği hem de otonom sinir sistemi fonksiyonları değerlendirilmiştir.

Çalışmaya yaşları 6-18 arasında değişen (Ort±SD= 10.5±2.2), 8'i kız, 8'i erkek 16 idiopatik epilepsili hasta ve kontrol grubu olarak yaşları 6-18 arasında değişen (Ort±SD= 9.6±3.1) 5'i kız, 7'si erkek 13 sağlıklı çocuk alınmıştır. Tüm çocuklarda ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin yanısıra 12 derivasyonlu EKG kaydı alınmış, Kalp hızı, PR, QTc intervalleri ölçülmüş, QT ve QTc dispersiyonu hesaplanmıştır. Ek olarak 60° baş yukarı pozisyonda 30 dakika süre ile Tilt testi uygulanmış, hepsinde Tilt testi esnasında Holter kaydı alınmış, ayrıca dinlenme sırasında 24 saatlik Holter kayıtları elde edilmiştir. Hem 24 saatlik hem de ortostatik stres altında elde edilen Holter kayıtlarında zaman tabanlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, pNN50 ve frekans tabanlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden LF, HF, LF/HF hesaplanarak gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Epileptik gruptaki 4 hastada (%25) Tilt testi mikst tipte pozitif bulunmuş, kontrol grubunda pozitiflik saptanmamıştır. 12 derivasyonlu EKG de kalp hızı hasta grubunda daha yüksek bulunmuş (p=0.015), QTc, ve QTc dispersiyonu yönünden gruplar arasında fark bulunmamıştır. 24 saatlik Holterden elde edilen KHD parametrelerinden LF/HF oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ( Sırasıyla 1.13±0.6, ve 1.83±0.7, p=0.002), SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, pNN50, LF, HF değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tilt testi esnasında elde edilen Holter kayıtlarında ise SDANN hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Sırasıyla 28.7 ±20.2, ve 18.2±19.9, p=0.024). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, epileptik hastalarda Tilt testi pozitifliğinin normal popülasyondan yüksek olması bu testin senkop-epilepsi ayırımında kullanılamıyacağını düşündürmüştür. Hem ortostatik stres altında hem de 24 saatlik kayıtlardaki kalp hızı değişkenliğinde epileptik

çocuklarda otonom sinir sistemi fonksiyonlarının parasempatik sistem lehine bozulmuş olduğu bulunmuştur. Literatürdeki çelişkili veriler nedeni ile bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, senkop, Tilt testi, kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi, aritmi

## ABSTRACT

Epileptic children are at a higher risk of arrhythmia and impairment of autonomic functions. Head-up tilt test used in diagnosis of neurocardiogenic syncope may also be affected by impaired autonomic functions. By using the Holter recordings an analysis of heart rate variability may be performed to evaluate the autonomic functions.

In our study, we performed head-up tilt test in children with idiopathic epilepsy and investigated heart rate variability by using 24 hour Holter recordings and Holter recordings during tilt table test, and we also studied if tilt table test is suitable for differentiation of epileptic seizures from neurocardiogenic syncope in addition to evaluation of autonomic nervous system functions in this group.

Study group consisted of 16 children with idiopathic epilepsy between 6 and 18 years of age (mean  $\pm$  SD=10.5 $\pm$ 2.2), 8 of them were boys and 8 were girls, and 12 healthy controls within the same age range (mean  $\pm$  SD=9.6 $\pm$ 3.1), 5 of them were girls and 7 were boys. In all children, in addition to a detailed history and physical examination, we obtained a 12-derivation EKG and measured heart rate, PR interval, QTc interval, QT and QTc dispersion. Head-up tilt test at 60° upright position was performed with a duration of 30 minutes. Heart rate variability analysis was performed using the Holter recordings obtained both during head-up tilt test and throughout the day. In both 24 hour Holter recordings and Holter recorded under orthostatic stress, time domain heart rate variability parameters of SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, pNN50 and frequency domain heart rate variability parameters of LF, HF, LF/HF were calculated and compared between the two groups.

Head-up tilt test was positive (all were mixed type) in 4 epileptic children (%25) while there was no tilt test positivity in the control group. The heart rate of patient group was higher than the control group in 12-derivation EKG. We didn't find any difference in terms of QTc and QTc dispersion between the groups. In 24-hour Holter recordings, LF/HF ratio of the patient group was significantly lower than the control group (1.13 $\pm$ 0.6 and 1.83 $\pm$ 0.7 respectively, p=0.002). There was no difference established in SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD, pNN50, LF, HF levels between the two groups. The SDANN levels obtained from Holter recordings in the patient group during the tilt test was significantly higher than SDANN levels of the control group (28.7 $\pm$ 20.2 and 18.2  $\pm$  19.9 respectively, p=0.024). There was no difference between the two groups according to the other heart rate variability parameters.

In conclusion; Head-up tilt test positivity in epileptic children is higher than normal population, which suggests that head-up tilt testing is not suitable in discrimination of neurocardiogenic syncope and epilepsy. The heart rate variability calculated both from 24 hour Holter recordings and from Holter recordings under orthostatic stress revealed impaired autonomic functions in favour of parasympathetic system in epileptic children. Because of controversial reports in literature more study is needed in order to clarify this issue.

**KEYWORDS:** Epilepsy, syncope, head-up tilt test, heart rate variability, autonomic nervous system, arrhythmia.

## KISALTMALAR

A	: QRS aksı
Av	: Atriyoventriküler
AV blok	: Atriyoventriküler blok
AED	: Antiepileptik ilaç
BRE	: Selim rolandik epilepsi
CBZ	: Karbamazepin
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
FB	: Fenobarbital
HRV	: Kalp hızı değişkenliği
IGE	: İdiyopatik jeneralize epilepsi
IPI	: P dalga süresi
IPRI	: PR mesafesi
KHD	: Kalp hızı değişkenliği
LQTS	: Uzun QT sendromu
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
OSS	: Otonom sinir sistemi
QT	: QT intervali
QTc	: Düzeltilmiş QT intervali
QTd	: QT dispersiyonu
QTcd	: QTc dispersiyonu
QTcmax	: Kalp hızına göre düzeltilmiş en uzun QT aralığı
QTcmin	: Kalp hızına göre düzeltilmiş en küçük QT aralığı
QT max	: En uzun QT aralığı
QT min	: En kısa QT aralığı
SUDEP	: Epileptik hastada nedeni açıklanmayan ölüm
SVT	: Supraventriküler taşikardi
SVE	: Supraventriküler erken atım
VEA	: Ventriküler erken atım
VT	: Ventriküler taşikardi
VPA	: Valproik asit

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
EPİLEPSİ.....	2
İnsidans ve Prevalans.....	2
Etyoloji.....	2
Sınıflandırma.....	3
Tanısal yaklaşımlar.....	6
EPİLEPSİ VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	9
İktal Otonomik Değişiklikler.....	9
İnteriktal Otonomik Değişiklikler.....	12
KALP RİTMİ VE OTONOM FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	13
Elektrokardiyografi.....	13
Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyonu.....	15
Kalp hızı değişkenliği.....	17
Tilt testi.....	24
MATERYEL VE METOD.....	27
Hasta Popülasyonu.....	27
Oniki Derivasyonlu EKG.....	27
Tilt Testi.....	28

Yirmidört Saatlik Holter Monitorizasyonu ve Kalp Hızı Değişkenliği.....	29
Yazılı aile onamı ve etik kurul onayı.....	29
İstatistiksel değerlendirme.....	29
<b>BULGULAR</b> .....	<b>31</b>
Oniki derivasyonlu elektrokardiyogram:.....	31
Tilt testi.....	32
Yirmidört saatlik Holter Monitorizasyonu.....	33
Kalp Hızı Değişkenliği.....	33
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>40</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>47</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>60</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989) .....	5
Tablo 2: Nöbet ayırıcı tanısı (2,11). .....	8
Tablo 3: Demografik verilerin karşılaştırılması .....	35
Tablo 4: Muayene bulguların karşılaştırılması.....	36
Tablo 5: EKG bulgularının karşılaştırılması .....	37
Tablo 6: Tilt testi bulgularının karşılaştırılması.....	38
Tablo 7: Yirmidört saatlik holter monitorizasyon bulgularının karşılaştırılması.....	39

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: EKG trasesinin bölümleri .....	14
Şekil 2 Bazett fomülü ile QTc hesaplanması: .....	15

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Epilepsi çocukluk çağında sık görülen anormal kortikal elektriksel aktivite ile karakterize paroksizmal bir hastalıktır (1,3). Epilepsi ile kardiyak ve otonom fonksiyonlar arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. Epileptik hastalarda nöbet sırasında çeşitli ritm bozuklukları, taşiaritmi ve bradiaritmler görülebilmektedir (13,18,30,32 ). Epileptik hastalarda ani ölüm riskinin de artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (125 ). Bu risk daha çok aritmlerle ilişkilendirilmektedir ( 123,124). Ayrıca epileptik hastalarda otonom fonksiyonların da farklılıklar gösterebileceği bilinmektedir.

Atonik hipotonik epileptik nöbetlerle başvuran hastalarda nöbetlerin nörokardiyojenik senkop ataklarından ayırılması güç olabilmektedir. Bazı hastalarda EEG bulgusu da olmayabilir. Nörokardiyojenik senkoplu hastaların tanısında kullanılan Tilt testinde otonom disfonksiyon varlığında yalancı pozitif yanıt elde edilebilir (109 ).

Otonom fonksiyonların değerlendirilmesinde kalp hızı değişkenliği yararlı bir yöntemdir. Zaman tabanlı ve frekans tabanlı parametreler kullanılarak sempatik ve parasempatik sistem hakimiyetinin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması sempatik sistemin baskın olduğunu ve aritmi ve ani ölüm riskinin artmış olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tanı almış idiopatik ve kriptojenik epilepsili hastalarda Tilt testi yapılarak bu testin klinik yararı araştırılmaya çalışılmış ve hem ortostatik stress altında hem de gün içindeki otonom fonksiyon değişiklikleri Holter monitorizasyonunda kalp hızı değişkenliği parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### EPİLEPSİ

Nöbet, anormal nöronal deşarjın klinik görünümü olup çocuklarda görülen en sık nörolojik semptomlardan biridir (1, 3). Çocukların en az %5'i hayatlarında bir kez nöbet geçirmektedir. Nöbet akut semptomatik veya epileptik nöbet şeklinde ortaya çıkabilir. Bir nöbetin klinik görünümü kaynaklandığı bölgeye, tutulan bölgenin büyüklüğüne, motor, duyu, otonomik fonksiyon, uyanıklık ve algıda oluşan bozukluğun derecesine bağlıdır. Epilepsi ise tekrarlayıcı, akut bir neden olmaksızın ortaya çıkan, afebril nöbetlerle (iki veya daha fazla) karakterize, paroksizmal kronik bir hastalık grubudur (1, 3).

### İnsidans ve Prevalans

Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelerde % 0.4-0.7 arasında değişmekte, gelişmekte olan ülkelerde % 1-1.9 düzeylerine kadar ulaşmaktadır. Benzer olarak aktif epilepsi prevalansı az gelişmiş olan ülkelerde sağlık koşullarının yetersizliği, doğum travmaları, kazalar, santral sinir sistemini etkileyen enfeksiyonların sıklığının fazla olması nedeniyle daha yüksektir (2). Epilepsi sıklığı özellikle bir yaş altında olmak üzere ilk on yılda ve altmış yaşından sonra yüksek, büyük çocuk ve erişkin döneminde ise daha düşüktür. Erkek çocuklarda kızlara göre 1-2.4 kat daha fazladır (2). Aile hikayesi olanlarda insidans daha yüksek olup, % 0.5-15 arasındadır (1,2).

### Etyoloji

Epilepsinin etyolojisi farklı yaş grupları ve coğrafi farklılıklara göre değişiklik göstermektedir. Hastane ve kliniklerde takip edilen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda olguların sadece 1/4-1/3'ünde etyoloji saptanabilmektedir (2,5,6). Öyküsünde perinatal hastalık, geçirilmiş beyin ameliyatı, mental retardasyon, serebral palsi, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, serebrovasküler hastalıklar, beyin tümörleri bulunan hastalarda epilepsi daha sık görülür. Erken çocukluk döneminde genetik ve konjenital durumlar epilepsiye daha çok neden olurken, geç çocukluk ve erişkin döneminde kalıtsal yatkınlık, vasküler hastalıklar, hipokampal skleroz, alkol/ilaç kullanımı ve travma daha sık epilepsiye neden olur. Tümör ve sporadik enfeksiyonlara tüm yaşlarda rastlanabilirken, habis tümörlere daha çok 30 yaş üzerine rastlanır. Epilepsi multifaktoriyel olabilir ve eğer genetik yatkınlık mevcut ise oluşma ihtimali daha fazladır (2,4,7,10).

Epilepsiler idiopatik, semptomatik ve kriptojenik olmak üzere üç grupta incelenirler. İdiopatik epilepsilerde herediter predispozisyondan başka altta yatan bir sebep yoktur. Bunlar yaşa bağlı başlangıçlı; nörolojik, nöroradyolojik bulgu saptanmayan; klinik ve elektroensefalografik özellikleri ile genetik etyolojili olduğu varsayılan hastalıklardır (10). Semptomatik epilepsilerde beyin tümörü, metabolik ve kromozomal hastalık gibi bilinen bir santral sinir sistemi bozukluğu vardır (10). Kriptojenik epilepsilerde ise altta yatan bir patoloji ihtimali yüksek olmakla birlikte mevcut yöntemlerle ortaya çıkarılamaz (10).

Çocuklardaki epilepsilerin yaklaşık % 67.6'sı idiopatik veya kriptojenik, %20'si konjenital, %4.7'si travmaya bağlı, %4'ü enfeksiyon sonrası, %1.5'i vasküler, %1.5'i neoplastik, %0.7'si de dejeneratif hastalıklara bağlıdır(2,4,7).

Kalıtsal faktörler değişik idiopatik epilepsi sendromlarında ve bazı sekonder epilepsilerde rol oynar. Mendeliyan hastalıklar epileptik kişilerin sadece % 1-2'sini oluşturur. Son on yılda yapılan genetik çalışmalarda idiopatik grupta yer alan epilepsilerin çoğunun gen lokusları saptanmıştır. Gen lokusu saptanmış epilepsi tipleri selim ailesel neonatal konvülsiyonlar (20q,8q), juvenil miyoklonik epilepsi (6p), ailesel frontal lob epilepsisi (20q), selim rolandik epilepsi (15q), otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (20q) ve ailesel erişkin miyoklonik epilepsi (8q) gibi idiopatik jeneralize ve parsiyel nöbetlerin çoğunu kapsamaktadır (2).

Epilepsi serebral tutulumu olan bir çok enfeksiyon hastalığına, Down sendromu, diğer trizomiler, Wolf sendromu gibi kromozom anomalileri, biyotidinaz eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, Wilson, Nieman-Pick, sialidozis, tüberoz skleroz, nörofibromatozis, nörokütanoz sendromlar, GM2 gangliosidozis ve porfiri gibi metabolik hastalıklar ve genetik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir (1,3).

### **Sınıflandırma**

Epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında 1989 yılında yeniden gözden geçirilen ILAE (International League Against Epilepsy) sınıflandırması kullanılmaktadır (10). Sınıflandırmada klinik nöbet tipi, iktal ve interiktal elektroensefalografi (EEG) bulguları, etyolojik faktörler, anatomik lokalizasyon ve yaş faktörleri göz önüne alınmıştır. Bu kriterlere göre: jeneralize epilepsi ve epileptik sendromların, parsiyel epilepsi ve epileptik sendromlardan, etyolojisi bilinen epilepsi ve epileptik sendromların

(semptomatik, sekonder) etyolojisi bilinmeyen (idiopatik) veya bulunamayan (kriptojenik) epilepsi ve epileptik sendromlardan ayırt edilmesi amaçlanır (10).

**Tablo 1. Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)**

**I. Lokalizasyona bağlı ( fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar**

**1.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)**

- \*Sanctrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
- \*Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
- \*Primer okuma epilepsisi

**1.2. Semptomatik**

- \*Temporal lob epilepsisi
- \*Frontal lob epilepsisi
- \*Parietal lob epilepsisi
- \*Oksipital lob epilepsisi
- \*Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- \*Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

**1.3. Kriptojenik**

**II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**

**2.1. İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)**

- \*Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- \*Selim yenidoğan konvülsiyonları
- \*Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi
- \*Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolesi)
- \*Jüvenil absans epilepsisi
- \*Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- \*Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- \*Diğer jeneralize idyopatik epilepsiler
- \*Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

**2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)**

- \*West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
- \*Lennox-Gastaut sendromu
- \*Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- \*Miyoklonik absanslı epilepsi

**2.3. Semptomatik**

**2.3.1. Spesifik olmayan etyolojili**

- \*Erken miyoklonik ensefalopati
- \*(Supression-burst)' lu erken infantil epileptik ensefalopati
- \*Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

**2.3.2. Spesifik sendromlar**

**III. Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler**

**3.1. Jeneralize ve fokal nöbetli epilepsiler**

- \*Yenidoğan konvülsiyonları
- \*Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- \*Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
- \*Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- \*Diğer belirlenemeyen epilepsiler
- 3.2. Jeneralize veya fokal özelliği ayırdedilemeyenler (uykuda gelen grand mal nöbet olguları gibi)**

**IV. Özel (özgün) sendromlar**

**4.1. Duruma bağlı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle)**

- \*Febril konvülsiyonlar \*İzole nöbet veya izole status epileptikus \*Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

## **Tanısal yaklaşımlar**

**Öykü:** Konvülsiyon ve epileptik olayları incelerken en önemli bilgi diğer hastalıklarda da olduğu gibi iyi bir anamnez ile sağlanır. Öyküde nöbetin tipi, süresi, sıklığı, hastanın tedavi alıp almadığı, nöbetin hangi şartlarda ortaya çıktığı (yaş, ateşin eşlik etmesi, uykuda veya uyanıklıkta oluşu, auranın varlığı, ortaya çıkaran veya arttıran faktörlerin olup olmadığı) sorulmalıdır. Status epileptikus, katılma nöbeti, senkop, göğüs ağrısı ve çarpıntı hikayesi, hastanın özgeçmişi (zor doğum, erken doğum, travma, konjenital hastalık, enfeksiyon, ameliyat, nöbet gibi) ve soygeçmişi ( akrabalık, nöbet, konjenital hastalık, ani ölüm, aritmi, sağırılık hikayesi gibi) epilepsinin sınıflandırılmasında ve etyolojinin saptanmasında yol gösterici faktörlerdir (7).

**Fizik Muayene:** Kan basıncı ölçümü, cilt muayenesi ve kardiyovasküler sistem muayenesine özellikle dikkat edilmelidir. Nörolojik muayene tam ve ayrıntılı yapılmalıdır. Hastaların çoğunda fizik muayene normaldir. Anormal fizik bulgular iki yolla yardımcı olur: Birincisi; altta yatan nörolojik veya sistemik hastalığı düşündürmesi, örneğin cafe-au-lait lekelerinin nörofibromatozisi işaret etmesi gibi. İkincisi; fokal nörolojik bulguların daha çok lokal serebral patolojiyi işaret etmesidir (1,2,7).

**Laboratuvar incelemesi:** Nöbetle gelen tüm hastalarda nöbetin akut semptomatik bir nöbet mi, yoksa epileptik bir nöbet mi olduğuna karar vermek gerekir. Akut semptomatik bir nöbetin nedenini aydınlatmak için kan şekeri, kan elektrolitleri, kalsiyum, magnezyum, pH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi incelemeleri yapılmalıdır. İntrakraniyal enfeksiyon düşünülüyorsa ve kontrendikasyon yoksa beyin omurilik sıvısı incelemesi gerekir (2,7).

**Elektrokardiyografi:** Hastada veya ailede epizodik bayılma, sebebi açıklanamayan ani ölüm, aritmi hikayesi olan ve jeneralize nöbetle gelen her çocukta EKG incelemesi yapılmalıdır(7).

**Elektroensefalografi:** EEG bulguları epilepsi tanısının desteklenmesinde ve sınıflandırmasında yardımcı olur. Epilepsili hastaların sadece % 40-50'sinde ilk EEG'de patoloji saptanır. Bu sebeple uyku EEG'si ve tekrarlayan EEG'lerin yapılması gerekmektedir. EEG'nin yetersiz kaldığı hastalarda EEG video monitorizasyon, nadiren intrakraniyal monitorizasyon ve magnetoensefalografi yöntemleri kullanılabilir (1,4,7,9).

**Görüntüleme:** Tomografi (CT) ve Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemeleri yapısal beyin patolojisinin tespitinde yararlıdır. Magnetik rezonans spektroskopisi

(MRS), fonksiyonel MRI, PET ve SPECT ise beyin fonksiyonu hakkında bilgi verirler. MRI anjiyografi ile de vasküler olaylar incelenebilir (1,4,7,9).

**Ayırıcı Tanı:**

Senkop, metabolik ve endokrin bozukluklar, vasküler, vestibüler hastalıklar, migren, nonepileptik olaylar, katapleksi, parasomnia gibi durumların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu yüzden nöbetle başvuran hastanın öyküsü çok detaylı alınmalı, olası sebeplere yönelik temel biyokimyasal testler gözden geçirilmelidir (2,7,9,11).

**Tablo 2: Nöbet ayırıcı tanısı (2,11).**

<p>1.Senkop:</p> <p>a. Refleks: Anksiyete, miksiyon, öksürük, ani yükselme, glossofaringeal ve karotid sinüse bası uygulanması</p> <p>b. Kardiyak: Romatizmal, iskemik, konjenital ve valvüler kalp hastalıkları, aritmiler, uzun QT sendromu</p> <p>c. Postüral: Hipovolemi, otonomik yetersizlik, medikasyonlara bağlı.</p> <p>d. Nörokardiyojenik: Sempatik sisteme bağlı.</p> <p>2. Serebrovasküler: Geçici iskemik atak, emboli, tromboz, spazm, vb</p> <p>3. Migren</p> <p>4. Hareket bozuklukları: Distoni, tikler, selim nokturnal miyoklonus, paroksizmal ataksi, paroksizmal koreoatetozis</p> <p>5. Bilinç bulanıklığı ile giden toksik veya metabolik ensefalopatiler: Hipoglisemi, renal veya hepatik disfonksiyon</p> <p>6. Uyku bozuklukları: Narkolepsi, katalepsi, uyku paralizi, hipnogogik/hipnopompik halüsinasyonlar, uyku apnesi, hipersomnia.</p> <p>7. Duyu bozuklukları: Paroksizmal vertigo, görsel alan kaybına bağlı görsel halüsinasyonlar</p> <p>8. Geçici global amnezi.</p> <p>9. Paroksizmal endokrin bozukluklar: Feokromasitoma, karsinoid sendrom</p> <p>10.Psikojenik: Hiperventilasyon, katılma nöbeti, panik atak, psikoz</p>
--

### **Tedavi:**

Epilepsi patofizyolojisindeki gelişmelerin önemli bir kısmı modern farmakolojinin gelişmesiyle birlikte epileptik ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Medikal tedavi nöbetin oluşumunu durdurmaya yöneliktir (1,4,9). Günümüzde tedavide mümkün olduğunca monoterapi kullanılması önerilmektedir. Uygun dozda ve o nöbet ve epilepsi türü için uygun antiepileptik ilaç (AED) kullanılmasına rağmen nöbetler kontrol edilemiyor ise

AED değiştirilebilir veya politerapiye geebilebilir. Ayrıca AED kullanımında yaş grubuna, hastanın bir başka hastalığı olup olmadığına, kullandığı diğer ilaçlara dikkat edilmelidir (7,10).

Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar nöbet kontrol gücü, etkinlik süresi, etkinliğinin kalıcılığı ve etkin olduğu nöbet tipinin sayısı dikkate alınarak major ve minör antikonvülsanlar olarak iki başlıkta toplanırlar: Major ilaçlar; fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, ve valproat. Minör ilaçlar; diazepam, klonazepam, lorazepam, klozepam, etosksimit, pirimidon; yeni minör ilaçlar ise; vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, felbamat, tiagabin, topiramet, trimetadion ve zonizamiddir (3,7).

Antiepileptik ilaçların çoğu inhibitör sisteme etki eder. Bunların arasında fenobarbital, benzodiazepinler, pirimidon, vigabatrin, tiagabin, gabapentin yer almaktadırlar (2,3,4). Fenitoin, karbamazepin, valproik asit, lamotrigin, zonizamid, etosüksimid gibi diğer AED'lar nöronal eksitasyonu etkilerler (2,4,7,9,12).

Epilepsi tedavisinde kullanılan diğer ilaç ve yöntemler; kortikosteroidler (ACTH), karbonik anhidraz inhibitörleri, ketojenik diyet ve cerrahidir. Mevcut antiepileptik ilaçlardan karbamazepinin vaka sunumları olarak kardiyak ileti bozukluğuna yol açtığı ve QT dispersiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki özellikle eritromisin ve simetidin gibi karbamazepinin metabolize olmasını engelleyen ilaç alımlarında daha belirgindir (2,3,4,7,8).

## **EPİLEPSİ VE OTONOM SİNİR SİSTEMİ**

Otonom sinir sistemi (OSS) ile nöbetler arasındaki ilişki çok karmaşıktır. Nbete benzer anormal nöronal elektrik aktivite otonom sistemi regule eden orta merkezleri kapsayabilmektedir (13). Otonom semptomların nöbetin başında, nöbetin devamında veya sonunda ortaya çıktıkları bilinmektedir . Buna ek olarak epileptik hastalarda OSS ve kalp gibi hedef organlarının regülasyonunda uzun süren sorunlar görülebilmektedir (18).

### **İktal Otonomik Değişiklikler**

Otonom sinir sistemi semptomları nöbetin başlangıç belirtisini meydana getirebileceği gibi hipersenkronize elektrik uyarıların merkez otonom nukleusa kadar uzanması sonucunda da oluşabilir. Otonomik belirtiler gösteren basit parsiyel nöbetler OSS merkezleri kapsayan iktal fokusa sahip olup bilinç kaybına neden olmamaktadırlar. OSS merkezleri; kompleks parsiyel, absans, jeneralize tonik ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere sekonder olarak katılmaktadırlar. Otonom sinir sistemi semptomları tüm JTK epilepsilerine ve basit

parsiyel epilepsilerin 1/3'üne eşlik etmektedir. Geniş kapsamlı bir çalışmada 13 hastada temporal lob orijinli 20 epileptik atak sırasındaki otonomik fonksiyonlar araştırılmış, bu çalışmada EEG ile eş zamanlı olarak EKG'de, kan basıncında, solunum hareketlerinde, cilt sıcaklığı ve rezistansında, özofageal basınç ve gastrik basınçta görülen otonomik değişiklikler kaydedilmiştir. Sonuç olarak çoğu hastada başlangıçta cilt rezistansında ve yutkunmada azalma, takibinde solunum ve gastrik motilitenin durması, sonrasında taşikardi, hipotansiyon ve nabız amplitüdünde azalma saptanmış. Araştırmacılar bunun elektrik aktivitenin otonom merkezlere yayılmasını gösteren bir örnek olduğunun sonucuna varmışlardır (13). Benzer sonuçlar elektrokonvülviz terapi ile uyarılan nöbetleri olan hastalarda da tespit edilmiştir (14). İktal otonomik değişikliklerin ayırıcı tanısında iç organların hastalıkları (örn: feokromasitoma), hipoglisemi, panik atak ve primer otonom sinir sistemi disfonksiyonları yer almaktadır.

#### EPİLEPSİ VE KALP RİTMİ

Nöbet sırasında kalp hızının değişiklik göstermesi iyi bilinen bir olaydır. Orta temporal lob lezyonlarının neden olduğu epilepsilerde görülen otonom sinir sistemi semptomlarından ilk bahseden Jackson ve arkadaşları olmuştur (15). Gastaut (16), White (17), Van Buren'in (13) yaptıkları çalışmalarda temporal lobun parsiyel epileptik aktivite ile kardiyovasküler olayların korelasyonu gösterilmiştir. Daha önce yapılan birçok çalışmada epileptojenik maddelerin neden olduğu veya elektrokonvülviz terapi ile indüklenmiş nöbetler boyunca oluşan otonomik değişiklikler incelenmiştir.

#### EKG değişiklikleri.

Epileptik aktivite boyunca oluşan EKG değişikliklerinin spektrumu oldukça geniştir. İktal EKG değişikliklerini sistematik olarak ilk inceleyen Erickson ve arkadaşları olmuştur (29). Yaptığı çalışmada iktal taşikardi ve T dalgasının düzleşmesini rapor etmiştir. JTK epilepsili hastaların %100'ünde ve petit mal epilepsili hastaların % 64'ünde atak sırasında başlangıçta bradikardi takibinde de taşikardi gözlenmiştir (30,31,32). Taşikardi kompleks parsiyel epilepsili hastaların % 74-92'sinde gösterilmiştir (19,20,27,33). Persistan bradikardi taşikardiye göre daha az görülmektedir ve kompleks parsiyel epilepsili hastaların sadece % 3-7'sinde gösterilmiştir (13,24). İktal kardiyak ritm ve ileti anormallikleri parsiyel epilepsili hastaların % 5-42'sinde gösterilmiştir. Ritm anormallikleri içerisinde atriyal fibrilasyon, sinus aritmisi, atriyal ve ventriküler prematür depolarizasyonlar, dal blokları, torsades de pointes,

asistoli, ST-segmenti ve T dalgası anormallikleri ve QT uzaması mevcut olabilmektedir (24,25,34,35).

Kısa EKG kayıtlarına ek olarak, cilt altına yerleştirilen bir loop kaydedici uzun süreli kayıt almak için kullanılmıştır. Bir ay boyunca EKG kaydı alınarak nöbet boyunca görülen kardiyak ritm değişiklikleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Rugg-Gunn ve arkadaşları refrakter epilepsili 20 hastadan oluşan küçük bir grupta yaptıkları uzun süreli EKG kaydı çalışmasında bu hastalarda görülen hayatı tehdit edici kardiyak aritmilerin varlığını göstermişlerdir. İktal bradikardi (<40/dk) 7 hastadan alınan kayıtların 8 tanesinde (%2.1) tespit edilmiştir (28). Hastaların 4'ünde (% 20) bradikardi veya asistoli periyodları kaydedilmiştir. Sonrasında bu hastalara daimi pacemaker yerleştirilmiş ve bu 4 hastanın 3'ünde (%16) fatal asistoli saptanmıştır (28).

#### *Taşikardi ve taşiaritmiler.*

Birçok çalışmada EEG ve EKG kayıtlarında temporal lob orijinli kompleks parsiyel epilepsilerin %64-93'ünde taşikardi saptanmıştır (13,18,24). Scherthaner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 107 nöbet atağı sırasında eşzamanlı EEG ve EKG kayıtlarında nöbetlerin % 83'ünde iktal taşikardi bildirmişlerdir (24). Kalp hızı değişiklikleri daha çok nöbetin başlamasından birkaç saniye önce meydana gelmiş. Taşikardi sıklıkla temporal lob orijinli nöbetlerde kaydedilmiştir.

Bazı araştırmacılar epilepsili çocuklarda kardioregulator mekanizmaları değerlendirmişlerdir. Mayer ve arkadaşları temporal lob orijinli kompleks parsiyel epilepsili çocukların %98'inde taşikardi göstermişler, ayrıca taşikardinin görülme sıklığı erişkin hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (27).

Loop kaydedici yardımıyla uzun süreli EKG kayıtlarını kullanarak, Rugg-Gunn ve arkadaşları 3370 nöbetin EKG kayıtlarını incelemiş ve çoğunda taşikardi tespit etmişlerdir (28). İktal taşikardinin başlangıcından maksimum kalp hızına ulaşması kısa bir süre içinde yaklaşık 20 saniyede oluşmuştur. Takibinde kalp hızı 1-2 dakika içinde normale dönmüştür (28). Taşikardinin sıklığında ve süresinde epilepsinin tipi (basit, parsiyel, KP, JTK) veya nöbet odağının lateralizasyonunun istatistiksel olarak önemli rol oynamadığı görülmüştür. Herhangi bir taşiaritmi bulgusuna rastlanmamıştır (28).

### *Bradikardi ve kardiyak arrest.*

Epilepsi ile ilişkili kardiyak bradiaritmiler ve asistoli literatürde taşiaritmilere göre daha az sıklıkla rapor edilmiş ve çoğu parasempatik otonomik disfonksiyona sekonder olarak gelişmiştir. Kardiyak bradiaritmiler ve arrest hem jeneralize hem de kompleks parsiyel nöbetlerde gösterilmiştir (36). Nashef ve arkadaşları nöbet boyunca santral apneye giren hastaların çoğunda bradikardi tespit etmişlerdir (22). Scherthater ve arkadaşları 90 nöbet atağı içeren çalışmada vakaların %3'ünde iktal bradikardi (kalp hızının >10/dk düşmesi) tespit etmişlerdir (24). Yapılan bu çalışmada bradikardi sadece frontal lob orijinli epilepsilerde gözlenmiştir (24). Benzer bulgular birçoğu temporal lob orijinli olan kompleks parsiyel epilepsili hastaların %3-11'inde tespit edilmiştir (13,19,26,37,38).

Bazı çalışmalarda belirgin bradikardiye neden olan epileptik fokusun lokalizasyonu sol temporal bölgede gösterilmiştir. Bu nedenle iktal olayların bilateral orijinli olduğunu destekleyen kanıtın var olup olmadığını aydınlatmak için ileri inceleme gerekir (39,40).

Reeves ve arkadaşları eş zamanlı EEG ve EKG kayıtları yaparak 27 hastada iktal bradikardi sendromu tespit etmişlerdir (23). Bu tanı EEG ile kanıtlanmış epileptik aktivite, senkop, bradikardi/asistoli dökümanente edildikten sonra konulmuştur. Hastalarda nöbet boyunca devam eden ve nöbet durduktan sonra da devam eden uzamış kalp hızı düşüklüğü gözlemlenmiştir. Eş zamanlı yapılan EEG'de muhtemelen serebral hipoperfüzyona veya postiktal efektlere sekonder olarak jeneralize yavaşlama gösterilmiştir (23). Bu olayın fatal sonuçlanma olasılığına rağmen hiçbir vakada ölüm gösterilmemiştir. Nöbetlerin %87 'si temporal lob orjinli iken geriye kalan kısım frontal ve oksipital lobtan kaynaklanmıştır (23). Parsiyel epileptik ataklar boyunca komplet atrioventrikuler blok tespit edilmiştir.

İktal bradikardi bazı hastalarda senkopta olduğu gibi bilinç kaybına neden olarak tanıya yönelik tartışmaları etkilemektedir (21,35,41,42,43).

### **İnteriktal Otonomik Değişiklikler**

Otonom sinir sistemini interiktal dönemde değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Otonomik kardiyovasküler refleksler otonom fonksiyonların en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Bu fonksiyonların değerlendirilmesinde bazı standart testler bulunmaktadır. Bu testler dinlenme, derin solunum, valsalva manevrası, yüzün soğuk suya tutulması ve tilt testi sırasında KHD'in değerlendirilmesi içermektedir. Sonuçlar hem zaman alanında hem frekans alanında değerlendirilmektedir. Dinlenme, derin solunum, ve valsalva manevrası

sırasındaki KHD parasempatik kardiyovasküler fonksiyonları gösterirken, valsalva manevrası boyunca kan basıncı değişikliği, izometrik egzersiz, ve ortostatik stres (tilt testi) sempatik fonksiyonları yansıtmaktadır (44,45,46,47,49).

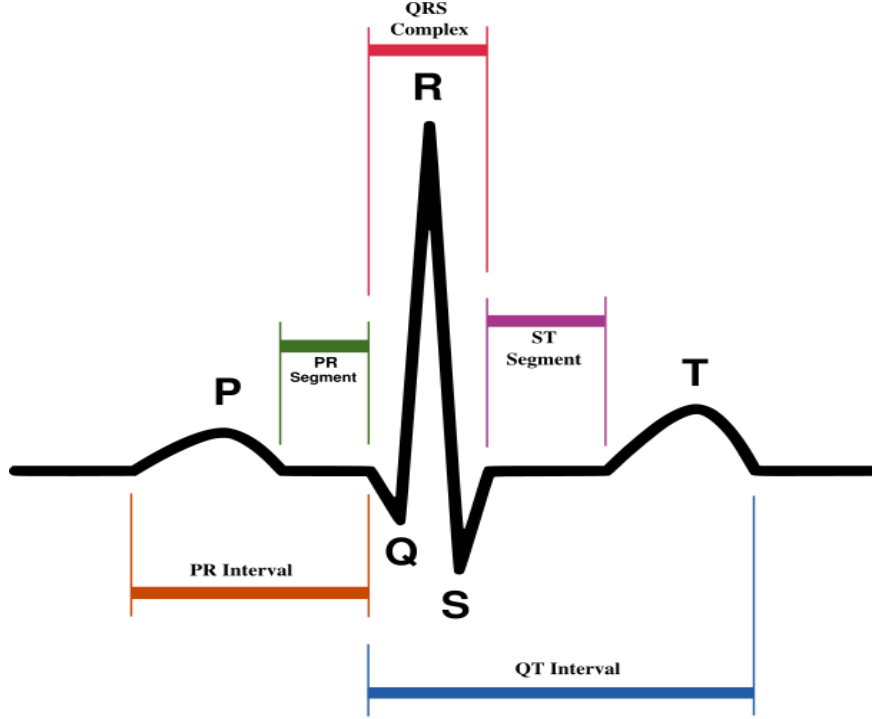
Epilepsili hastalarda otonomik kardiyovasküler reflekslerin değerlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalarda hem sempatik hem de parasempatik komponentlerin disfonksiyonuna işaret eden bulgular mevcuttur (48,50,52,53,54). Bunun dışında,otonomik kardiyovasküler reflekslerin hipofonksiyonu epilepside ani beklenmeyen ölüm riski yüksek olan hastalarda, bunların içinde refrakter epilepsisi olanlar dahil, özellikle düşünülmektedir (48,51). Epilepsisi olan 11 hastanın uyku zamanları boyunca yapılan KHD çalışması yukarıda bahsedilen bulguları desteklemektedir (55).

## **KALP RİTMİ VE OTONOM FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

### **Elektrokardiyografi**

Kalbin elektriksel faaliyeti vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlarla kaydedilebilir. EKG için bipolar ve unipolar derivasyonlar kullanılır. DI, DII ve DIII'den oluşan bipolar derivasyonlar vücudun frontal düzleminde iki nokta arasındaki potansiyel değişikliklerini kaydeder. Unipolar derivasyonlar yükseltilmiş ekstremiter derivasyonları ve göğüs derivasyonlarından oluşur. Yükseltilmiş ekstremiter derivasyonlarında bir araştırıcı (pozitif) elektrod vardır. İletim vektörünün yönü araştırıcı elektroda doğru ise EKG'de pozitif, ters yönde ise negatif çizgi kaydedilir. Göğüs derivasyonlarında ise araştırıcı elektrod göğüs üzerinde belli noktalarda yerleştirilir. P dalgası: atriyum depolarizasyonunu, PR mesafesi: SA düğümünden çıkan uyarının ventriküllere ulaşabilmesi için geçen süreyi, QRS: ventrikül depolarizasyonunu, QT intervali: elektriksel sistolü temsil eder ve ventrikül depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen süredir. Q dalgası septumun, R dalgası ventriküllerin serbest duvarlarının, S dalgası ise ventrikül ve septumun taban kesimlerinin depolarizasyonunu yansıtır. Ventrikül miyokardının tümünün depolarize olduğu andan başlayarak repolarizasyonun başladığı ana kadar QRS kompleksini izleyen izoelektrik hat kaydedilir. Bundan sonra repolarizasyonun başlaması ile T dalgası kaydedilir (56,57,58,59).

**Şekil 1: EKG trasesinin bölümleri**



#### *QT aralığı*

QT aralığı, ventrikül depolarizasyonu ve repolarizasyonunun eşitlenmemiş potansiyel farkları toplamının yüzey EKG'sinde kaydedilmesidir (60). QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki mesafedir (56). Ventrikül depolarizasyonunu QRS, repolarizasyonunu ise JT mesafesi gösterir (61).

QT ölçümü önceleri genellikle EKG siklusunun en belirgin olduğu derivasyonda yapılır. Kalp hızı ve ritim, QT aralığını etkiler. Kalp hızı arttıkça QT aralığı kısalır (62). RR aralığının çok fazla değişkenlik göstermesi ve QT aralığının RR mesafesine bağımlı olması nedeniyle kalp hızına göre QT aralığını düzeltmek karmaşık ve zordur (56). QT aralığını dakikada 60 atımlık kalp hızına sabitlemek amacı ile birkaç formül geliştirilmiştir (63). Düzeltilmiş QT aralığını (QTc) hesaplamak için en çok Bazzet formülü kullanılır ve QT aralığının bir önceki RR mesafesinin kareköküne bölünmesi ile elde edilir (60).

## Şekil 2 Bazett fomülü ile QTc hesaplanması:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{R-R}}$$

QT aralığının kalp hızına göre düzeltilmesi uzun QT aralığının teşhisi için önemlidir. Konjenital veya akkiz nedenli QT uzamaları polimorfik ventriküler taşikardi (Torsades de pointes), ventriküler taşikardi ve fibrilasyona neden olarak ölümcül olabilir (61,64). Leistner ve arkadaşları düzeltilmiş normal QTc değerlerinin üst sınırını hayatın birinci ayında 453 msn, ikinci ayında 468 msn, üçüncü ayında 470 msn ve dördüncü ayda 468 msn bulmuşlardır (65). Genellikle QTc için üst sınır 440 msn olarak alınmakla birlikte farklı ölçüm metodlarının kullanımı nedeni ile standardizasyon güçtür.

### *QT dispersiyonu*

QT dispersiyonu (QTd) 12 derivasyonlu EKG'de en uzun QT aralığı (QTmax) ile en kısa QT aralığı (QTmin) arasındaki farkın hesaplanması ile elde edilen bir ölçümdür. Miyokardın elektriksel değişkenliğine bağlı olarak ventrikül kasındaki bölgesel repolarizasyon farklılıklarının değerlendirilmesini sağlar (66). Non-invaziv bir yöntem olarak aritmiye eğilimin belirteci olarak kullanılabilir (67). Artmış QTd'nin ciddi disritmi ve ani ölüm riskinin önceden tahmin edilmesinde yararlı olduğu çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66-71). Dilate ve hipertrofik kardiyomyopatilerde, iskemik miyokard hasarı sonrasında, mitral kapak prolapsusunda, kronik böbrek yetersizliğinde, katılma nöbetlerinde, epileptik çocuklarda ve uzun QT sendromunda QTd artmakta ve bu artış klinik seyirde önem taşımaktadır (119).

### **Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyonu**

Yirmi dört saatlik Holter monitorizasyonu Amerikan biyofizikçi Norman J.Holter tarafından 1949 yılında keşfedilen elektrofizyolojik teşhis yöntemidir. Klinikte kullanım 1960'lı yılların başında başlamıştır. Bu yöntemle 24 , 48 , 72 saat veya 7 güne kadar sürebilen kesintisiz EKG kayıtları alınabilmektedir. EKG kayıtları hastanın beline bağlı veya omzunun üzerinden geçirilerek takılmış özel taşınabilir cihaz (recorder/kaydedici) sayesinde alınmaktadır. Bugünlerde kullanılan cihazların büyüklükleri yaklaşık 110x70x30 mm civarındadır. Cihazların çoğu için iki adet AA pili yeterli olmaktadır. Bugüne kadar en çok 2 ve 3 kanallı kaydedici kullanılmıştır. Ekstrasistollerin tanınmasında 3 kanallı kayıt ile 12 kanallı EKG kaydı elde edilerek kullanılabilir. Hastanın vücudu ile temas olabilmesi

için tek kullanımlık yapışkan elektrod kullanılmaktadır. Alınan kaydın kaliteli olabilmesi için cilt üzerindeki yağlar temizlenmekte, bazen cilt yüzeyi hafifçe kazınmaktadır. Alkolle sildikten ve kuruttuktan sonra elektrodlar cilt üzerine yapıştırılmaktadır. Kayıt başladıktan sonra hasta günlük aktivitesine devam edebilmektedir ( çalışma, yürüme vs.). Kardiyak semptomların oluşması durumunda, ilaç alımı veya fizik aktivitesinde değişiklik hasta tarafından not edilmektedir.

Kaydedilmiş verilerin analizi özel yazılım programı içeren bir bilgisayar tarafından yapılmaktadır. Bilgisayar programı herhangi bir Holter monitorizasyonundaki kaydedilen EKG'yi otomatik olarak değerlendirmek için tek başına yeterli olmamaktadır, bu nedenle her Holter kaydı hekim tarafından mutlaka okunmalı ve gerekli değişiklikler yapılmalıdır. Holter monitorizasyonu sırasında EKG'de ortaya çıkan anormal bulgular basılarak doküman haline getirilmektedir. Holter monitorizasyonu, ritm ve iletim bozukluklarının tanısında ve takibinde önemli bir metoddur. Rutin olarak uygulanan EKG ile tespit edilemeyen disritmilerin tanısında kullanılır (73).

Endikasyonlar arasında;

- 1- Göğüs ağrısı, çarpıntı veya senkop gibi semptomlara kardiyak disritmilerin neden olup olmadığını saptamak,
  - 2- Disritmiler için uygulanan ilaç tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek,
  - 3- Hipertrofik kardiyomiyopati ve disritmilere yol açtığı bilinen cerrahi tedaviler gibi yüksek riskli hastaların takibinde,
  - 4- Oluşabilecek intermittan pacemaker yetersizliğini değerlendirmek,
  - 5- Potansiyel olarak hayatı tehdit eden disritmiler üzerine uykunun etkisini saptamaktır
- (74).

Holter kayıtları, disritmiyi başlatan veya sonlandıran olaylar kadar, disritmilerin tipleri, sıklığı ve süresini de gösterir. Belirgin disritmiler nadiren çarpıntı, göğüs ağrısı ve senkopa yol açar (%10 dan az).

Holter yorumunda sırasıyla;

- 1- Asıl ritm ve kalp hızı aralığı belirlenir,
- 2- Saptanan disritminin tipi, süresi ve sıklığı belirlenir,
- 3- Hastanın aktivitesi ve semptomları ile disritmi arasındaki ilişki araştırılır,
- 4- Eğer hastada göğüs ağrısı şikayeti varsa, aktivite ve semptomlarla ST segment değişikliklikleri arasındaki ilişki belirlenir (73,74).

## **Kalp hızı değişkenliği**

Kalp hızı zaman içindeki fiziksel, mental ve hemodinamik değişikliklerden etkilenecek düzensizlik gösterir (75). Kalp hızı değişkenliği (KHD) ardışık gelen kalp atımları arasındaki zamansal değişime verilen isimdir.

Kalp hızı normalde sino-atriyal düğümün spontan ve periyodik depolarizasyonları ile oluşur. Düzenlenmesinde ise sempatik ve parasempatik sistemden oluşan otonom sinir sistemi, intrinsek kalp sinir sistemi, solunum ve refleksler birlikte görev alırlar. Bu sistemler kalbin kontraktilite ve ileti sistemini de etkiler (75).

Sempatik sinir sistemi: Medulla spinalisin T1-L2 arasındaki segmentinde intermediolateral kolondaki preganglionik liflerden köken alır. Beyaz kolonu geçtikten sonra liflerin çoğu sempatik paravertebral ganglionda postganglionik efferent nöronlarla sinaps yapar. Postganglionik sinirler damarları ve visserayı innerve eder.

Parasempatik sinir sistemi: Medulla spinalisin S2-S4 segmenti ve beyin sapındaki preganglionik alandan gelirler. Kranial sinirler içinde baş, toraks ve karın içi organlara uzanırlar. Kalbin parasempatik innervasyonu 10. Kranial sinir olan vagus siniri tarafından sağlanır.

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri sinüs düğümünü, atriyoventriküler düğümü ve atriyal miyokardı innerve eder. Sempatik ve parasempatik innervasyon arasında fonksiyonel bir birliktelik vardır. Dinlenme sırasında parasempatik aktivite daha baskındır.

Pek çok nörotransmitterin kalp üzerinde etkisi bulunmaktadır. Başlıcaları sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin ve parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolindir. Norepinefrin  $\beta$ -adrenenerjik reseptörler aracılığıyla kalpte kronotropik ve inotropik etki gösterirken, asetilkolin muskarinik reseptörler aracılığıyla kronotropik ve inotropik etkiyi azaltır.

İntrinsek sinir sistemi: Atriyumların arka duvarında 5 noktada ve ventriküllerin üst kısımlarında 5 noktada intrinsek kardiyak gangliyonlar tanımlanmıştır. Bu gangliyonlar parasempatik, sempatik ve duyuşsal nöronları içerir. Kalp hızının düzenlenmesinde otonom sinir sistemi ile birlikte çalışırlar.

Refleks kontrol: Arkus aorta ve karotid sinüste bulunan reseptörler kan basıncını algılar ve böylece kalp hızı değiştirilerek hemodinamik denge sağlanır. Kan basıncı

yükseldiğinde baroreseptör aracılığıyla parasempatik aktivasyon sağlanır ve sempatik aktivite azalır. Sonuçta kalp hızı, periferik vasküler direnç ve kalp atım hızı düşer. Kan basıncı normale döner. İntravasküler volümde azalma sonucunda ise, reseptörler aracılığı ile sempatik sistem aktivitesi artar. Sistolik kan basıncı değişmez veya hafifçe azalır.

Solunumsal sinüs aritmisi: Solunumla birlikte kalp hızında görülen siklik değişimi tanımlar. İnspiryumda akciğer distansiyonu, akciğerlerdeki vagal sinirleri uyarır. Bu vagal uyarı sonucunda, beyin sapında vagal efferent uyarılar baskılanır ve kalp hızı artar. Ekspiryumda kalp hızı, artmış kardiyak vagal uyarılara bağlı olarak azalır. Sempatik sinir sistemi de solunumsal sinüs aritmisinde etkili bir faktördür.

Kalp hızını ve atım kuvvetini etkileyen otonom sinir sisteminin etkileri KHD ile ölçülebilmektedir. Kalp hızındaki değişiklikler ve kalbin başlıca uyarı üretim merkezi olan sinoatriyal düğümdeki siklik değişimler sonucu ortaya çıkar. Kalp hızındaki atımdan atıma olan değişiklikler sempatik sistem, parasempatik sistem (vagus siniri) ve hümoral sistemin etkileşimleri ile kontrol edilir (76).

KHD ölçümü kalp hızının atımdan atıma değişebilirliği ile birlikte sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi yansıtır (77). KHD klinikte ilk olarak 1965 yılında fetal distressin, fetal kalp atımları arasındaki değişkenlik ile ilişkisinin açıklanması ve böylece kalp hızı etkilenmeden önce, fetal distressin öngörülmesi amacıyla kullanılmıştır. 1970'lerde kısa süreli KHD ölçümü ile diyabetik hastalarda otonom nöropati değerlendirilmeye çalışılmıştır (78). 1977'de ilk defa miyokard infarktüsü geçiren hastalarda infarktüs sonrası azalan KHD'nin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (79). Bu durum daha sonra pek çok araştırmacı tarafından desteklenerek miyokard infarktüsü sonrasında devam eden düşük KHD'nin normal KHD'ne göre mortaliteyi 3 kat arttırdığı öne sürülmüştür. 1980'lerden beri kardiyolojik sorunu olan hasta gruplarında KHD çalışılarak klinik ile bağlantısı araştırılmıştır (80).

KHD ölçümü EKG kayıtlardan yapılmaktadır. Standart EKG süresi kısa olduğundan 24 saatlik EKG kayıtları (Holter) incelenmektedir (81). Kayıtlar KHD'ni yansıtan parametreler 2 önemli grupta incelenirler:

- 1- Zaman alanı(Time domain)
- 2- Frekans alanı(Frequency domain)

### 1-Zaman alanı ölçümleri:

Standart bir EKG’de normal bir QRS kompleksinin en yüksek yansıması R dalgasıdır. Ardışık gelen iki R dalgası arasındaki mesafe R-R süresi olarak adlandırılır. R-R süresi kalp hızını değerlendirmede kullanılır. KHD analizi için R dalgalarının sinüs düğümünden çıkmış uyarılarla oluşması gerekir. Bu nedenle sinüs düğümünden çıkmayan uyarılar ihmal edilir. Kalan QRS komplekslerinin R dalgaları normal sinüs düğümünden kaynaklanan uyarılarla oluştuğu için ‘normal’ adını alır ve R-R mesafesi N-N (normal-normal) olarak belirlenir. KHD’de zaman alanı ölçümleri, N-N aralıklarındaki değişimin hesaplanması ile elde edilir (81). Bu değişim EKG kaydının tamamında ya da daha kısa segmentlerde ölçülebilir.

Zaman alanı ölçümünde N-N aralığı ile ilişkili parametreler hesaplanır.

- SDNN (msn): Seçilen bir zamanda N-N aralıklarının standart sapması.
- SDANN (msn): Tüm 5 dakikalık segmentler içindeki N-N aralıklarının ortalamasının standart sapması.
- SDNNi (msn): Tüm 5 dakikalık segmentler içindeki N-N aralıklarının standart sapmalarının ortalaması.
- RMSSD (msn): Ardışık N-N aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü.
- NN50 sayısı: 50 msn’den büyük farklılık gösteren ardışık N-N aralığı çiftlerinin sayısı.
- pNN50(%): NN50sayısının toplam NN aralığı sayısına oranı.
- Triangular indeks (St. George’s indeksi): Tüm N-N aralıkları toplamının, tüm N-N aralığına ait histograma bölünmesi.

SDNN ve triangular indeks genel KHD’ni, SDANN KHD’nin uzun dönem bileşenlerini, RMSSD, pNN50 KHD’nin kısa dönem bileşenlerini ifade eder (82).

Bütün zaman alanı indeksleri birlikte kullanılmazlar. En sık SDNN indeksi kullanılır. Diğer indekslerin SDNN’ye göre bireysel atım farklılıklarından dolayı ortaya çıkan farkları en aza indirme özellikleri vardır. Zaman alanı ölçümlerinden SDNN, SDANN, SDNNi KHD’deki hem sempatik hem de parasempatik etkileri gösterirken, RMSSD ve pNN50 vagal kontrolü göstermektedir. SDNN, SDANN, SDNNi, R-R aralığının mutlak değeri ile kullanılarak hesaplanan parametreler olduğundan, değerlerin artması KHD’nin arttığını, yani kalpte parasempatik sistem hakimiyetini gösterir. Değerlerin azalması ise KHD’nin azaldığını,

yani sempatik sistem hakimiyetini gösterir (83). Bütün indekslerde sayısal olarak düşük değerler, azalmış KHD belirteçidir (76,84). Azalmış KHD, rölatif olarak daha yüksek hızlı ve gündüz-gece kalp hızı farkının kaybolduğu bir kalp anlamına gelir. Bu da kalbin otonom sisteminin parasempatik tonusunu yitirdiğini ve sempatik tonusunun hakim olduğunu düşündürür (83).

## 2-Frekans alanı ölçümleri:

Zaman alanı ölçümlerine göre daha kompleks bir ölçüm yöntemidir. Kalp hızı kayıtları spektral bir analiz yöntemi ile frekans değerlerine dönüştürülür. Frekans değerleri bir güç karşılığıdır ve  $ms^2$  olarak değerlendirilir. Kalp hızındaki dalgalanmalar belirli frekanslar içinde sayısal güç olarak belirlenir. Zaman alanı ölçümlerinden farklı olarak ritim, sayısal ölçüm verisine yani frekansa çevrilebilir (75).

Yapılan çalışmalarda insan kalbinin güç spektrum yöntemi ile yapılan enerji ölçümleri sonucu 3 ana frekans değeri bulunmuştur.

- Yüksek frekans (HF): spektrumda 0.15-0.4 Hz arasında yerleşir. En fazla solunumsal sinüs aritmisi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- Düşük frekans (LF): Spektrumda 0.04-0.15 Hz arasındadır.0.1 Hz'de yoğunlaşır. Kan basıncı kontrolü ile ilişkili bulunmuştur.
- Çok düşük frekans: 0.003-0.04 Hz arasındadır. Vazomotor regülasyon ile ilişkilidir (76).

DeneySEL çalışmalar sonucunda, cerrahi ya da farmakolojik parasempatik blokaj yapılanlarda yüksek frekans güçlerinin ortadan kalktığı belirlenmiştir (76). Temel olarak yüksek frekans değerlerini vagal aktivite ortaya çıkarır (85). Düşük frekans değerleri ise sempatik aktivite ile ilişkili bulunmuştur. Çok düşük frekans değerleri ile ilişkili bir sinirsel aktivite saptanamamıştır (85).

Frekans alanı değerlendirmelerinde yüksek frekans ve düşük frekans değerleri kullanılır. Düşük frekansın yüksek frekansa oranı (LF/HF) da bir değerlendirme birimidir ve sempatik ve parasempatik otonom sistemi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Oranın yükselmesi sempatik aktivite hakimiyetini, oranın azalması ise parasempatik aktivite hakimiyetini düşündürür (86). LF/HF oranı kalp hızından bağımsız bir veridir (85).

Normal koşullar altında kalbin innervasyonunda sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karşılıklı etkileşimler, kalp hızının büyük osilasyonlar halinde değişiklikler göstermesine izin verir. Dengenin sempatik sistem yönüne kayması halinde değişkenlik sınırları daralır. Parasempatik sistemdeki aktivite artışı ise KHD'yi artırır. Parasempatik aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin artması sonucu KHD azalırken ani ölüm riskinin de arttığı öne sürölmektedir (82).

Kalp hızı değişkenliği derecesini belirleyen faktörler:

Otonom sinir sistemi ile doğrudan ilişkisi nedeniyle KHD pek çok faktörden etkilenmektedir (87,88).

- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik farklılıklar
- Sigara içme
- Kafein kullanımı
- Fiziksel ve solunumsal aktivite
- Kan basıncı değikliklikleri (arteriyel baroreflaks yoluyla)
- Emosyonel değişiklik, stres, uyku, uyanıklık(santral mekanizmalar)
- İlaç kullanımı (sempatolitik ajan, dijital,amtiaritmik)

KHD ölçümlerinin diürinal bir ritmi olduğu ve uyku, uyanıklık dönemlerinde değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (89,90).

Ölçümlerin sağlıklı yapılabilmesi için standart EKG verileri kısa ve yetersiz kalmaktadır. Hastaların 24 saatlik kayıtları, 24 saatlik Holter cihazı ile alınmalıdır. Kayıt kalitesi verilerin güvenilirliği açısından oldukça önemlidir. Veri kalitesini bozacak parazitler atılmalıdır. Kayıtların büyük çoğunluğu ritim bozukluğuna ait veriler içeriyorsa sinüs ritmi elde etmek güç olacağından gerçek değerlere ulaşmak mümkün olmaz (77).

KHD'nin rutin bir test olarak değeri ve hangi hastalarda uygulanması gerektiği, hangi değerlerin üstünde patolojik kabul edileceği tartışmalıdır. Bugün için bu yöntem genellikle araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır (83).

*Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanım alanları:*

Azalmış KHD kardiyoregülatuar merkezlerin savunmasızlığını arttırarak ventriküler otomatisitede artışa ve dolayısıyla aritmilere sebep olabilmektedir (91).

Erişkin hasta gruplarında yapılmış olan çeşitli çalışmalarda KHD araştırılmış ve KHD'deki değişimlerin prognoz ve tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Koroner arter hastalığı, iskemi ve infarktüs sonrasında KHD değerlerinin düşük olması mortaliteyi arttırmaktadır (85).Kalp yetmezliği olan hastalarda azalmış KHD tedaviye yanıtı ve kötü prognozu gösterir. Bu olgularda kalp nakli olasılığı artmaktadır (93). Hipertansiyonlu hastalarda ise KHD artmış ve sempatik aktivite azalmıştır. Tedavi ile kan basıncı kontrol altına alındığında KHD'nin normale döndüğü izlenmiştir (94).

Sepsisli hastalarda KHD'nin azaldığı bildirilmektedir (95).

KHD otonom nöropatiyi belirlemekte kullanılmaktadır. Otonom nöropatileri olan kronik böbrek yetmezlikli hastaların yarısından fazlasında KHD düşük saptanmıştır. Tip 1 DM'da azalmış KHD'nin sistemik komplikasyonlar açısından risk faktörü olduğu bulunmuştur. Tip 2 DM'lu hastalarda da azalmış KHD kardiyovasküler ölüm riskinin arttığını göstermektedir. Obezite, hiperinsülinizm, hiperlipidemi ve hiperglisemisi olan hastalarda KHD azalmıştır (96).

Çocukluk çağında hipertrofik kardiyomyopati çocuklarda LF/HF oranının yüksek olması ani ölüm riski açısından anlamlı bulunmuştur (97).

Konjenital kalp hastalığı olan ve bu nedenle ameliyat edilen çocuklarda yapılan incelemelerde ameliyat öncesi ve sonrası KHD'nin farklı olduğu gösterilmiş ve ameliyat sonrası azalan KHD'nin uzun dönem morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (98,99). Kalp yetmezliği olan çocuklarda azalmış KHD'nin kötü tedavi kontrolü ve kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir (98).

Diyabetli ve metabolik olarak kötü kontrol altındaki çocukların (yüksek HbA1c) KHD, diyabeti kontrol altında olan çocuklardan daha düşük bulunmuştur. Bu durumun asemptomatik diyabetik nöropatiyi yansıttığı düşünülmektedir (100).

Talasemi majörlü çocuklarda yapılan çalışmada , KHD'deki azalmanın kalp tutulumu ve komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda aritmi görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (101).

Primer enürezis noktürnası olan çocuklarda KHD'nin normal çocuklardan anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır. Bu da otonom dengesizliği yansıtır ve bazı hastaların antikolinerjik tedaviye yanıtızlığını açıklayabilir (102).

Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyaliz yapılan çocuklarda eşlik eden kardiyovasküler otonom disfonksiyonu belirlemede KHD'nin duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (103).

Çocukluk çağında yaş ve cinsiyet ile birlikte KHD'de anlamlı değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Özellikle hayatın ilk 10 yılında ortalama kalp hızının yaşla azalmasıyla birlikte zaman alanı ölçümlerinde bir artış olur. Bu durum sinüs düğümü kontrolünde baskın hale geçen parasempatik aktivitenin yerleşmesi ile ilişkilidir. On yaşından sonra ise kalp hızı düşmeye devam ederken KHD değişmemektedir. Bu durum sinüs düğümündeki sempatik aktivitenin azalması ile ilgilidir. Tüm yaş gruplarında kızlarda KHD'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir (104).

#### *Epileptik hastalarda kalp hızı değişkenliği:*

Nöbet sırasında kalp hızı değişkenliği (KHD) eş zamanlı yapılan EEG ve EKG kayıtlarından hesaplanabilmektedir. Nöbet öncesi, devamında ve sonrasında KHD kalbe giren sempatik ve parasempatik iletilerin toplamının göstergesi olabilmektedir. Nöbet başlamadan önce yaklaşık 30 saniye süren hızlı parasempatik çekilme ve nöbet başladığında sempatik aktivitenin zirve yaptığı tespit edilmiştir (105).

Sekonder jeneralize kompleks parsiyel epilepsili bir grup hastalarda nöbet başlamadan hemen önce parasempatik aktivitede artış nöbetin devamında ise parasempatik aktivitenin normale döndüğünü gösterilmiştir. Bunun üzerine kardiyak parasempatik aktivitenin preiktal aktivasyonunun sekonder jeneralize nöbetlerin bir işareti olabileceğini ileri sürülmüştür (106).

KHD frekans alanında araştırılmış ve LF'nin yakın postiktal dönemde arttığı tespit edilmiştir (107). Bunun da postiktal otonomik instabilitenin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Postiktal periyod sekonder jeneralize nöbetlerden sonra uzun süre devam eden azalmış vagal kalp hızı modülasyonu ile karakterize olabilmektedir.

Beyin ölümü olan yoğun bakım hastalarında da KHD azalmıştır (108).

### **Tilt testi**

Epilepsi ve vazovagal senkop zaman zaman ayırıcı tanıda güçlük çekilen benzer klinik özellikleri gösterebilen durumlardır. EEG bulgularının tipik olmadığı hastalarda ayırım daha da güç olabilir. Tilt testi vazovagal senkop tanısında yardımcı olabilir ve ortostatik stres karşısında bozulmuş otonom sinir sistemi cevabını gösterir (109).

Presenkop ve senkoplu çocuklarda tilt testinin kullanımı geçtiğimiz dekad boyunca giderek artmıştır. Bu testin önemli bir avantajı hastaların semptomlarını gözlemeye olanak tanınmasıdır.

Tilt testinin amacı vazovagal senkop gelişimine yol açan hazırlayıcı faktörlerin yaratılmasıdır. Yatar pozisyonundan dik pozisyona geçmek, göğüs kafesindeki kanın önemli bir kısmının diyafram altındaki venöz sisteme kaymasına neden olur. Bu değişimin büyük kısmı ilk 10 saniye içinde gerçekleşir. Uzun süreli ayakta durma sonucu artan kapiller transmural basınç protein içermeyen damar içi sıvının interstisyel alana filtrasyonuna yol açar. Sonuç olarak sağlıklı bireylerde ilk 10 dakika içinde plazma hacminde yaklaşık %15-20 oranında bir azalma olduğu düşünülmektedir (132). Venöz göllenme ve plazma hacminde düşme nedeniyle kalbe venöz dönüş azalır, ventrikül dolumu ve kalp atım hacmi azalır. Ventrikül kan hacmi azaldığında, atım hacmini arttırabilmek için miyokard kontraktilitesi ve kalp atım hızı artar. Kalp debisindeki azalma vazokonstriksiyon ile kompanse edilir ve ortalama arteriyel basınç korunur. Kan basıncı esas olarak vazokonstriksiyon sayesinde sürdürülebilir. Kalp hızındaki artış kalp debisini korumakta yetersiz kalır. Ortostatik strese hızlı, kısa süreli yanıt otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir. Uzamış ortostatik stres söz konusu ise nöroendokrin sistem ve hümorale mekanizmalar da devreye girer (132). Ortostatik strese uyum arkus aorta ve karotid sinüste yerleşmiş olan baroreseptörlerle sağlanır. Mekanoreseptörler daha az rol oynar. Sempatik sinir sisteminin sistemik damarlardaki etkisi lokal refleks mekanizmalarla güçlendirilebilir. İskelet kasları ve solunum ile sağlanan intratorasik negatif basınç da venöz dönüşü arttırarak kan basıncının sürdürülebilmesine katkıda bulunur. Senkoplu hastalarda ortostatik strese yanıtta rol oynayan mekanizmalardan herhangi birinde yetersizlik olduğu düşünülmektedir.

Test, tilt masası, monitorizasyon ve acil müdahale için uygun ortamın sağlandığı özel bir odada yapılmalıdır.

Tilt masası elektronik olarak kumanda edilebilen özel bir masadır. Yumuşak ve hızlı bir şekilde dik pozisyona getirilebilmeli ve 10 saniyeden kısa sürede yeniden yatay pozisyona döndürülebilmelidir. Ayak kısmında ağırlık taşıyabilen koruyucu bir basma tahtası bulunmalıdır. Bilinç kaybı gelişirse düşmeyi engelleyecek şekilde hastayı tespit edebilen destekleri bulunur.

Tilt testi için çocuk yaş grubunda oluşturulmuş standart bir protokol bulunmamaktadır. Kooperasyon gerektirdiğinden dört yaş ve altındaki hastalarda uygulanması zordur. Farklı çalışmalarda değişik protokoller kullanılmıştır. Ancak kullanılacak protokolden bağımsız olarak önerilen bazı genel kurallar bulunmaktadır (133).

Tilt testinin diürinal ritm değişikliklerini ortadan kaldırmak için her hastada aynı saatlerde yapılması gereklidir. Test yapılacak odanın sessiz ve loş olması gerekir. Testin en az iki saatlik açlık sonrasında, sabah saat 10 ile 12 arasında yapılması önerilmektedir. Hastalara teste başlamadan önce, ihtiyaç halinde kullanılmak üzere veya test sırasında uygulanabilecek provokatif ilaçlar için intravenöz damar yolu açılır. Hastanın supin pozisyonda kardiyak ve tansiyon monitorizasyonu sağlandıktan sonra, 20-45 dakika yatırılması önerilir ve ilk kayıtlar bu dönemde alınır. İnvaziv ölçümler özellikle büyük çocuklarda testin duyarlılığını etkileyebileceğinden ölçümlerin noninvaziv olarak yapılması önerilmektedir. İntravenöz damar yolu açılmayan hastaların beş dakika yatırılması yeterli olur (134,135). İlk kayıtlar alındıktan sonra masa 60-80 derece açılarak hastalar dikey pozisyona getirilir. Değişik protokollere göre dik pozisyonda 40-60 dakika izlenerek sürekli yada aralıklı kayıtlar alınır ve semptomlar gözlenir. Senkop, presenkop, hipotansiyon , bradikardi veya devam edememe durumlarında hemen test sonlandırılarak hasta yatırılır. Bazı protokollerde tilt cevabı oluşmayan hastalara farmakolojik ajanlarla provokasyon yapılarak testin duyarlılığı arttırılmaktadır. Bu amaçla izoproterenol infüzyonu, nitrogliserin ve isosorbit dinitrat kullanılmaktadır. Provokasyonun tilt testinin duyarlılığını arttırdığı ancak özgüllüğünü azalttığı belirtilmektedir (136,137). Çocukluk çağında rutin olarak provokatif ajanlar kullanılmamaktadır.

Tilt testi sırasında elde edilen kalp hızı ve kan basıncı verileri ile tilt cevabı sınıflandırılır. Test sırasında klinik ve hemodinamik olarak değişiklik olmaması negatif yanıt olarak değerlendirilir. Pozitif yanıt ise kendi içinde üç gruba ayrılır (138) :

*a)Kardiyoinhibitör tip:* Hastalarda senkop veya presenkop ile birlikte kalp hızının baş yukarıya kaldırıldıktan sonraki bazal değere göre %30'dan fazla düşmesi.

*b)Vazodepresör tip:* Hastalarda senkop veya presenkop ile birlikte kan basıncının baş yukarıya kaldırıldıktan sonraki bazal değere göre %30'dan fazla düşmesi.

*c)Mikst tip:* Senkop veya presenkop ile birlikte kardiyoinhibitör ve vazodepresör yanıtların birlikte bulunması.

Kardiyoinhibitör ve mikst yanıt çocuklarda, vazodepresör yanıt ise erişkin yaş grubunda daha sık görülmektedir (139).

Benzer mekanizmayı paylaşarak senkopa yol açmaları nedeniyle vazovagal senkop tanısında tilt testinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Değişik çalışmalarda testin duyarlılığı %27-85 arasında bildirilmektedir. Kullanılan açı, test süresi, yapılış saati ve ortam duyarlılığı etkileyebilir (140). Senkop öyküsü olmayan sağlıklı çocuklarda ise yaklaşık %10 oranında yalancı pozitiflik bildirilmektedir (141). Tilt testi uygun seçilen hastalarda duyarlılığı oldukça yüksek bir tanı yöntemidir.

## **MATERYEL VE METOD**

### **Hasta Popülasyonu**

Çalışmaya Mart 2011- Aralık 2011 tarihleri arasındaki 10 aylık sürede Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nöroloji Bilim Dalında epilepsi tanısı alan ya da epilepsi tanısı ile izlenmekte olan hastalar alındı. Bir pediatrik nörolog tarafından değerlendirilen hastalar içinden idiopatik ve kriptojenik epilepsi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kardiyak ve santral sinir sistemini etkileyen sistemik veya lokal hastalığı, psikiyatrik hastalığı, genetik sendromu olan, semptomatik epilepsili, kronik ya da progresif nörolojik hastalığı olanlar, anti epileptik dışında kardiyotoksik veya nörotoksik ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu yaş ve cinsiyet karşılaştırması yapılarak aynı tarihler arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ailede ve hastada nöbet hikayesi olmayan, kardiyak ve merkez sinir sistemini etkileyen sistemik veya lokal hastalığı, psikiyatrik hastalığı olmayan ve kardiyotoksik veya nörotoksik ilaç tedavisi almayan, masum üfürüm dışında kardiyovasküler sistem muayenesinde herhangi bir anormallik saptanmayan hastalardan oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol grubuna Tilt testi ve Holter çalışmasına uyum gösterebilecek 7-18 yaş arasındaki hastalar dâhil edildi. Hem çalışma hem de kontrol grubundaki hastalara ekokardiyografik inceleme yapılarak yapısal kalp hastalığı dışlandı.

Tüm hastalardan özgeçmiş, soygeçmiş öyküsü ve nöbet hikayesi alındı. Detaylı nörolojik , kardiyolojik ve sistemik fizik muayene yapıldı. Aldıkları anti epileptik ilaçlar ve EEG bilgileri kaydedildi.

### **Oniki Derivasyonlu EKG**

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda 12 derivasyonlu standart yüzey elektrokardiyogramı elde edildi. Elektrokardiyogram üzerinde elle hesaplanarak Kalp hızı, PR intervali, P dalgası süresi, P dalga yüksekliği, P aksı, QRS süresi, QRS aksı, QT intervali, maksimum ve minimum QT intervalleri ölçüldü, Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı. QT dispersiyonu her derivasyon üzerinde en az 3 QT intervali ölçülerek ortalaması alındı, en uzun ve en kısa ortalama QT arasındaki fark alınarak hesaplandı. QTc dispersiyonu gene her derivasyonda en az 3 adet QTc hesaplandı ve ortalaması alındı, en büyük QTc ortalama değerinden en küçük QTc ortalama değeri çıkarılarak elde edildi.

## **Tilt Testi**

Her iki grupta yer alan tüm çocuklara aşağıda belirtilen koşullarda tilt testi yapıldı.

### **Tilt Testi Protokolü:**

Hastalara sabah saat 09:00 ile 12:00 arasında, ortalama iki saatlik açlık sonrasında, tilt testi yapıldı. Test, tilt masası, monitörizasyon ve acil müdahale için uygun ortamın sağlandığı sessiz ve loş bir özel odada yapıldı

Hastalara teste başlamadan yaklaşık 30 dakika önce, ihtiyaç halinde kullanılmak üzere, sol el sırtı ya da sol antekubital venler kullanılarak intravenöz damar yolu açıldı. Tüm çocuklar 3 kanallı yüzey EKG ve sağ kola takılan non invaziv tansiyon manşonu ile monitörize edildi. Cardioscan Dellmar-Reynolds marka Holter EKG cihazı takıldı. Monitörizasyon sağlandıktan sonra hasta, uygun kemerlerle diz ve bel bölgelerinden sabitlendi. Tilt pozisyonundan önce hasta 15 dakika süreyle supin pozisyonda yatırılarak izlendi. Ardından masa 60 derece açılarak hastalar dikey pozisyona getirildi. Test süresince 3 dakikalık aralıklarla kalp tepe atımı ve non invaziv kan basıncı ölçümleri kaydedildi.

Test sırasında senkop, presenkop, hipotansiyon, bradikardi gelişmesi ya da devam edememe durumlarında test sonlandırıldı ve hastalar supin pozisyona getirildi, bu şekilde 10 dakika daha izlendikten sonra test tamamlandı. Senkop ya da presenkop gelişmeyenlerde test 30 dakika sürdürüldü ve yanıt negatif olarak değerlendirildi. Teste negatif yanıt verenlerde senkopu tetiklemek amacıyla farmakolojik uyarı yapılmadı. Acil durumlarda müdahale edebilmek amacıyla test süresince tıbbi personel ve ekipman hazır bulundu.

Pozitif ve negatif yanıt şu şekilde sınıflandırıldı:

Pozitif tilt testi: Üç tipte gruplandırıldı.

-Kardiyoinhibitör tip: Hastalarda senkop veya presenkop ile birlikte kalp hızının baş yukarıya kaldırıldıktan sonraki bazal değere göre %30'dan fazla düşmesi

-Vazodepresör tip: Hastalarda senkop veya presenkop ile birlikte kan basıncının baş yukarıya kaldırıldıktan sonraki bazal değere göre %30'dan fazla düşmesi

-Mikst tip: Senkop veya presenkop ile birlikte kardiyoinhibitör ve vazodepresör yanıtların birlikte bulunması

Negatif tilt testi: Test sırasında klinik ve hemodinamik olarak değişiklik olmaması.

### **Yirmidört Saatlik Holter Monitorizasyonu ve Kalp Hızı Değişkenliği**

Hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklara Cardioscan Dellmar-Reynolds Holter sistemi kullanılarak 24 saatlik kayıt alındı. Elde edilen kayıtlarda gün içindeki en yüksek ve en düşük kalp hızı, ortalama kalp hızı, gün içinde saptanan supraventriküler ve ventriküler erken atım sayısı, AV blok, sinüs duraklaması olup olmadığı kaydedildi. KHD'nin değerlendirilmesinde kullanılan zaman alanı ölçümlerinden SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50 ve frekans alanı ölçümlerinden LF, HF, LF/HF oranı ölçümleri Cardioscan software sistemi ile kayıtlarda bulunan artefaktlar ve erken atımlar ayıklandıktan sonra elde edildi. Ayrıca tilt testi esnasında alınan Holter kayıtları kullanılarak tilt testinin toplam süresi içinde de KHD parametreleri elde edildi. Elde edilen tüm parametreler için çalışma ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Holter kayıtları içinde gözlenen aritmiler kaydedildi.

### **Yazılı aile onamı ve etik kurul onayı**

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan çocukların ailelerine çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgi verildikten sonra, yazılı onam alındı. Projeye ilişkin bilgiler, çalışma formu ve bilgilendirilmiş onam formu örnekleri ile başvurularak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Nc Nemar testi kullanıldı.

Niceliksel verilerde parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerde parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde,  $p < 0,01$  ve  $p < 0,001$  ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma grubu yaşları 7 -16 arasında değişen (ort± SD= 10.5±2.1), 8'i kız, 8'i erkek 16 epileptik çocuktan oluştu. Kontrol grubu yaşları 7-15 arasında değişen (ort± SD=9.6± 3), 5'ikız, 7'si erkek 12 sağlıklı çocuktan oluştu. Epileptik çocukların tanılarına baktığımızda 7 hastada rolandik epilepsi, 3 hastada oksipital lob epilepsisi, 6 hastada absans epilepsisi saptandı. Hastalardan 12'sinin antiepileptik ilaç kullandığı görüldü. 11 hasta valproik asit, 1 hasta karbamazepin kullanıyordu. Hastaların tümünde EEG kayıtları epileptik aktivite gösteriyordu.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların tümünün boy ve ağırlıkları yaşlarına göre normal aralıkta bulundu. Boy ve ağırlık yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların fizik muayeneleri sırasında ölçülen kalp hızı ortalaması hasta grubunda 83.56±11.25 kontrol grubunda 79.00±7.25 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Ölçülen sistolik kan basıncı değerleri hasta grubunda 110.44±9.36 kontrol grubunda 102.17±11.79 bulundu. Diyastolik kan basıncı hasta grubunda 63.63±5.69 kontrol grubunda 63.17±9.50 bulundu. Çalışma grubundaki olguların Sistolik kan basıncı ortalaması (110,44 ± 9,36), kontrol grubundaki olgulara (102,17 ± 11,79) göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (**p<0,05**). Diyastolik kan basınçları yönünden hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu. (Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler ve muayene bulguları verileri Tablo: 3 ve Tablo: 4'de gösterilmiştir.)

### **Oniki derivasyonlu elektrokardiyogram:**

Hasta ve kontrol grubunda yüzey EKG'sinde ölçülen kalp hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hasta grubundaki kalp hızı 93,7±11,3 atım/dakika, kontrol grubundaki kalp hızı 80±14.5 atım/dakika idi (**p <0.05**).

PR aralığı hasta grubunda 121±14 msn, kontrol grubunda 130±13 msn olarak saptandı, iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmadı. P dalga süresi hasta grubunda 74±14 msn, kontrol grubunda 80±9 msn olarak saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. P dalga yüksekliği hasta grubunda 1.3±0.49 mm, kontrol grubunda ise 1.2±0.40 mm olarak bulundu ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. P dalgası aksı

ortalaması hasta grubundaki olgularda  $40.6 \pm 21.7$  iken kontrol grubunda  $31.2 \pm 17.7$  olarak bulundu. Her iki grup arasında fark yoktu.

QRS aksı hasta grubunda ortalama ( $47.5 \pm 22.8$ ) olarak saptandı. Kontrol grubundaki olguların QRS aksı ortalaması ( $47 \pm 24.4$ ) ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. QRS süresi hasta grubunda  $58 \pm 10$  msn, kontrol grubunda da  $65 \pm 15$  msn olarak saptandı fakat her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. QT aralığı hasta grubunda  $325 \pm 26.3$  msn iken kontrol grubunda  $360 \pm 38.2$  olarak saptandı ve bu sonuçlara göre hasta grubunda saptanan QT aralığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). En uzun QT aralığı hasta grubunda  $360.7 \pm 25$  msn, kontrol grubunda ise  $384.4 \pm 36.6$  msn bulundu ve her iki grup arasında fark saptanmadı. En kısa QT aralığı hasta grubunda  $291.5 \pm 30.7$  msn, kontrol grubunda  $337.2 \pm 41$  msn olarak bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p < 0.01$ ). QT dispersiyonu hasta grubunda ( $58 \pm 16$  msn) kontrol grubuna ( $47.1 \pm 11.8$ ) göre yüksek olmakla birlikte bu parametrede istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

QTc değerleri hasta grubunda ( $404.3 \pm 16.3$  msn) kontrol grubuna göre ( $396.7 \pm 28$  msn) daha yüksek bulunmasına rağmen her iki grup arasında anlamlı fark oluşmadı. En uzun QTc ortalaması ise hasta grubunda  $449.5 \pm 23.5$  msn, kontrol grubunda da  $428 \pm 30.4$  msn bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan önemliydi ( $p < 0.05$ ). En kısa QTc ortalaması hasta grubunda  $356.2 \pm 31.3$  msn kontrol grubunda  $367.7 \pm 28$  msn olarak bulundu ve her iki grup arasında fark saptanmadı. QTcd değerleri hasta grubunda ( $73.3 \pm 22.3$  msn) kontrol grubuna ( $60.2 \pm 16.9$  msn) göre daha yüksek bulunmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. ( Hasta ve kontrol grubuna ait 12 derivasyonlu yüzey EKG'sinden elde edilen parametreler Tablo: 5'de gösterilmiştir.)

### **Tilt testi**

Tilt testi sırasında hasta grubunda 4 hastada Tilt testi pozitif bulundu. Tilt testi pozitif olan hastaların tümünde senkop gözlemlendi ve hem kalp hızı, hemde kan basıncında önemli düşüş oldu, mikst tip pozitif cevap olarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki çocuklardan hiçbirinde pozitif Tilt cevabı izlenmedi. Tilt pozitifliği açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.089$ ).

Tilt testi pozitifliği bir hastada 15. , bir hastada 21. ve iki hastada 18. dakikada gerçekleşti.

## Yirmidört saatlik Holter Monitorizasyonu

Hasta ve kontrol grubunda yirmidört saatlik Holter monitorizasyonunda en düşük kalp hızı hasta grubunda  $52.94 \pm 4.8$  atım/dk kontrol grubunda  $54.67 \pm 12.4$  atım/dk olarak saptanarak anlamlı fark bulunmadı. En yüksek kalp hızı hasta grubunda  $164.06 \pm 16.9$  atım/dk , kontrol grubunda ise  $155.2 \pm 16.6$  atım/dk bulundu ve anlamlı fark görülmedi. Ortalama kalp hızı hasta grubunda  $88.1 \pm 8.3$ , kontrol grubunda  $88.08 \pm 10.4$  olarak bulunarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda 6 hastada ve kontrol grubundaki 2 çocukta sayıları bir ve iki arasında değişen supraventriküler ve ventriküler erken atımlar saptandı. Ne hasta ne de kontrol grubunda atrioventriküler blok, sinüs duraklaması, 2.5 saniyeden uzun RR intervali, SVT, VT atağı saptanmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında aritmi gözlenme oranı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

## Kalp Hızı Değişkenliği

24 saatlik Holterde bakılan zaman tabanlı parametreler yönünden hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD ve PNN50 değerleri yönünden fark saptanmadı. Gene 24 saatlik Holter kayıtlarından elde edilen frekans tabanlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden LF, HF değerleri hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık göstermezken LF/HF oranı hasta grubunda  $1,13 \pm 0,62$  , kontrol grubunda  $1,83 \pm 0,70$  bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,01$ ). Bu da hasta grubunda sempatik ve parasempatik sistem dengesinin parasempatik sistem lehine bozulmuş olduğunu göstermektedir.

Tilt testi boyunca elde edilen Holter kayıtlarından elde edilen zaman tabanlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN, SDNNi, RMSSD, PNN50 değerleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında fark gözlenmezken; SDANN değerleri hasta grubunda ortalama  $28.6 \pm 20.2$ msn ile, kontrol grubundaki ortalama  $18.2 \pm 19.9$ msn değerinden daha yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p = 0.024$ ). Bu da hasta grubunda parasempatik sistem hakimiyetinin tilt testi sırasında da baskın olduğunu göstermektedir.

Tilt teti sırasında elde edilen Holter kayıtlarında frens tabanlı parametrelerden LF, HF, LF/HF değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

(Hasta ve kontrol grubuna ait 24 saatlik ve Tilt testi boyunca elde edilen kalp hızı değişkenliği parametreleri tablo 6 ve 7 'de gösterilmektedir.)

**Tablo 3: Demografik verilerin karşılaştırılması**

DEMOGRAFİK VERİLER				
		HASTA	KONTROL	p değeri
Yaş(yıl) (ortalama(SD))		10.56±2.19	9.67±3.09	0.437
Cinsiyet (n,%)	♀	8 (% 50 )	5 (% 42 )	0.445
	♂	8 (% 50 )	7 (% 58 )	
Boy(cm) (ortalama(SD))		143.18±12.40	138.83±15.58	0.390
Ağırlık(kg) (ortalama(SD))		38.75±10.67	33.50±12.21	0.113
İlaç kullanan (n/%)		12 / % 75	0	<0.001
İlaç kullanmayan (n/%)		4 / % 25	12 / % 100	

**Tablo 4: Muayene bulguların karşılaştırılması**

<b>Muayene bulguları</b>			
	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P değeri</b>
Kalp Hızı(atım/dk) (Ortalama±SD)	83,56±11,25	79,00±7,25	0,365
Sistolik kan basıncı(mmHg) (Ortalama±SD)	110.44±9,36	102,17±11,79	<b>0,042*</b>
Diyastolik kan basıncı(mmHg) (Ortalama±SD)	63,62±5,69	63,17±9,50	0,981

**Tablo 5: EKG bulgularının karşılaştırılması**

	Çalışma (n=16)		Kontrol (n=12)		P
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Kalp hızı	93,750	11,375	80,000	14,510	<b>0,015*</b>
PR aralığı	0,121	0,014	0,130	0,013	0,089
P dalga süresi	0,074	0,016	0,080	0,009	0,156
P dalga yüksekliği	1,388	0,492	1,267	0,401	0,669
P dalgası aksı	40,625	21,747	31,250	17,726	0,315
QRS süresi	0,058	0,010	0,065	0,015	0,153
QRS aksı	47,500	22,876	47,083	24,445	0,963
QT aralığı	325,000	26,331	360,417	38,209	<b>0,013*</b>
En uzun QT aralığı	360,750	25,093	384,417	36,600	0,088
En kısa QT aralığı	291,500	30,783	337,250	41,083	<b>0,003**</b>
QT dispersiyonu	58,063	16,060	47,167	11,839	0,085
QTc	404,375	16,354	396,750	28,010	0,724
En uzun QTc	449,500	23,509	428,000	30,466	<b>0,049*</b>
En kısa QTc	356,250	31,323	367,750	28,062	0,245
QTc dispersiyonu	73,375	22,387	60,250	16,961	0,125

**Tablo 6: Tilt testi bulgularının karşılaştırılması**

<b>TİLT TESTİ BULGULARI</b>			
	<b>HASTA</b> (ortalama(SD))	<b>Kontrol</b> (ortalama(SD))	<b>P değeri</b>
Tilt pozitif hastalar N ( %)	4 / % 25	0 / % 0	0.089
Tilt negatif hastalar N (%)	12/ % 75	20/ % 100	
Ortalama Kalp Hızı(atım/dk)	98.25±9.97	96.75±11.88	0.693
Minimum Kalp Hızı(atım/dk)	70.81±11.2	71.92±10.77	0.727
Maksimum Kalp Hızı(atım/dk)	123.56±17.24	120.33±12.21	0.963
SDNN	61.13±28.47	57.92±22.92	0.940
SDANN	28.69±20.23	18.25±19.91	<b>0.024</b>
SDNNİ	49.00±15.82	53.33±16.04	0.429
RMSSD	26.25±11.13	29.08±12.8	0.625
PNN50	7.25±8.15	9.67±11.36	0.575
LF	669.63±397.45	976.62±568.6	0.144
HF	271.44±242.07	359.83±229.97	0.164
LF/HF	2.75±2.11	3.13±1.5	0.400
ARİTMİ(N%)	var	1/ %6	0.378
	yok	15/ %94	

**Tablo 7: Yirmidört saatlik holter monitorizasyon bulgularının karşılaştırılması**

<b>24 SAATLİK HOLTER MONİTORİZASYONU BULGULARI</b>			
	<b>HASTA</b> (ortalama(SD))	<b>KONTROL</b> (ortalama(SD))	<b>P değeri</b>
Minimum Kalp Hızı(atım/dk)	52.94±4.88	54.67±12.42	0.675
Maksimum Kalp Hızı(atım/dk)	164.06±16.93	155.25±16.60	0.15
Ortalama Kalp Hızı(atım/dk)	88.19±8.37	88.08±10.40	0.963
SDNN	124.69±22.62	131.33±48.55	0.693
SDANN	106.81±22.68	112.42±53.90	0.693
SDNNİ	59.69±16.32	67.17±22.29	0.285
RMSSD	41.25±15.02	44.83±19.53	0.816
PNN50	17.88±10.35	18.67±11.74	0.944
LF	726.31±304.69	1009.67±509.03	0.210
HF	498.56±257.53	645.25±420.79	0.577
LF/HF	1.13±0.62	1.83±0.70	<b>0.002</b>
ARİTMİ	Var	(6 / % 40 )	0.187
	Yok	( 10 / % 60)	

## TARTIŞMA

Epilepsi çocukluk çağında sık görülen tekrarlayıcı, akut semptomatik bir neden olmaksızın ortaya çıkan, afebril nöbetlerle karakterize paroksizmal kronik bir hastalık grubudur. İnsidans gelişmiş ülkelerde % 0.4-0.7 arasında iken gelişmekte olan ülkelerde %1-1.9 düzeylerine kadar ulaşmaktadır. Epilepsi insidansı çocukluk çağında, özellikle bir yaş altında olmak üzere ilk on yılda yüksek, çocukluk çağı ve erişkin döneminde daha düşük seyredir. Vakaların yaklaşık olarak sadece 1/4-1/3'ünde etyoloji saptanabilmektedir (2,5,6). Çocuklardaki epilepsilerin yaklaşık 2/3'ü idiyopatik veya kriptojenik olup çoğunun genetik olduğu düşünülmektedir. Diğer 1/3'lük bölümü de konjenital nedenler, travma ve enfeksiyonlar, vasküler, neoplastik ve dejeneratif hastalıklar oluşturmaktadır (2,4,7).

Epileptik nöbetlerin senkop ataklarından ve konversif bayılmalardan ayırılması zaman zaman güçlük yaratabilmektedir. Nörokardiyojenik senkop tanısında sıklıkla kullanılan Tilt (eğik masa) testinin epileptik nöbetlerle nörokardiyojenik senkop ataklarını ayırıp etmeyeceğini değerlendirmek amacıyla epileptik hastalara uyguladığımız Tilt testi sonucunda epileptik hastaların %25'inde pozitif sonuç elde edilmiştir. Kontrol grubundaki çocuklardan hiçbirinde Tilt testi pozitif bulunmamıştır. Her ne kadar bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da bu oran sağlıklı popülasyonda beklenen Tilt testi pozitifliği oranına (%7-10) göre oldukça yüksektir (119,120). Fark bulunmaması çalışma grubunun küçük olmasına bağlı olabilir. Nörokardiyojenik senkoplu hastalarda Tilt testi pozitifliğinin duyarlılığı % 27-75 arasında değişmektedir ( 121 ). Bölümümüzde Topçu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada senkoplu hastaların %54'ünde Tilt testi pozitif bulunmuştur (109). Bu durum Tilt testinin epilepsi- senkop ayırımının yapılmasında kullanılamayacağını düşündürmektedir. Hastaların öykü, fizik muayene ve EEG bulguları, gerekli durumlarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılması bu ayırımın yapılmasında daha yararlı olacaktır. Benzer şekilde Sabri MR ve arkadaşları epileptik olduğu düşünülen hastalarda %65 oranında Tilt pozitifliği saptamış ancak bunların bir kısmının daha sonra asemptomatik seyrettiği ve epilepsi tanısının dışlanması sonucunda epileptik olduğu kanıtlanan grupta % 30 oranında Tilt pozitifliği bulunduğunu göstermişlerdir (122). Bizim hasta grubumuz EEG ile epileptik olduğu kanıtlanan hastalardan oluşmaktadır , bu nedenle bulduğumuz %25 oranı sözedilen çalışma ile benzerlik göstermektedir. Tilt testi ancak semptomun oluşmasını sağlaması ve bu sıradaki kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerinin gözlenmesini sağlaması açısından yarar sağlamaktadır. Epileptik hastalarda tilt pozitifliği oranının normal popülasyona göre yüksek bulunması da bu hastalardaki otonom fonksiyon bozukluğu göstergelerinden biri olabilir.

Hastaların fizik muayene bulgularına bakıldığında çalışma grubunda sistolik kan basıncının sağlıklı çocuklara oranla yüksek olduğu, 12 derivasyonlu EKG’de elde edilen kalp hızı değerlerinin de hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek olduğu bulundu. Bu durum hasta çocukların muayene ve tetkik sırasında sağlıklı çocuklara oranla daha fazla baskı altında olması ve beklentisel endişe nedeni ile ortaya çıkmış olabilir. Holter kayıtlarındaki kalp hızlarında fark bulunmaması da bunu doğrulamaktadır. Ayrıca 12 derivasyonlu EKG kayıtlarında ortalama QT değeri epileptik çocuklarda anlamlı oranda düşük bulunmakla birlikte , kalp hızına göre düzeltme yapıldığında bu fark kaybolmuştur. Bu farklılığın da kalp hızından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Maksimum QTc değeri ise epileptik çocuklarda sağlıklı kontrollere oranla anlamlı olarak daha yüksektir, bu da aritmi riski açısından anlamlı olabilir. Uzun QT sendromları epilepsinin ayırıcı tanısı içinde yer alırlar (2,11). Birçok uzun QT sendromlu hasta uzun süre epilepsi tanısı ile izlenebilmektedir. Bu hastaların bir kısmı da uzun vadede epileptik olabilmektedir. Bunun tekrarlayan aritmi ataklarının sonucu mu yoksa iyon kanallarındaki ortak bir bozukluğa mı bağlı olduğu tartışmalıdır (2,11 ). Epileptik çocuklarda EKG çekilmesi ve değerlendirilmesi bu açıdan önemlidir.

Epileptik çocuklarda iktal ve interiktal dönemde aritmi görülebildiği bilinmektedir. Epileptik hastalarda görülen aritmilerin sebepleri, sıklığı ve disritmilerin oluşturdukları risklerin tahmini için şimdiye kadar değişik çalışmalar yapılmıştır (123,124). Bunun sebebi otopsi ve klinik çalışmalarla gösterildiği gibi özellikle idiopatik ve kriptojenik epilepsiler başta olmak üzere epileptik hastalardaki nedeni açıklanamayan ani ölüm riskinin (SUDEP) 0.7-1.3/1000 oranında olup normal popülasyondan 24 kat daha yüksek olmasıdır (125). Bu risk özellikle kardiyak disritmi , pulmoner ödem gibi sebeplere bağlıdır (125).

Epileptik deşarjın lokalizasyon ve yayılımının disritmi ile ilişkisinin saptanması için insanlarda ve deneklerde beyinin değişik noktalarının uyarımı ile disritmiler oluşturulmuştur. Disritmilerin çoğunluğu taşiaritmi, zaman zaman bradiaritmi, nadiren asistoli, A-V blok, ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül disritimlerdir (123,124). Temporal lob, insular korteks ve amigdalayı etkileyen nöbetlerin daha fazla disritmiye yol açtığı saptanmıştır (126). Maromi ve arkadaşları 43 erişkin epileptik hastanın iktal EKG incelemesinde hastaların %45’inde disritmi saptamışlar, bunların 2/3’ünün ise ciddi aritmiler olduğunu göstermişlerdir (127). Çalışmaların genelinde epileptik hastalarda nöbet esnasındaki disritmiler %10-60 arasında değişmekte ve bunların %5-20’sini ciddi aritmiler oluşturmaktadır (128). İktal dönemde kalp hızının, kalp hızı değişkenliğinin arttığı bilinmektedir (123,128). Fakat interiktal dönemde

alınan EKG kayıtlarında epileptik hastaların EKG verileri normal populasyondan farklı bulunmamıştır (129,130).

Çalışmamızda aritmilerin değerlendirilmesi için 12 derivasyonlu EKG ve 24 saatlik Holter nöbetsiz dönemde elde edilmiştir. Ne hasta grubunda ne de kontrol grubunda az sayıda supraventriküler ve ventriküler erken atım dışında klinik önemi olan ritm bozukluğu saptanmamıştır. Ancak izlem süresinin 24 saatle sınırlı olması seyrek görülen paroksizmal ritm düzensizliklerinin yakalanmasını zorlaştırabilir. Ayrıca hastalarımızın tümü etkin anti-epileptik tedavi kullanan ve nöbet geçirmeyen kontrol altındaki hastalardır.

Çalışmamızda aritmi ve ani ölüm riskinin belirlenmesi amacıyla QT dispersiyonu da çalışılmıştır. QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan ve repolarizasyonun heterojen olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilecek ventriküler aritmi ve ani ölüm riskinin belirlenmesinde kullanılabilen bir EKG bulgusudur. QT dispersiyonu EKG'de en uzun ve en kısa QT aralıkları arasındaki farkın hesaplanması ile elde edilen bir ölçümdür. Miyokardın elektriksel değişkenliğine bağlı olarak ventrikül kasındaki bölgesel repolarizasyon farklılıklarının değerlendirilmesini sağlar (66). Non-invaziv bir yöntem olarak aritmiye eğilimin belirteci olarak kullanılabilir (67). Artmış QTd'nin ciddi disritmi ve ani ölüm riskinin önceden tahmin edilmesine yararlı olduğu çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dilate ve hipertrofik kardiyomyopatilerde, iskemik miyokard hasarı sonrasında, mitral kapak prolapsusunda, kronik böbrek yetersizliğinde, katılma nöbetlerinde, epileptik çocuklarda ve uzun QT sendromunda ani ölüm riskinin arttığını göstermektedir (66-72).

Artmış parasempatik tonus ve azalmış sempatik aktivite QTc intervalinde uzamaya neden olabilir (72). Ancak QTd üzerindeki etkisi net değildir. Diyabetik hastalarda ve primer otonom disfonksiyonu olan hastalarda otonom disfonksiyonun QTd'nu etkilediği bulunmuştur (131,132). Takashi ve arkadaşları 42 Tip 2 DM'lu hastada kardiyak otonom fonksiyonları incelemiş ve vagal disfonksiyon ile QT intervalinde uzama, sempatik ve parasempatik disfonksiyon varlığında QTd'da artış olduğu göstermişlerdir (133).

Bizim çalışmamızda epileptik hastalarda QTc dispersiyonu ve kontrol grubuna oranla yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak daha önce kliniğimizde Akalin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada epileptik hastalarda QT dispersiyonu sağlıklı çocuklara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (134). Bu çalışmada

fark bulunmamış olması hasta grubunun nisbeten küçük olması ve hastaların çoğunun antiepileptik ilaç kullanıyor olmasına bağlı olabilir.

Kalp hızı değişkenliği kalp atım intervallerinin sıklık varyasyonu gösteren ve böylece kardiyak otonom fonksiyonunu yansıtan bir ölçüdür (135). Kalbin parasempatik ve sempatik innervasyonu arasındaki kompleks ilişkiyi yansıtmaktadır. Azalmış KHD'nin kardiyak aritmilere yatkınlığıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (136).

Biz bu amaçla hem gün içinde 24 saatlik hem de Tilt testi süresince elde edilen Holter kayıtlarını kullanarak KHD'ni araştırdık. Çalışmamızda otonom sinir sisteminin değerlendirilebilmesi için KDH zaman ve frekans alanı ölçümleri açısından incelenmiştir. Zaman alanı ölçümlerinden SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD ve pNN50; frekans alanı ölçümlerinden LF, HF ve LF/HF oranı kullanılmıştır.

Zaman alanı ölçümlerinden SDNN, SDANN, SDNNi KHD'deki sempatik ve parasempatik etkileri gösterirken, RMSSD ve pNN50 vagal kontrolü göstermektedir. Bütün indekslerde sayısal olarak düşük değerler, azalmış KHD'ni gösterir(75,82). Azalmış KHD rölatif olarak daha hızlı atımlı ve diürinal ritmi kaybetmiş bir kalp anlamına gelir. Bu da kalbin otonom sisteminin parasempatik tonusunu yitirdiğini ve sempatik tonusun hakimiyeti altında olduğunu düşündürür (83). SDNN kalbin tüm otonomik yapısını göstermekle birlikte,ayrı ayrı sempatik veya parasempatik aktivite hakkında önemli bilgi vermemektedir (137). Diğer tarafta RMSSD ve PNN50 çoğunlukla vagal aktiviteye eşlik etmektedir.

Frekans alanı ölçümlerinden LF, temel olarak sempatik aktivite ile; HF,vagal aktivite ile ilişkili bulunmuştur (85). LF/HF oranı ise sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Oranın yükselmesi sempatik aktivite hakimiyetini, oranın azalması ise parasempatik aktivite hakimiyetini düşündürür (86).

Bu araştırma sonucunda 24 saatlik kayıtlarda LF/HF oranının epileptik hastalarda yüksek olması, Tilt testi sırasında da SDANN değerlerinin epileptik çocuklarda kontrol grubuna oranla artmış bulunması bu hastalarda hem gün içinde hem de ortostatik stress altında kalp hızı değişkenliğinin sağlıklı çocuklara göre artmış olduğunu ve otonomik fonksiyonların bozulmuş olduğunu düşündürmektedir. Gün içinde LF/HF oranının yüksek olması istirahat halinde parasempatik sistem aktivitesinin sempatik sistem aktivitesine göre baskın durumda olduğunu göstermektedir. Oysa daha önceki çalışmamızda nörokardiyojenik senkoplu çocuklarda ortostatik stress sırasında sempatik sistem aktivitesinin artmış olduğu görülmüştür

(109 ). Bu da hem epilepsi ve hem de nöro kardiyojenik senkopun Tilt testi pozitifliğine neden olması ve otonom disfonksiyonun heriki grupta da mevcut olmasına rağmen, altta yatan mekanizmalar ve otonom faktörler yönünden farklılık olduğunu düşündürmektedir.

Literatüre baktığımızda epileptik çocuklardaki otonom sinir sistemi fonksiyonlarını kalp hızı değişkenliği ile değerlendiren başka çalışmalar da mevcuttur. El-Sayed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada idiyopatik epilepsili ve yaşları 6-18 arasında değişen 25 çocuk hastada interiktal dönemde otonom fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Yirmidört saatlik Holter monitorizasyonu ile KHD ve zaman tabanlı parametrelerinden SDNN, PNN50, RMSSD'nin ölçümleri yapılmıştır. Sonuç olarak SDNN tüm yaş gruplarında kontrol gruplarına göre azalmış bulunmuştur. PNN50 ve RMSSD ise sadece büyük yaş grubunda kontrol grubuna oranla azalmış bulunmuştur (138 ). Temporal lob epilepsili hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer şekilde SDNN değerleri kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuştur (139,140,141). Ferri ve ark. yaptıkları çalışmada epilepsili çocukların uyku boyunca KHD nin hem zaman bazlı parametrelerinin hem frekans bazlı parametrelerinin azalmış olduğunu göstermiştir (142). Diğer taraftan Masetani ve arkadaşları erişkin epilepsili hastalarda yaptıkları çalışmada tüm R-R değişkenliğinin önemli derecede azalmış olduğunu göstermiştir (143). Bizim çalışmamızda kalp hızı değişkenliğinin artmış olması bu çalışmaların sonuçları ile uyum göstermemektedir. Ancak tilt testi sırasında elde edilen veriler ile 24 saatlik Holter monitorizasyonu sırasında elde edilen verilerin uyumlu olması elde edilen sonuçların güvenilir olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçları ile literatür bilgileri arasındaki farklılık hasta popülasyonundaki, epilepsi tipi ve lokalizasyonundaki ya da kullanılan ilaç tedavileri ile ilgili farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca çalışmamıza benzer şekilde Yang TF ve arkadaşları da epileptik hastalarda kalp hızı değişkenliğini sağlıklı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda olmasa da artmış bulmuşlardır (144). Bu konuda literatür bilgileri birbirinden farklı, çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bu da daha fazla standardize çalışmaya gereksinim olduğunu düşündürmektedir. Yine Raju ve arkadaşlarının çalışmasında pNN50 değerleri refrakter epilepsili çocuklarda azalmış bulunmuştur, iyi kontrollü grupta sağlıklı çocuklarla KHD parametreleri benzerdir (145). Bizim çalışma grubumuz da tümü anti-epileptik tedavi altında iyi kontrol sağlanan ve en az son 6 aydır nöbet geçirmeyen hastalardan oluşmaktadır. Bunun dışında hayatın ilk 10 yılında fizyolojik olarak sempatik sistem hakimiyeti bulunurken adolesan yaştan itibaren tüm erişkin yaşam boyunca parasempatik sistem hakimiyeti ortaya

çıkılmaktadır (104). Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş aralığının bu geçiş dönemine rastlaması da çelişkili sonuçlar elde edilmesine yolaçabilir.

Çalışmamız epileptik çocuklarda hem 24 saatlik Holter monitorizasyonu ile kalp hızı değişkenliğinin 24 saatlik periodda ve ortostatik stress altında çalışıldığı hem de Tilt testinin uygulandığı tek çalışmadır. Bu açıdan elde edilen veriler önem taşımaktadır.

Sonuç olarak ; bu çalışmada epileptik çocuklarda sağlıklı çocuklara oranla yüksek oranda tilt pozitifliği ve hem istirahat, hem de ortostatik stres altında otonom sinir sistemi fonksiyonlarının parasempatik sistem lehine değiştiği bulunmuştur. Bu bulgular Tilt testinin klinikte epilepsi-nörokardiyojenik senkop ayırıcı tanısında ayırıcı olmadığını düşündürmektedir. Farklı epilepsi tiplerinin ve anti-epileptik tedavilerin otonom sinir sistemi üzerindeki etkilerinin araştırılması için geniş kapsamlı yeni çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇLAR

1. Epileptik çocuklarda Tilt testi pozitifliği normal popülasyona göre artmış olarak bulunmuştur, bu durum Tilt testinin epilepsi-nörokardiyojenik senkop ayırımında kullanılamıyacağını düşündürmüştür
2. Epileptik çocukların 24 saatlik Holter kayıtlarında frekans tabanlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden LF/HF oranının sağlıklı çocuklara oranla parasempatik sinir sistemi lehine artmış olduğu görülmüştür.
3. Tilt testi sırasında elde edilen Holter kayıtlarında zaman tabanlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDANN'nin Epileptik çocuklarda sağlıklı çocuklara oranla artmış olduğu ve ortostatik stress sırasında da bu çocuklarda parasempatik sistem hakimiyetinin mevcut olduğu saptanmıştır.
4. Muayene sırasındaki sistolik kan basıncı değerleri ve istirahat halinde çakilen 12 derivasyonlu EKG kayıtlarında kalp hızının epileptik çocuklarda sağlıklı çocuklara oranla yüksek olduğu bulunmuştur ve bu da hasta çocukların tetkik ve muayene sırasında daha fazla baskı altında olduğunu düşündürmüştür.
5. Oniki derivasyonlu EKG den hesaplanan en uzun QTc intervali epileptik çocuklarda sağlıklı çocuklara oranla artmış bulunmuştur, bu durum ventriküler aritmiler açısından risk oluşturabilir.
6. QTc dispersiyonu da epileptik çocuklarda sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## KAYNAKLAR

1. Goetz CG, Pappert EJ. Textbook of Clinical Neurology. 1st edition, 1999;2:1064-1132.
2. Bradler WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in clinical practice. 3th edition, 2000;2:1745-1779.
3. Draguhn UH, Meiekord H. Treatment of the epilepsies. Principles and practice. 2th edition, 1997:3-45.
4. Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizures. A primer for pediatricians. Pediatrics in review. 1998;19(10):342-351.
5. Berg TA, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroepidemiology the epidemiology of epilepsies. Neurologic clinics. 1996;14(2):383-394.
6. Sander JWAS. ILAE comission report: The epidemiology of the epilepsies: future directions. Epilepsia. 1997;38(5):614-18.
7. Pedley TA. Goldman :Cecil Textbook of Medicine, 21st edition, 2000;2:2151-2162.
8. Timmings PL. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated seizure ? 1998;7(4):289-291.
9. Apak S. Pediatrik epileptoloji ve antikonvulsif ilaç tedavisi. 1986:1-123.
10. Turanlı G. Epilepsi ve izlemi. Katkı 1999;20(3):385-395.
11. Roth LH, Drislane FW. Seizures. Neurology clinics. 1998;16(2):257-84.
12. Braunvald E, Zipes DP, Libby P. Textbook of cardiovascular medicine. 6th edition, 2000;1:679-684, 726-727.
13. Van Buren JM. Some autonomic concomitant of ictal automatism: a study of temporal lobe attacks. Brain. 1958;81(4):505-28.
14. Elliot DL, Linz DH, Kane JA. Electroconvulsive therapy. Pretreatment medical evaluation. Arch Intern Med.1982;142(5):979-81.

15. Jackson JH, Beevor CE. Case of tumor of the right temporo-sphenoidal lobe, bearing on the localization of the sense of smell and on the interpretation of a particular variety of epilepsy. *Brain*.1989;12:346.
16. Gastaut H. So-called psychomotor and temporal epilepsy: a critical study. *Epilepsia*.1953;2:59-76.
17. White PT, Grant P, Moiser J, Craig A. Changes in cerebral dynamics associated with seizures. *Neurology*. Apr 1961;11(4)Pt 1:354-61.
18. Marshall DW, Westmoreland BF, Sharbrough FW. Ictal tachycardia during temporal lobe seizures. *Mayo Clin Proc*. Jul 1983;58(7):443-6.
19. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet*.1986;1(8489):1051-6.
20. Smith PE , Howell SJ, Owen L. Profiles of instant heart rate during partial seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989; 72(3):207-17.
21. Liedholm LJ, Gudjonsson O. Cardiac arrest due to partial epileptic seizures. *Neurology*. 1992;42(4):824-9.
22. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(3):297-300.
23. Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, Sharbrough FW, So EL. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia*. 1996;37(10):983-7.
24. Scherthaner C, Lindinger G, Potzelberger K, Zeiler K, Baumgartner C. Autonomic epilepsy--the influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wien Klin Wochenschr*. 1999;111(10):392-401.
25. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(5):542-8.
26. Leutmezer F, Scherthaner C, Lurger S, Potzelberger K, Baumgartner C. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia*. 2003;44(3):348-54.

27. Mayer H, Benninger F, Urak L. EKG abnormalities in children and adolescents with symptomatic temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004;63(2):324-8.
28. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*. 2004;364(9452):2212-9.
29. Erickson T. Cardiac activity during epileptic seizure. *Arch Neurol Psych*. 1939;41:511-18.
30. Krump JE, Gerardy W. Polygraphic observations in petit mal attacks. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1959;11:609-610.
31. Bogacz J, Yanicelli E. Vegetative phenomenon in petit mal epilepsy. *World Neurol*. 1962;3:195-208.
32. Gastaut H, Broughton R. Epileptic seizures: clinical features and pathophysiology. In: Gastaut H, Broughton R, eds. *Epileptic Seizures*. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1972:28.
33. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol*. 1990;47(5):513-9.
34. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*. 1992;42(9):1727-32.
35. Complete atrio-ventricular conduction block during complex partial seizure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):734-6. Wilder-Smith E.
36. Phizackerely PJ, Poole EW, Whitty CW. Sino-auricular heart block as an epileptic manifestation; a case report. *Epilepsia*. 1954;3:89-91.
37. Devinsky O, Price BH, Cohen SI. Cardiac manifestations of complex partial seizures. *Am J Med*. 1986;80(2):195-202
38. Devinsky O, Pacia S, Tatambhotla G. Bradycardia and asystole induced by partial seizures: a case report and literature review. *Neurology*. 1997;48(6):1712-4.

39. Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. *Clin Auton Res.* 2006;16(1):18-28
40. Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia.* 2006;47(4):737-44
41. Kouakam C, Daems-Monpeurt C, Le Franc P, Derambure P, Josien E, Kacet S. Complete atrioventricular block during temporal lobe epilepsy. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999;92(2):265-8.
42. Altenmuller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia.* 2004;45(12):1640-4.
43. Kiok MC, Terrence CF, Fromm GH, Lavine S. Sinus arrest in epilepsy. *Neurology.* 1986;36(1):115-6
44. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol.* 1981;241(4):H620-9.
45. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8(5):491-8.
46. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol.* 1990;258(3 Pt 2):H713-21.
47. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(8):748-52.
48. Massetani R, Strata G, Galli R. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia.* 1997;38(3):363-9.
49. Tomson T, Ericson M, Ihrman C. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998;30(1):77-83.

50. Isojarvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M, Myllyla VV. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(4):420-6.
51. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Isojärvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. Jan 2000;41(1):42-7.
52. Kalviainen R, Keranen T, Mustonen J, Lansimies E, Riekkinen PJ. Autonomic nervous system function in Baltic myoclonus epilepsy. *Epilepsy Res*. 1990;5(3):251-4.
53. Drake ME Jr, Andrews JM, Castleberry CM. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy. *Seizure*. 1998;7(2):91-6.
54. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(1):26-30.
55. Ferri R, Curzi-Dascalova L, Arzimanoglou A, et al. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J Sleep Res*. 2002;11(2):153-60.
56. Uçak D. *Elektrokardiyografi*. İkinci Baskı, 1991:1-210.
57. Terzioğlu M, Çakar L. *Fizyoloji Ders Kitabı* 1989;2:242-440.
58. Guyton A.C. *Textbook of Medical Physiology*. 7th edition, 1989;1:151-174, 217-296.
59. Pedley TA. *Goldman: Cecil Textbook of Medicine*, 21th edition, 2000;1:680-684.
60. Surawicz B, Knochel SB. Long QT: good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984;4:398-413
61. Morganroth J. A symposium: Prolong QT interval. *Am J Cardiol* 1993;23:1B-3B.
62. Umetani K, Komori S, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, Ljiri H, Tamura K. Relation between QT interval dispersion and heart rate. *Am J Cardiol* 1999;84(1):1135-1137
63. Tong J, Potts JF, Rochelle JM, Seldin MF, Agnew WS. A single B1 subunit mapped to mouse chromosome 7 may be a common component of Na channel isoforms from

- brain, skeletal muscle and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195(2):679-85
64. Franz MR. Time for yet another QT correction algorithm? Bazzet and beyond. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1554-56.
  65. Rosen MR, Legato MJ. Repolarization: physiological and structural determinants and pathophysiological chances. *Eur Heart J* 1985;6(suppl D):3-14.
  66. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63(6):342-344.
  67. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343(8893):327-329.
  68. Kulan K, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Göldeli O, Komsuoğlu SS. Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol* 1998;64(2):179-184.
  69. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74(11):1113-1118.
  70. Pekdemir M, Karaca I, Cevik Y, Yanturali S, Ilkay E. The diagnostic value of QT dispersion for acute coronary syndrome in patients presenting with chest pain and non diagnostic initial electrocardiograms. *Mt Sinai J Med* 2006;73(5):813-817.
  71. Akalın F, Ayabakan C, Güran Ö, Ersu R, Karakoç F, Karadağ B, Dağlı E. Kistik fibrozisli hastalarda QT dispersiyonu. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2004;47:244-248.
  72. Anas NG, McBride JT, Boettrich C, McConnochie K, Brooks JG. Ventilatory chemosensitivity in subjects with a history of childhood cyanotic breath-holding spells. *Pediatrics* 1985;75(1):76-79.
  73. Hilbel, Thomas; Thomas M Helms, Gerd Mikus, Hugo A Katus, Christian Zugck . Telemetry in the clinical setting. *Herzschrittmachertherapie and elektrophysiologie* 19(3): 146–64.

74. Güncel Pediatri, 2005, <http://www.guncelpediatri.com/sayilar/71/2005-75-76.pdf>
75. De Jong. M.J, Randall D.C. Heart rate variability analysis. In the assessment of autonomic function in heart failure. *J Cardiovasc Nursing* 2005;20:186-195.,
76. Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Pella D, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdjakova A, Halberg F. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* 2003;87(1):9-28.
77. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arithmias. *QJM*. 2005;98(2):87-95.
78. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985;8:491-498.
79. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2(2):52-53.
80. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003;90 (3-4):317-325
81. Stein PK. Assessing heart rate variability from real-world holter reports. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6(3):239-244.
82. Task force of the European Society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-381.
83. Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability; a view from the sinus node. *Caerdiovasc Res* 2001;50(3):434-442.
84. Hejjel L, Roth E. What is the adequate sampling interval of the ECG signal for the heart rate variability analysis in the time domain? *Physiol Meas* 2004;25(6):1405-1411.
85. Hamaad A, Lip GY, MacFadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 2004;36(6):448-461.

86. Ventura R, Maas R, Zeidler D, Schoder V, Nienaber CA, Schuchert A, Meinertz T. A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25(5):816-821.
87. Parati G, Di Rienzo M. Determinants of heart rate and heart rate variability. *J Hypertens* 2003;21(3):477-480.
88. Tsuji H, Venditti FJ JR, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(6):1539-1546.
89. Sosnowski M, Clark E, Latif S, Macfarlane PW, Tendera M. Heart rate variability fraction a new reportable measure of 24 hour R-R interval variation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10(1):7-15.
90. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol Res* 2005;54(4):369-376.
91. Al-Aweel IC, Krishnamurthy KB, Hausdorff JM. Postictal heart rate oscillations in partial epilepsy. *Neurology*. 1999;53(7):1590-2.
92. Hamaad A, Lip GY, MacFadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 2004;36(6):448-461.
93. Lombardi F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components. *Card. Electrophysiol. Rev.* 2002;6(3):245-249.
94. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: considerations in non-invasive electrophysiology. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6(3):267-272.
95. Buchman TG, Stein PK, Goldstein B. Heart rate variability in critical illness and critical care. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(4):311-315.
96. Pumpria J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84(1):1-14.
97. Butera G, Bonnet D, Kachaner J, Sidi D, Villain E. Heart rate variability in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89(2):205-206

98. Heragu N, Scott W. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1654-1657.
99. Vuksanovic V, Gal V, Kalanj J, Simeunovic S. Effect of posture on heart rate variability spectral measures in children and young adults with heart disease. *Int J Cardiol* 2005;101(2):273-278.
100. Akinci A, Celiker A, Baykal E, Teziç T. Heart rate variability in diabetic children; sensitivity of the time – and frequency- domain methods. *Pediatr Cardiol*. 1993 Jul;14(3):140-146.
101. Gürses D, Ülger Z, Levent E, Aydınok Y, Özyürek AR. Time domain heart rate variability analysis in patients with talassemia major. *Acta Cardiol* 2005;60(5):477-481.
102. DüNDARÖZ M.R, Denli M, Uzun M, Aydın H.İ, Sarıcı S. U, Yokuşoğlu M, Ülgen S. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *Int Urol Nephrol* 2001;32(3):393-397.
103. Tory K, Süveges Z, Hovarth E, Bokor E, Sallay P, Berta K, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Autonomic dysfunction in uremia assessed by heart rate variability. *Pediatr Nephrol* 2003;18(11):1167-1171.
104. Silvetti MS, Drago F, Ragonese P. Heart rate variability in healthy children and adolescents is partially related to age and gender. *Int J Cardiol* 2001;81(2-3):169- 174
105. Novak V, Reeves AL, Novak P, Low PA, Sharbrough FW. Time- frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *J Auton Nerv Syst*. Sep 24 1999;77(2-3):195-202.
106. Delamont RS, Julu PO, Jamal GA. Changes in a measure of cardiac vagal activity before and after epileptic seizures. *Epilepsy Res*. Jun 1999;35(2):87-94.
107. Al-Aweel IC, Krishnamurthy KB, Hausdorff JM. Postictal heart rate oscillations in partial epilepsy. *Neurology*. 1999;53(7):1590-2.

108. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84(1):1-14
109. Topcu B, Akalin F. The autonomic nervous system dysregulation in response to orthostatic stress in children with neurocardiogenic syncope. *Cardiol Young* 2010; 20(2):165-72.
110. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999;519:1-10.
111. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol*.1996;28(1):263-275.
112. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994;23(4):317-319.
113. Vos van Steenwijk CC, Wieling W, Johannes JM, Harms MP, Kuis W, Wesseling KH. Incidence and hemodynamic characteristics of near-fainting in healthy 6-to 16 year old subjects. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(7):1615-1621.
114. Dindar A, Çetin B, Ertuğrul T, Cantez T. Sublingual isosorbide dinitrate-stimulated tilt test for diagnosis of vasovagal syncope in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2003;24(3):270-273.
115. Zeng C, Liu G, Yang C, Sun W, Wang Y, He D. Evaluation of a single stage nitroglycerin tilt table test for diagnosis of neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(10):1494-1499.
116. Vrajesh Udani, Manisha Bavdekar, Samir Karia. Head up tilt test in the diagnosis of neurocardiogenic syncope in childhood and adolescence. *Neurology India* 2004;52(2):185- 187.
117. McGavigan AD, Hood S. The influence of sex and age on response to head-up tilt-table testing in patients with recurrent syncope. *Age and Ageing* 2001;30:295-298.

118. Alehan D, Uner A, Ayabakan C, Özer S, Özme S. Reproducibility of the head-up tilt test results in children with vasovagal syncope. *Int J Cardiol.* 2003;88(1):19-25.
119. Berkowitz JB, Auld D, Hulse JE, Campbell RM. Tilt table evaluation for control pediatric patients: comparison with symptomatic patients. *Clin Cardiol.* 1995;18(9):521-525.
120. 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(1):125-130.
121. Sutton R, Peterson M. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:569-576.
122. Sabri MR, Mahmodian T, Sadri H. Usefulness of the head-up tilt test in distinguishing neurally mediated syncope and epilepsy in children aged 5-20 years old. *Pediatr Cardiol.* 2006 Sep-Oct;27(5):600-3.
123. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(5):542-48.
124. Earnest MP, Thomas GE, Eden RA, Hossak KF. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: demographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia* 1992;33(2):310-6.
125. Walczak TS, Leppik IE, Amelio MD, Rarick J, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001;56(4):519-25.
126. Galimberti CA, Marchioni E, Barzizza F, Manni R, Sartori I, Tartara A. Partial epileptic seizures of different origin variably affect cardiac rhythm. *Epilepsia* 1996;37(8):742-7.
127. Ebstein MA, Sperling MR, O'Connor MJ. Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Neurology* 1992;42:50-3.
128. Wilder-Smith E. Complex partial seizures as cause of transient cardiac arrhythmia. *Schweiz Med Wochhenschr* 1995;125(46):2237-43.

129. Drake ME, Reider CR, Kay A. Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Seizure* 1993;2(1):63-5.
130. Frysinger RC, Engel J, Harper RM. Interictal heart rate patterns in partial seizure disorders. *Neurology* 1993;43:2136-9.
131. Choy AM, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wood AJ, Robertson RM, Biaggioni I. Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J* 1998;136(4 Pt 1):664-671.
132. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):859-863.
133. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Watanabe M, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Tanaka K, Yoshimatsu H. Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2004;96(3):375-379.
134. Akalin F, Tirtir A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children. *Acta Paediatr.*2003 Aug;92(8):916-20
135. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders Es. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1539-46.
136. Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S. Altered complexity and correlation properties of R-R interval Dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;100:2079-84.
137. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
138. El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007;115:377-384.

139. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1998;55:857-60.
140. Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:26-30.
141. Persson H, Kumlien E, Ericson M. Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology* 2005;65,1021-5.
142. Ferri R, Arzımanoğlu A. Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy. *J Sleep Res* 2002;11:153-60.
143. Massetani R, Strata G, Galli R. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia* 1997;38:363-9.
144. Yang TF, Wong TT, Chang KP, Kwan SY, Kuo WY, Lee YC, Kuo TB. Power spectrum analysis of heart rate variability in children with epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2001;17(10):602-6.
145. Raju KN, Choudhary N, Gulati S, Kabra M, Jaryal AK, Deepak KK, Pandey RM. Comparison of heart rate variability among children with well controlled versus refractory epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Res*. 2012. [Epub ahead of print].

**EKLER**

**EK-1**

**Etik Kurul Onayı**



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ARAŞTIRMA ETİK KURUL BAŞKANLIĞI**

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/58  
Konu :

07.04.2011

Sayın : Prof.Dr. Figen AKALIN

09.2011.0070 protokol nolu “ Epileptik çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve tilt testi ile otonom fonksiyonların değerlendirilmesi ” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr Hanel DİRESKENELİ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma Etik Kurul Başkanı

## EK-2

### Hasta Bilgilendirme Formu

Epileptik çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve tilt testi ile otonom fonksiyonların değerlendirilmesi.

Sayın veli,

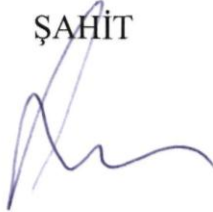
Epilepsi(sara hastalığı) ve basit bayılma zaman zaman ayırıcı tanıda güçlük çekilen benzer klinik özellikleri gösterebilen durumlardır. EEG(beyin elektrosunun) bulgularının tipik olmadığı hastalarda ayırım daha da güç olabilir.Eğik masa testi basit bayılma tanısında yardımcı olabilir.Ancak çeşitli çalışmalarda sara hastalığı olan çocuklarda da bazı otonom fonksiyon bozukluklarının görülebileceği gösterilmiştir.Aynı hasta grubunda kalp ritmi bozuklukları da bildirilmiştir.Bu çalışmada sara nöbeleri nedeniyle izlenen hastalarda bayılma eğiliminin kalp ritmindeki refleks değişiklerle ilgisi olup olmadığı ve ritm bozuklukları araştırılacaktır.

Çalışma kapsamında çocuğunuza 24 saatlik EKG izlemi ve doktor kontrolünde yaklaşık 30 dakika sürecek olan tilt testi (eğik masa testi)yapılacaktır.Tilt testi (eğik masa testi)60 derece açığa kadar kaldırılabilen bir masada çocuğunuzun TA(tansiyon) ve EKG cihazı ile kalp atımlarının ölçülmesi ile yapılmaktadır.Yapılacak tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.Çalışmaya katılmak isteğinize bağlıdır.Çalışmaya katılacak hastanın ismi gizli kalacaktır.Katılmak istemediğiniz takdirde takip ve/veya tedaviniz uygun şekilde yapılacaktır.Çalışmaya katılmak isterseniz lütfen bu formu imzalayınız.

VELİ



ŞAHİT



TARİH

14.11

## EK-3

### Hasta Onam Formu

Sayın veli,

'Epileptik çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve tilt testiyle otonom fonksiyonların değerlendirilmesi' konulu çalışma konusunda bilgilendirildim.çalışma bünyesinde ocuğuma Tilt testi(eğik masa testi) ve 24 saatlik EKG izlemi yapılmasını onaylıyorum.

VELİ



şAHİT



TARİH

1.11.11

## EK-4

### Hasta Takip Formu

Epileptik çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve tilt testi ile otonom fonksiyonların değerlendirilmesi.

ADI SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

PROTOKOL NO:

YAŐI-CİNSİ:

BOY-TARTI:

TA- Oturur pozisyon

Yatar pozisyon

FİZİK MUAYENE BULGULARI:

BB:

SS:

KVS:

GİS:

GÜS:

EXTREMİTE:

NM:

AİLE ÖYKÜSÜ:

NÖROLOJİK HASTALIK:

İLAC KULLANIMI:

**EK-5****24 Saatlik Holter EKG Takip Formu**

TARİH:

HASTANIN ADI:

DOSYA NO:

YAŞ:

TANI:

KULLANDIĞI İLAÇ:

EKG:

EKO:

24saatlik Holter EKG verileri

Değişken	
Ort.kalp hızı(atım/dk)	
min.kalp hızı(atım/dk)	
Maks.kalp hızı(atım/dk)	
SDNN	
SDANN	
SDNNi	
RMSSD	
pNN50	
LF	
HF	
LF/HF	

**EK-6****Tilt Testi Formu**

TARİH:  
HASTANIN ADI:  
DOSYA NO:  
YAŞ:  
TANI:  
KULLANDIĞI İLAÇ:  
EKG:  
EKO:

TİLT TESTİ:

DAKİKA	KALP HIZI	KAN BASINCI	SEMPTOM
0.DAKİKA(supin)			
0.DAKİKA(ayakta)			
3.DAKİKA			
6.DAKİKA			
9.DAKİKA			
12.DAKİKA			
15.DAKİKA			
18.DAKİKA			
21.DAKİKA			
24.DAKİKA			
27.DAKİKA			
30.DAKİKA			