



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİFERİK NÖROPATİ TANILI HASTALARDA OLASI
OTONOM SİSTEM TUTULUMUNUN
ELEKTROKARDİYOGRAFIK VE 24 SAAT RİTİM HOLTER
PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde Nur BEKTAŞ KILIÇASLAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİFERİK NÖROPATİ TANILI HASTALARDA OLASI
OTONOM SİSTEM TUTULUMUNUN
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK VE 24 SAAT RİTİM HOLTER
PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde Nur BEKTAŞ KILIÇASLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Berna ŞAYLAN ÇEVİK

İSTANBUL 2023



ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında bilgisini ve tecrübesini başından beri benimle paylaşan, yoğun çalışma temposuna rağmen sabrıyla bana destek olan tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Berna Şaylan Çevik'e,

Bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, güzel enerjisi, sevgisi, samimi ilgisi, şefkat dolu tavırlarıyla bana yol gösteren, hep arkamda olduğunu ve olacağını hissettiğim danışman hocam Prof. Ayşe Gülnur Tokuç'a

Asistanlığım boyunca ve özellikle tez süresince destek aldığım başta Prof. Dr. Dilşad Türkdoğan, Doç. Dr. Olcay Ünver ve Doç. Dr. Gülten Öztürk olmak üzere tüm Çocuk Nöroloji ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca Marmara Pediatri'nin farkını hissettiren, hayatımın devamında gururla ve özlemle hatırlayacağım Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif Karakoç Aydiner başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Zorlu ve yoğun asistanlık sürecimi güzelleştiren, hem mesleki hem de kişisel olarak büyümeme katkı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın son dört yılında tanıştığım, iyi ki de tanıştığım, her biri ayrı kıymetli eş kıdemlerim, ÇİÇEK KIDEM'İM; Dr. Nazlı Jalalzada, Dr. Merve Vatan, Dr. Kevser Nur Yalçın, Dr. Selin Özcan, Dr. Oğuzhan Delican, Dr. Merve Nur Çakır, Dr. Ayşen Arif'e,

Kendimi bildim bileli yürüdüğüm yolda hep yanımda olan canım aileme, beni sevgisiyle fedakarlıklarıyla büyüten, bugün burada olmamın en büyük mimarı canım annem Birsan Bektaş'a, bir gün belki ben de O'nun kadar iyi olurum diye umutla çabaladığım, bakışlarında sevgisini hissettiğim canım babam Orhan Selahattin Bektaş'a, anne ve babamın bana verdiği en kıymetli hediyem, doya doya sevdiğim ruhumu besleyen canım kardeşim Serra Naz Bektaş'a

Hayatımı birleştirdiğim, varlığına şükrettiğim, sevişine, anlayışına, nezaketine hayran olduğum canım eşim Galip Emre Kılıçaslan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde Nur Bektaş Kılıçaslan



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Periferik Nöropatiler	3
2.1.1 Klinik özellikler	3
2.1.2 Tanı	4
2.1.2.1 Klinik muayene	5
2.1.2.2 Elektrodiagnostik değerlendirme	5
2.1.3 Periferik nöropati etiyolojisi	6
2.1.3.1 İnflamatuvar nöropatiler.....	7
2.1.3.2 Enfeksiyonlar	7
2.1.3.3 Romatolojik hastalıklar	9
2.1.3.4 Diğer sistemik hastalıklar.....	10
2.1.3.5 Herediter nöropatiler	12
2.2 Kalp Elektrofizyolojisi ve EKG	16
2.2.1 Kalp elektrofizyolojisi.....	16
2.2.2 Elektrokardiyografi (EKG)	17
2.2.3 Elektrokardiyografik dalgalar	18
2.2.4 EKG standartları.....	19

2.2.5	Aks	22
2.2.6	Normal EKG aralıkları	22
2.2.7	P dalgası	23
2.2.8	PR aralığı	23
2.2.9	QRS kompleksi	24
2.2.10	QT aralığı	25
2.2.11	JT aralığı	26
2.2.12	QT dispersiyonu	26
2.2.13	Tp-Te aralığı ve Tp-Te/QT oranı	26
2.2.14	Kalp hızı değişkenliği	27
2.3	Holter Monitörizasyonu	28
2.3.1	Holter monitörizasyonu ile elde edilen parametreler	29
2.4	Çocuklarda Görülen Disritmiler	30
2.4.1	Taşidisritmi	30
2.4.2	Sinüs taşikardisi	31
2.4.3	Ventriküler taşikardi	31
2.4.4	Erken ventriküler kontraksiyon	33
2.4.5	Ventriküler fibrilasyon	35
2.4.6	Supraventriküler taşikardi	36
2.4.7	Atriyal flutter	39
2.4.8	Atriyal fibrilasyon	41
2.4.9	Bradidisritmiler	42
2.4.10	Sinüs bradikardisi	43
2.4.11	İleti bozuklukları	44
2.4.11.1	Birinci derece atriyoventriküler blok	44
2.4.11.2	İkinci derece atriyoventriküler blok	44
2.4.11.3	Üçüncü derece kalp bloğu	45
2.4.12	Uzamış QT sendromu	47
3	GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1	Etik Kurul Onayı ve Yazılı Onam Alınması	49

3.2	Hasta Seçimi	49
3.3	Ölçüm Yöntemleri ve Verilerin Toplanması	49
3.4	İstatistiksel Analiz	50
4	BULGULAR	51
4.1	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	51
4.2	Çalışma Gruplarının EKG Verilerinin İncelenmesi	51
4.3	Çalışma Gruplarının Ritim Holter HRV Verilerinin İncelenmesi	53
4.4	Çalışma Gruplarında Yaş ile EKG Verilerinin İncelenmesi	53
4.5	Çalışma Gruplarında Yaş ile Ritim Holter Verilerinin İncelenmesi	54
4.6	Çalışma Gruplarında Cinsiyet ile EKG Verilerinin İncelenmesi	55
4.7	Çalışma Gruplarında Cinsiyet ile Ritim Holter Verilerinin İncelenmesi	55
5	TARTIŞMA	58
6	SONUÇ	64
	KAYNAKLAR	67

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1 Normal EKG aralıkları[53]	23
Tablo 2 Çocuklarda normal EKG aralıkları[79]	30
Tablo 3 Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımlarının incelenmesi	51
Tablo 4 Çalışma gruplarının EKG'lerinin incelenmesi-1	52
Tablo 5 Çalışma gruplarının EKG'lerinin incelenmesi-2	52
Tablo 6 Çalışma gruplarının ritim holter HRV verilerinin incelenmesi	53
Tablo 7 Hasta grubunda yaş ile EKG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	54
Tablo 8 Hasta grubunda yaş ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	54
Tablo 9 Hasta grubunda cinsiyet ile EKG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	55
Tablo 10 Hasta grubunda cinsiyet ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	56
Tablo 11 Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun incelenmesi	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Kardiyak ileti sistemi[53]	16
Şekil 2 Normal EKG[53]	18
Şekil 3 Normal elektrokardiyogram[53]	20
Şekil 4 Ekstremitte derivasyonları[53].....	21
Şekil 5 Göğüs derivasyonları[53].....	21
Şekil 6 Elektriksel aktivasyon aksı[53].....	22
Şekil 7 Hızlı ventriküler taşikardi[79].....	32
Şekil 8 Supraventriküler taşikardi[79]	37
Şekil 9 Wolff-Parkinson-White sendromu[79]	38
Şekil 10 Atriyal flutter[79].....	40
Şekil 11 Tam kalp bloğu[79].....	45
Şekil 12 SDNN ile RMSSD ve RMSSD ile SDANN Korelasyonları	57
Şekil 13 SDNN ile LF/HF ve RMSSD ile LF/HF Korelasyonları.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AED	: Otomatik eksternal defibrilatör
ASD	: Atriyal septal defekt
AV	: Atriyovenriküler
CMT	: Charcot-Marie-Tooth
CPR	: Kardiyopulmoner resüsitasyon
DK	: Dakika
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EGPA	: Eozinofilik granülomatozis poliangitis
EMG	: Elektromiyografi
GBS	: Guillain-Barré sendromu
HF	: Yüksek frekans
HSAN	: Herediter duysal ve otonomik nöropati
IV	: İntravenöz
İVİG	: İntravenöz immün globulin
J	: Joule
KG	: Kilogram
KİDP	: Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati
KD	: Kardiyak debi
LF	: Düşük frekans
LF/HF	: Düşük frekans/ yüksek frekans
ML	: Mililitre
MM	: Milimetre
MS	: Milisaniye
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MV	: Milivolt
NM	: Nanometre

OAB	: Ortalama arteriyel basınç
PVC	: Erken ventriküler kontraksiyon
QT	: QT aralığı
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
QTdc	: QT aralığı dispersiyonu
SA	: Sinoatriyal
SKB	: Sistolik kan basıncı
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SN	: Saniye
SpO₂	: Arteriyel oksijen satürasyonu
SV	: Atım hacmi
SVT	: Supraventriküler taşikardi
TEE	: Transözofagial ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
VLF	: Çok düşük frekans
WPW	: Wolff-Parkinson-White

ÖZET

Periferik Nöropati Tanılı Hastalarda Olası Otonom Sistem Tutulumunun Elektrokardiyografik ve 24 Saat Ritim Holter Parametreleri ile Değerlendirilmesi

Giriş: Periferik nöropati; periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Periferik nöropati tanılı hastalarda bozulan kardiyak fonksiyonlar mevcut elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerine neden olabilir. Çalışmamızın amacı periferik nöropati tanısı alan çocuk hastaların olası kardiyak etkilenmelerini EKG ve 24 saatlik ritim holter ile değerlendirmek ve bu verileri demografik özellikleri ile beraber incelemektir.

Materyal ve Metot: Periferik nöropati tanısı ile takip edilmekte olan 8-26 yaşları arasında olan 40 hasta ve kontrol grubu olarak da daha önceden 24 saatlik EKG monitörizasyonu yapılmış ve normal olarak değerlendirilmiş 20 vaka çalışmaya alındı. Demografik veriler hasta dosyaları incelenerek kayıt altına alındı. Çalışmaya alınan vakalar iki gruba ayrıldı: Hasta grubu; Kontrol grubu. Hastalara 24 saatlik holter monitörizasyonu yapıldı ve veriler bilgisayara aktararak kalp hızı değişkenliği (HRV) testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmede; t, ki-kare, Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney U testleri ve Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Grupların EKG verileri karşılaştırıldığında hasta grubunda PR, QTD, QTDC, Tp-Te/QTc ($p < 0,001$), QTc ($p = 0,042$) ve Tp-Te ($p = 0,004$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Benzer şekilde hasta grubunda QT, JT, JTC değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Ritim holter HRV verileri karşılaştırıldığında hasta grubunda SDANN, SDNN, VLF, LF ($p < 0,001$) ve HF ($p = 0,002$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Sonuç: Periferik nöropatisi olan hastalarda kalp hızı değişkenliğinde bozulmalar olduğu ve buna bağlı mortalitenin artabileceği saptanmıştır. Periferik nöropati tanılı hastalarda kalp ritminde oluşan birtakım değişiklikler aritmi gelişimi açısından predispozan olabilir. Periferik nöropatili hastalarda otonom sistem fonksiyonunda değişiklikler olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Aritmi, EKG, Holter, Kalp hızı değişkenliği, Periferik nöropati

ABSTRACT

Evaluation of Possible Autonomic System Involvement in Patients Diagnosed with Peripheral Neuropathy Using Electrocardiographic and 24-Hour Rhythm Holter Parameters

Introduction: Peripheral neuropathy is a clinical condition characterized by the widespread involvement of peripheral nerves due to the same cause and pathophysiological processes. Impaired cardiac functions in patients diagnosed with peripheral neuropathy can lead to changes in the existing electrocardiographic (ECG) patterns. The aim of our study is to assess the potential cardiac impacts in pediatric patients diagnosed with peripheral neuropathy using ECG and 24-hour rhythm Holter, and to examine these data in conjunction with their demographic characteristics.

Material and Method: A total of 40 patients aged between 8 and 26, who were under follow-up with a diagnosis of peripheral neuropathy, and a control group consisting of 20 cases who had previously undergone and been assessed as normal in 24-hour ECG monitoring, were included in the study. Demographic data were recorded by examining patient files. The cases included in the study were divided into two groups: the Patient group and the Control group. The patients underwent 24-hour Holter monitoring, and the data were transferred to a computer for heart rate variability (HRV) analysis. In statistical evaluation, t-tests, chi-square tests, Kolmogorov-Smirnov tests, Mann-Whitney U tests, and Pearson and Spearman correlation analyses were used.

Results: When comparing the ECG data of the groups, PR, QTD, QTDC, Tp-Te/QTc ($p < 0.001$), QTc ($p = 0.042$), and Tp-Te ($p = 0.004$) values were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group. Similarly, in the patient group, QT, JT, and JTC values were significantly lower than those in the control group ($p < 0.001$). When comparing rhythm Holter HRV data, SDANN, SDNN, VLF, LF ($p < 0.001$), and HF ($p = 0.002$) values were significantly higher in the patient group compared to the control group.

Conclusion: It has been observed that patients with peripheral neuropathy experience impairments in heart rate variability, and this could lead to increased mortality. In patients diagnosed with peripheral neuropathy, certain changes in heart rhythm may predispose them to arrhythmia development. Changes in autonomic system function are evident in individuals with peripheral neuropathy.

Keywords: Arrhythmia, ECG, Heart rate variability, Holter, Peripheral neuropathy

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik nöropati; periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Toplumdaki prevalansı %2 ile 3 arasındadır[1]. İlerleyen yaşla birlikte bu oran artar ve 55 yaşın üzerinde %8'e, 65'in üzerinde ise %24'e kadar yükselir[1], [2]. Periferik nöropatiler herediter, toksik, metabolik, inflamatuvar, enfeksiyöz, iskemik veya paraneoplastik hastalıklar gibi pek çok nedene bağlı olabilir[3]. Polinöropati gibi yaygın periferik nöropatilerin ortaya koydukları klinik bulguların çeşitliliği oldukça kısıtlıdır. Hastanın kişisel ve aile öyküsünün, fizik ve nörolojik muayenesinin ayrıntılı incelenmesi bizi tanıya götürecek ipuçlarını vererek çocuğu ve hekimi gereksiz tetkiklerden ve zaman kaybından korur[3], [4]. Nörolojik bulgularla gelen çocuklarda sadece nörolojik muayene ile kalınmayıp iyi bir sistemik muayenenin yapılması esas olmalıdır.

Periferik nöropatiye bağlı hafif otonom tutulum hem tip I hem tip II diabetes mellitus (DM) olgularında görülebilir. Şiddetli otonom nöropatiye ise daha çok tip I DM'de rastlanır[5]. Başlıca belirtiler gastroparezi, diyabetik diyare, mesane atonisi, ayaklarda terleme kaybı ve çeşitli kardiyovasküler bozukluklardır. Hastaların bir kısmında ayağa kalkınca baş dönmesi ya da senkop gibi ortostatik hipotansiyon belirtileri vardır. Anormal kalp ritmi değişkenliği ve buna bağlı kardiyak aritmilerin diyabetik hastaların uzun vadeli sağ kalım oranlarını azaltan önemli faktörlerden olduğu düşünülür[5], [6].

Otonom belirti ve bulgular arasında EKG değişiklikleri (T dalgası anormallikleri, ST segment depresyonu, QRS genişlemesi, QT uzaması ve çeşitli kalp blokları), kalp aritmileri (sinüzal taşikardi, bradikardi, ventriküler taşikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon ve asistoli), ortostatik hipotansiyon ve hipertansiyon krizleri, daha nadiren geçici idrar retansiyonu, terleme bozuklukları ve paralitik ileus sayılabilir[7].

Periferal nöropati tanılı hastalarda bozulan kardiyak fonksiyonlar mevcut EKG değişikliklerine neden olabilir[8]. Bu parametrelerdeki bozulmaların transtorasik ekokardiyografi ile korelasyonu önemlidir. Mevcut koşullarda bir hekimin EKG'ye ulaşması, ekokardiyografiye ulaşmasından daha kolaydır. Bir korelasyon saptanır ise bulgularımız periferal nöropatisi olan hastaların kardiyak tutulumunun değerlendirilmesinde yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmanın amacı periferik nöropati tanısı alan  ocuk hastaların olası kardiyak etkilenmelerini EKG ve 24 saatlik ritim holter ile değerlendirmek ve bu verileri demografik özellikleri ile beraber incelemektir. Bu çalışmadaki hipotezimiz periferik nöropati tanısı olan hastaların olası otonomik tutulum açısından risk altında olduğu ve bu riskin erken dönemde yapılan elektrokardiyografi, 24 saatlik ritim holter monitorizasyonu ve transtorasik ekokardiyografi değerlendirmesi ile azaltılabileceğidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Periferik Nöropatiler

Periferik nöropati, periferik sinirlerin bir bozukluğu olarak tanımlanır. Periferik sinirler, beyin ve omurilikten vücudun diğer bölgelerine giden iletişimi sağlar. Genellikle güçsüzlük, duyu kaybı (uyuşma) ve/veya parestezi, ağrı veya yanma gibi duyuusal belirtilerle karakterizedir. Çocuklarda çoğu periferik sinir bozukluğu kalıtsaldır. Bununla birlikte birçok sistemik hastalık, ilaç ve toksin de çocuklarda periferik sinir sistemine zarar verebilir[9].

Periferik nöropati klinik olarak en sık karşılaşılan nörolojik durumlardan biridir. Periferik nöropati tanılı hastaların değerlendirilmesinde üç temel zorlukla karşı karşıya kalınır[2]:

1. Periferik nöropatinin yaygın olduğu bir bozukluğa (örneğin diabetes mellitus) sahip olan asemptomatik bir hastayı periferik nöropati açısından etkili ve verimli bir şekilde tarayabilmek,
2. Nöropati belirtileriyle başvuran hastaları klinik olarak sınıflandırarak uzmanlık danışmanlığından fayda sağlayacak kişileri ve danışmanlık gerektirmeyenler için uygun testlerin neler olduğunu belirlemek,
3. Ağrılı periferik nöropati belirtileri için tedavi planı oluşturmak.

2.1.1 Klinik özellikler

Çoğu periferik sinir bozukluğu yavaş ve kademeli bir seyir gösterir. Bununla birlikte travma, toksik maruziyet veya inflamatuvar durumlar akut belirtilere yol açabilir.

Çoğu periferik nöropati, çift taraflı, simetrik ve çoğunlukla distal bölgeleri etkileyen bir şekilde ortaya çıkar; ancak, çocuklarda travma gibi çeşitli nedenlerle odaklanmış nöropatiler de görülebilir. Yaygın sinir yaralanmalarının şiddeti doğrudan akson uzunluğuyla ilişkilidir, bu nedenle daha uzun aksonlar önce etkilenir, bu da genellikle daha erken belirtilere ve distal alt ekstremitelerde daha belirgin semptomlara yol açar.

Çoğu nöropati, duyu ve motor fonksiyonların birlikte etkilendiği durumlardır. Bununla birlikte, bazı hastalıklar sadece motor veya duyu bozukluklarına sahip olabilir. En yaygın motor semptom güçsüzlüktür. Bu hantal hareketler, koşma, merdiven çıkma zorluğu veya azalma, düğme ilikleme, kavanoz açma veya ayakkabı bağlama gibi ince motor becerilerde bozukluk olarak ortaya çıkabilir. Ataksi veya denge zorluğu, nöropati ile ilişkili başka bir motor semptomdur. Duyusal semptomlar arasında uyuşma veya parestezi, ağrı veya yanma hissi gibi pozitif duysal belirtiler bulunabilir.

Otonom nöropati, izole olarak ortaya çıkabilir veya daha yaygın bir nöropati ile birlikte görülebilir. Periferik nöropati ile birlikte anormal terleme, kalp ritim bozuklukları, hipotansiyon veya bağırsak ve mesane işlev bozukları gibi otonomik semptomlar ortaya çıkabilir. Bazı hastalıklarda merkezi sinir sistemi de etkilenebilir, ancak bu genellikle kalıtsal nörodejeneratif hastalıklarda daha sık görülür.

2.1.2 Tanı

Periferik nöropati teşhisi, klinik muayene ile yapılmakta ve genellikle elektrodagnostik çalışmalar ile desteklenmektedir.

2.1.2.1 Klinik muayene

Bir periferik sinir bozukluğunun karakterizasyonu, dikkatli bir öykü alımı ve nörolojik muayeneyi içerir. Tam bir öykü, nörolojik semptomların yanı sıra perinatal ve gelişimsel öyküyü de içermelidir. Detaylı muayeneyle iş birliği yapamayan daha küçük çocuklar için değerlendirme, çocuğun aktivitesi ve davranışının gözlemlemesini içerir. Sistemik bozukluklarla ilişkili anormal bulguların değerlendirilmesi için genel bir fiziksel muayene de yapılabilir.

2.1.2.2 Elektrodiagnostik değerlendirme

Çocukluk çağında şüpheli bir nöropatinin değerlendirmesi genellikle elektrodiagnostik değerlendirme ile desteklenir ve sinir ileti çalışmaları ile elektromiyografiyi (EMG) içerir[10], [11].

Sinir ileti çalışmaları çeşitli üst ve alt ekstremit motor ve duysal sinirlere uygulanabilir. Duyusal sinir ileti çalışmaları genellikle çocuklarda median, ulnar, sural, yüzeysel fibular ve medial plantar sinirler üzerinde gerçekleştirilir. Medial plantar çalışması, sural sinir yanıtlarının bu yaş grubunda genellikle zor elde edildiği bebeklerde özellikle yararlıdır. Motor sinir ileti çalışması, tüm yaş gruplarındaki çocuklarda yaygın olarak median, ulnar, tibial ve fibular sinirler üzerinde uygulanır.

EMG, iğne elektrot ile ulaşılabilen herhangi bir kas üzerinde uygulanabilir. Potansiyel nöropatilerin değerlendirilmesinde, distal kasların incelenmesi genellikle en faydalısıdır. Kapsamlı bir iğne muayenesini tolere edemeyen bir çocuk için, çalışmanın erken sonlandırılması gerekebilir, bu nedenle yüksek verimli kaslar ilk olarak incelenebilir.

Elektrodiagnostik değerlendirme, semptomların radikülopati, pleksopati, motor nöron hastalığı, nöropati, nöromusküler kavşak bozukluğu veya miyopati

kaynaklı olup olmadığını ayırt etmeye yardımcı olur[12]. Elektrodiagnostik terapi ayrıca nöropatinin demiyelinizan veya aksonal karakterde olup olmadığını da ayırt etmeye yardımcı olabilir.

Aksonal nöropatiler bileşik motor aksiyon potansiyellerinde (hem distal hem de proksimal uyarılmalarla) ve/veya duyusal sinir aksiyon potansiyellerinde azalmış amplitüdlerle birlikte sinir ileti hızlarının ve uzak gecikmelerin nispeten korunmasıyla karakterizedir. Kronik aksonal nöropatiler iğne EMG muayenesinde yinelenen innervasyon paternleriyle karakterizedir; nörojenik ve miyopatik hastalıklarda denervasyon özellikleri görülür.

Ancak, ileti hızları veya amplitütler üzerindeki etkiler, sırasıyla demiyelinizan veya aksonal nöropatlere özgü değildir. Örneğin, en hızlı ateşlenen aksonları etkileyen aksonal nöropatiler, hafif bir ileti hızı azalmasına neden olabilir. Bazı nöropatilerde karışık fizyoloji mevcuttur, hem demiyelinizan hem de aksonal özellikleri bir arada bulundurulur. Bu çalışmalar, pediatrik popülasyonda deneyime sahip eğitimli bir nörofizyolog tarafından yapılmalı ve yorumlanmalıdır.

Nöropatinin duyusal veya motor sinirleri etkileyip etkilemediğini ve temelde bir demiyelinizasyon veya aksonal dejenerasyon bozukluğu olup olmadığını belirlemek, primer hastalık veya toksik maruziyetin ayırıcı tanısını oluşturmada yardımcı olabilir. Nedeni belirlemek için ileri testler istenebilir.

2.1.3 Periferik nöropati etiyolojisi

Periferik nöropatilerin etiyolojisine bakıldığında inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar ve herediter nöropatiler görülmektedir.

2.1.3.1 İnflamatuvar nöropatiler

İnflamatuvar nöropatiler, Guillain-Barré sendromu ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiyi içerir.

Guillain-Barré sendromu (GBS), akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olarak bilinen monofazik paralitik bir hastalıktır. Genellikle önceden gelişen bir enfeksiyona ikincil olarak ortaya çıkmaktadır. GBS eskiden tek bir hastalık olarak kabul edilirdi, ancak şimdi hem çocuklarda hem de yetişkinlerde birkaç farklı türü olan heterojen bir sendrom olarak bilinmektedir[13].

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) periferik sinirlerin ve sinir köklerinin edinsel kronik paralizan bir bozukluğudur. Genellikle GBS'den, nörolojik belirtilerin en az sekiz hafta boyunca ilerleyici paternde olmasıyla ayırt edilir. KİDP'nin görülme sıklığı bilinmemekle birlikte, çocuklarda en yaygın tedavi edilebilir edinilmiş polinöropati olduğu düşünülmektedir[14].

2.1.3.2 Enfeksiyonlar

Periferik nöropatiler birtakım enfeksiyonlarla ilişkilidir.

Lyme hastalığı, Borrelia burgdorferi adı verilen spiroketlerle enfekte olmuş Ixodes cinsi kene ısırığıyla bulaşan multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Lyme hastalığına sahip yetişkinler uyuşukluk, karıncalanma ve yanma gibi nöropatik belirtilerle kendini gösteren ağrılı bir radikülit geliştirebilir. Bu radikülönöropati, ekstremiteleri (üst ekstremitelerden daha fazla) veya gövdeyi etkileyebilir[9]. Uygun tedavi ile prognozu iyidir.

Chagas hastalığı, Trypanosoma cruzi adlı parazitin neden olduğu bir enfeksiyondur. Hastalık asemptomatik olabilir veya akut ve kronik hastalığa neden

olabilir. Akut semptomatik enfeksiyonun tipik özellikleri ateş, ödemli yüz veya göz kapakları, periferik ödem, konjonktivit, hepatosplenomegali ve lenfadenopatidir. Miyokardit ve meningoensefalit de gelişebilir.

Difteri, *Corynebacterium diphtheriae* isimli gram-pozitif bir basil tarafından oluşturulan, akut solunumsal ya da kutanöz bir hastalıktır. Toksik Corynebacterium diphtheriae suşları, genellikle psödomembranöz farenjitin olduğu solunum yolu hastalığına neden olurlar. Corynebacterium diphtheriae tarafından üretilen ekzotoksin nedeniyle oluşan motor-duyusal demiyelinizan polinöropati, şiddetli enfeksiyonun bir komplikasyonudur[9].

Lepra, *Mycobacterium leprae* adlı bir mikroorganizmanın neden olduğu kronik bir hastalıktır. Başlıca deriyi, üst solunum yolu mukozasını ve periferik sinirleri etkiler. Hastalık deri, motor ve duyuşal değışiklikler ve biyopsi bulgularına göre indeterminant, tuberküloid, borderline ve lepromatöz olmak üzere sınıflandırılır[9].

Kuduz hastalığı, yaban hayatında endemik olarak bulunmaktadır. İnsanlar ve evcil hayvanlar için önemli enfeksiyon kaynakları arasında rakunlar, kokarcalar, tilkiler, çakallar, köpekler ve yarasalar bulunur[15]. Virüs tükürükte bulunur ve bulaşma ısırık veya deri lezyonları veya mukozanın kontaminasyonu yoluyla gerçekleşir. Kuduz virüsü ile enfeksiyon ensefalit, anksiyete, disfaji ve nöbetlerle karakterize hızlı ilerleyen akut bir hastalığa yol açar. Bazı hastalarda paralizi ya da fokal nörolojik belirtiler gelişebilir.

Kuduz nedeniyle felç olan çocukların yaklaşık %20'sinde, zayıflık ve derin tendon reflekslerinin kaybıyla seyreden periferik nöropati görülür[16]. Nöropati, segmental demiyelinizasyon ile birlikte aksonal dejenerasyon sonucu ortaya çıkar[17]. Bazı hastalar, Guillain-Barré sendromu gibi yutma güçlüğü ve bulbar disfonksiyonla seyreden yükselen paralizi geliştirebilir[18]. Hastalık, semptomlar ortaya çıktıktan sonra neredeyse her zaman ölümcüldür[19].

2.1.3.3 Romatolojik hastalıklar

Eozinofilik granülomatozis poliangitis (EGPA; Churg-Strauss) allerjik rinit, astım ve periferik kanda belirgin eozinofili ile karakterize olan multisistemik bir bozukluktur[20]. En yaygın etkilenen organ akciğerdir, ikinci sırada cilt gelir. Ancak EGPA kardiyovasküler, gastrointestinal ve merkezi ve periferik sinir sistemleri de dahil olmak üzere herhangi bir organ sistemini etkileyebilir. Hastalık nadirdir, ancak vakaların yaklaşık %20'si çocuktur[21]. EGPA'da nörolojik tutulum sık görülür ve genellikle periferik nöropati şeklinde kendini gösterir[22], [23].

İmmünoglobulin A vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası), belirgin kutanöz bileşeni olan sistemik bir vaskülit türüdür. Klinik bulgular, birkaç günden birkaç haftaya kadar, herhangi bir sırayla ve herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen klasik bir dörtlemeyi içerir: döküntü, eklem ağrıları, karın ağrısı ve böbrek hastalığı.

Poliarteritis nodosa, genellikle küçük ve orta büyüklükteki arterleri etkileyen sistemik bir nekrotizan vaskülit türüdür. Motor ve duysal bozukluklarla birlikte olan Mononöropati multipleks (veya asimetrik polinöropati), poliarteritis nodosa hastalarının en sık rastlanan bulgularından biridir[24]–[26]. Zamanla, ek sinir dalları da etkilenebilir, bunun sonucunda distal bir polinöropati görünümü oluşabilir. Etkilenen hastalarda sinir iletim çalışmaları yavaşlanmış bir ileti gösterir[24].

Sjögren sendromu, başlıca gözyaşı ve tükürük bezi salgılarının azalmasıyla karakterize olan ve kuru göz ve kuru ağız bulgularıyla sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Birçok bağ dokusu hastalığı gibi, Sjögren sendromu da otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Sjögren sendromunda nörolojik hastalıklar yaygındır ve hastaların %25 ila %60'ında ortaya çıkar[27].

Sjögren sendromlu hastalarda nöropati oldukça değişken olup farklı şekillerde görülebilir, bunlar arasında kraniyal, distal duysal, distal duysal-motor veya saf

duyusal nöropati yer alır[28]. Bu hastalığı GBS veya KİDP'den ayırt etmek bazen zor olabilir[29].

Sistemik lupus eritematozus (SLE), nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. SLE cildi, eklemleri, böbrekleri, akciğerleri, sinir sistemi, seröz zarları veya vücudun diğer organlarını etkileyebilir. SLE'de periferik nöropati, hastaların %2 ila %27'sinde görülebilir[30], [31].

Granülomatozis polianjiit, orta ve küçük arterlerin yanı sıra venüller, arteriyoller ve bazen büyük arterlerin etkilendiği bir vaskülitir. Genellikle üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkileyen sistemik bir vaskülit türüdür. Bu hastalıkta periferik nöropati sık görülür, Yapılan iki farklı araştırmada yetişkin hastaların %17'sinde ve %43'ünde periferik nöropati geliştiği görülmüştür[32], [33]. Hastalar genellikle distal simetrik polinöropati veya mononöropati multiplekse sahiptir.

Sarkoidozis, juvenil idiopatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı da polinöropatinin nadir görüldüğü romatolojik hastalıklardandır[9].

2.1.3.4 Diğer sistemik hastalıklar

Endokrinolojik anormalliklere (örn. diabetes mellitus, hipotiroidizm), gastrointestinal sistem bozukluklarına (örn. çölyak hastalığı) ve enzim eksikliklerine (örn. porfiri) sahip hastalarda periferik nöropatiler geliştirebilir. Malignite ile ilişkili periferik nöropati, altta yatan hastalık veya hastalığın tedavisi nedeniyle oluşabilir.

Periferik nöropati, diabetes mellitusun (DM) yaygın bir komplikasyonudur. Nöropatinin mekanizması belirsizdir; ancak, hipergliseminin periferik sinir üzerindeki etkileri ile oluştuğu düşünülmektedir[34]. Diyabetik polinöropati başlangıçta distal alt ekstremiteleri etkileyen simetrik duysal bir nöropatidir. Hastalık ilerledikçe, duysal kayıp yukarı doğru ilerler ve bacağın orta kısmına ulaştığında, ellerde klinik olarak

belirgin hale gelir. Bu ilerleyici gelişim, tipik "eldiven-çorap" duysal kaybına neden olur. En uzun aksonlar önce etkilenir. Otonomik disfonksiyon da diyabetik çocuklarda yaygındır[35].

Hipotiroidizm, periferik ve merkezi sinir sisteminin her ikisini de etkileyebilecek durumlarla sonuçlanabilir; ancak, merkezi sinir sistemi daha fazla etkilenir.

Porfiri, hem biyosentez yolu enzimlerinin genetik veya edinsel eksiklikleriyle karakterize bir hastalıktır. Kas güçsüzlüğü genellikle bacaklarda ve proksimal bölgede başlar; ancak, kolları veya distal ekstremiteleri de etkileyebilir. Refleksler kaybolur. Motor nöropati aynı zamanda kraniyal sinirleri de etkileyebilir veya bulbar paralizide, solunum bozukluğuna ve ölüme yol açabilir. Bazı hastalar duysal nöropati geliştirir. Otonomik disfonksiyon, kolik karın ağrısına, ishal veya kabızlığa ve mesane işlev bozukluğuna yol açabilir.

Maligniteye sekonder nöropati gelişimi erişkinlerde daha sıklıkta olmakla birlikte çocuklarda da izlenmektedir. Nöropati akut veya kronik olabilir ve duysal veya görsel bozukluklar olarak ortaya çıkabilir. Duysal belirtiler paresteziler, dizestezi, ağrı veya duysal ataksiyi içerebilir [9]. Akut motor nöropati GBS'yi andırabilir ve yükselen distal güçsüzlük ortaya çıkabilir. Kronik nöropati genellikle distal güçsüzlük ve refleks kaybı olarak kendini gösterir ve nüks edebilir. Nöropatinin otoimmün aracılı bir süreç olduğu düşünülür ve aksonal dejenerasyona yol açar. Periferik sinirlerin malign infiltrasyonu da mümkündür. Nüks eden formda segmental dejenerasyon görülebilir[9].

Periferik nöropati, böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi organ yetmezlikleri veya kemoterapötik ajanlar nedeniyle de gelişebilir.

2.1.3.5 Hereditör nöropatiler

Primer kalıtsal nöropatiler, çoğunlukla veya tamamen periferik sinirleri etkiler ve periferik sinir disfonksiyonu belirtileri ortaya çıkarır. Diğer kalıtsal nöropatiler hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkiler ve bazı durumlarda diğer organları da etkileyebilir. Bu tür hastalarda, periferik nöropatiye ilişkin belirtiler, hastalığın diğer belirtileri tarafından gölgelenebilir[36].

Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, tipik olarak miyelin ve/veya aksonlarda eksprese edilen belirli patojenik gen varyantları tarafından oluşturulan bir dizi bozukluktur. CMT vakalarının çoğu, PMP22, MPZ, GJB1 ve MFN2 genlerinden herhangi birindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir[37].

Bu durumların klinik ekspresyonu, CMT'nin en sık karşılaşılan formunda görüldüğü gibi (örneğin PMP22 gen duplikasyonlarının neden olduğu CMT1A), sıklıkla DNA duplikasyonları ya da delesyonlarından etkilenir. Periferik nöropatilerin CMT grubunda, farklı patojenik varyantların aynı gen içinde farklı klinik fenotiplerle ilişkili olması yaygın bir bulgudur. Bu çeşitlilik düşündürmektedir ki bu bozukluklar, periferik sinir sistemi miyelinleşmesinde ve/veya akson işlevinde temel bir kusur nedeniyle oluşan birbiriyle ilişkili fenotiplerin bir spektrumunu temsil etmektedir.

CMT hastalığı klinik, nörofizyolojik ve kalıtım paternlerine göre tip 1'den tip 7'ye kadar sınıflandırılmıştır. Şu anda elliden fazla genetik CMT alt tipi bulunmaktadır[38]. Vakaların çoğu, tip 1 (otozomal dominant kalıtım, demiyelinizan fizyoloji) ve tip 2 (otozomal dominant kalıtım, aksonal fizyoloji) grubuna dahildir[39], [40]. Yaygın özellikler, distal bacak zayıflığı, ayak deformiteleri (pes kavus, çekiç parmak) ve duyu bozukluklarının görüldüğü motor ve duyu sinir belirtileridir. X'e bağlı CMT tip 1 (CMTX1) tanılı bazı hastalarda geçici dizatri, ataksi, hemiparezi veya tetraparezi atakları ve geçici beyaz madde lezyonları gözlenir[41].

Hereditör basınca duyarlı nöropati, PMP22 genindeki delesyonlar ve tek nükleotit polimorfizmiyle ilişkili olan epizodik bir demiyelinizan nöropatidir[42]. Etkilenen hastalar genellikle basınca veya travmaya maruz kalan bölgelerde izole sinir tutulumları ile karşılaşır. En sık etkilenen sinirler arasında aksiller, median, radial, ulnar, peroneal veya brakial pleksus sinirleri bulunur. Diğer bulgular arasında kranial sinir tutulumu, sensörinöral işitme kaybı ve skolyoz yer alır. Belirtiler çoğu hastada yirmili yaşlarda ortaya çıkar; ancak, daha küçük çocuklarda ya da otuzlu yaşlarda da görülebilir. Tek sinir felçleri genellikle ardışık olarak ortaya çıkar, günler ya da aylar içinde düzelir ve kalıcı motor bozukluklar oluşabilir[36].

Hereditör brakial pleksopati, tekrarlayan, ağrılı brakial pleksus hasarıyla karakterize nadir görülen otozomal dominant bir bozukluktur[43]. Çocukluk döneminde nadir görülür. Hereditör brakial pleksopati, birçok hastada kendiliğinden düzelmeye seyreden ve kalıcı güçsüzlük bırakabilen ataklarla karakterize bir klinik sergiler. Hastalık aynı zamanda ilerleyici bir patern izleyebilir. Fiziksel aktivite ve gebelik, tetikleyici durumlar olarak bildirilmiştir. Ataklar, ağrı ve paresteziyle ortaya çıkar ve ardından omuz ve kolda paralizisi oluşur. Brakial pleksusun herhangi bir dalı etkilenebilir; ancak, en sık üst kısmı zarar görür. Hereditör brakial pleksopatinin karakteristik somatik özellikleri arasında kısa boy, hipotelorizm, küçük yüz, boyun üzerinde anormal deri kıvrımları ve kırışıklıklar yer alır[36]. Hereditör brakial pleksopati, tekrarlayan semptomlar, destekleyici aile öyküsü ve elektrodyagnostik testlerde uzamış motor ileti gecikmeleri kliniğiyle teşhis edilir.

Hereditör duysal ve otonomik nöropatiler (HSAN), primer hereditör nöropatilerden çok daha az sıklıkta görülür. HSAN'lerin temel özelliği büyük miyelinli ve miyelinsiz liflerin kaybıdır. Tip 1'den tip 8'e kadar sınıflandırılmıştır; ancak, bunlardan bazıları için birden fazla alt tip mevcuttur ve en az on beş gen ile ilişkilendirilmiştir[44]. Beş klasik tip aşağıdaki gibidir:

- Tip 1 HSAN, en yaygın formdur ve çoğu hastada otozomal dominant olarak kalıtılır. Distal duyu kaybı, ilerleyen evrelerde distal kas kaybı ve güçsüzlüğü

ile nöral işitme kaybına yol açan dorsal kök gangliyonu ve motor nöron dejenerasyonu ile karakterizedir. Kemik nekrozu ve spontan distal amputasyon meydana gelebilir. Belirtiler erken çocuklukta başlayabilir; ancak yirmili yaşlara kadar gecikebilir.

- Tip 2 HSAN, büyük ve küçük duyu lifi tutulumu ile birlikte ağrı, sıcaklık, basınç ve dokunma duyusunun kaybıyla belirti verir. Erken çocuklukta parmaklarda kırıklar ve tekrarlayan enfeksiyonlar meydana gelir ve hastalık ilerledikçe el ve ayak parmaklarında tahribat oluşur. Stabil, ilerlemeyen konjenital bir form da tanımlanmıştır. Tip 2 HSAN resesif bir şekilde kalıtılır.
- Tip 3 HSAN, Riley-Day sendromu veya ailesel dizotonomi olarak da bilinir. Resesif bir bozukluktur ve ilerleyici bir sensörimotor nöropati olmasına rağmen, klinik belirtilerin çoğundan sempatik otonom disfonksiyon sorumludur. Nöropatik belirtiler arasında refleks kaybı, hipotoni, ağrı ve sıcaklık algısının azalması bulunur. Ortostatik hipotansiyon, yutma bozukluğu, gastrointestinal motilite bozukluğu, mesane disfonksiyonu, azalmış gözyaşı, pupil dilatasyonu, terlemede azalma ve cilt bulguları sempatik semptomlar arasında yer alır.
- Tip 4 HSAN, konjenital ağrı duyarsızlığı ve anhidrozis olarak da adlandırılan otozomal resesif bir bozukluktur. Belirtiler bebeklik döneminde başlar ve önemli özellikleri arasında ağrı duyusunda, yaralanmalara ve osteomyelite neden olabilen kayıp, nöbetlerle ilişkili olan epizodik ateş yükselmeleri ve hafif ila orta derecede zihinsel yetersizlik yer alır.
- Tip 5 HSAN hastaları, ağrı ve sıcaklık hissinde kayıp yaşar; ancak, diğer duyular korunur. Otozomal resesif bir bozukluktur.

Dev aksonal nöropati (ya da dev aksonal dejenerasyon), erken çocuklukta klinik olarak belirgin hale gelen periferik ve santral sinir sisteminin ciddi dejeneratif bir bozukluğudur[45]. Otozomal resesif olarak kalıtılır[46]. Etkilenen çocuklar, kas güçsüzlüğü ve ataksi nedeniyle oluşan yürüme bozukluğu ve sık düşme şikayetiyle başvururlar[46]. Başlıca distal ektremite güçsüzlüğü ile ilişkili motor ve duyuşal bir

polinöropati mevcuttur[47], [48]. Hastalığın belirgin bir fiziksel görünümü vardır. Saçlar genellikle kıvılcık ve kıvrık, alın geniş, ten rengi soluk ve kirpikler uzundur. Santral sinir sistemi tutulumunun belirtileri arasında serebellar fonksiyon bozukluğu (örneğin ataksi, dismetri, okülomotor apraksi ve nistagmus), spastisite ve optik atrofi yer alır[49], [50]. Bazı vakalarda zihinsel engellilik görülür. Hastalık ilerleyici bir yürüme bozukluğuna yol açar ve genellikle otuzlu yaşlarda çoğunlukla solunum yetmezliği nedeniyle ölümle sonuçlanır[46]. CMT hastalığına benzeyen daha hafif bir formu da tanımlanmıştır.

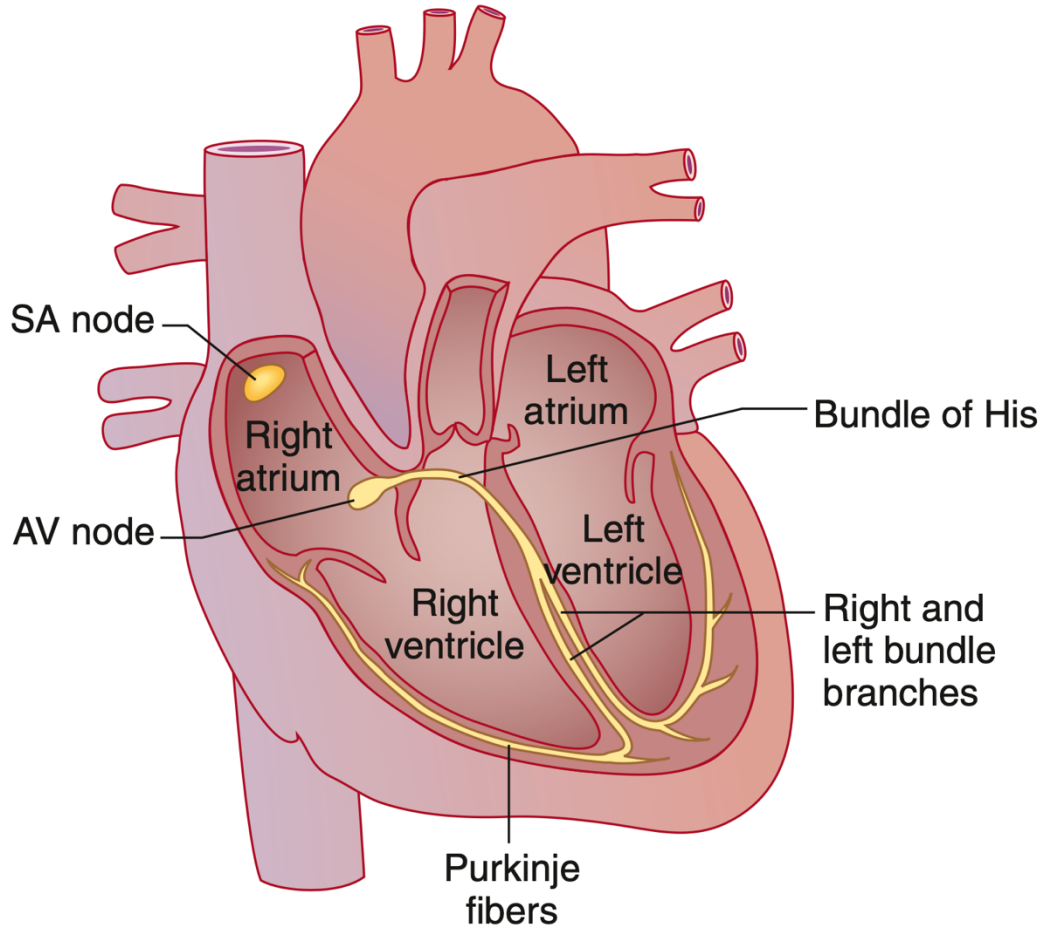
Sinir ileti çalışmaları aksonal bir nöropati ile uyumludur. Elektroensefalogramlar, görsel uyarılmış potansiyeller ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller anormal olabilir[43]. Bazı vakalarda beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) normalken; diğer vakalarda subkortikal, periventriküler ve serebellar beyaz cevher lezyonları görülür[46], [48].

Hastalığın tanısı sinir biyopsisindeki bulgular ve genetik testle doğrulanır[45]. Sinir biyopsisinde, aksonal kayıp ve yoğun nörofilaman demetleri içeren dev aksonal şişlikler tarafından sinir liflerinin tahribatı görülür. Benzer filamanlar Schwann hücreleri, fibroblastlar ve vasküler endotel gibi diğer hücrelerde de görülür[51], [52]. Nöropatolojik bulgular arasında santral sinir yollarının dejenerasyonu bulunur[45]. Beyaz cevherde lökoensefalopati, serebellum ve optik sinirde atrofi ve gliosis gözlenir.

2.2 Kalp Elektrofizyolojisi ve EKG

2.2.1 Kalp elektrofizyolojisi

Kalbin elektriksel aktivasyonu, miyokardiyal depolarizasyon dalgasının kalp kası üzerindeki uyarıcı hücreler ve özelleşmiş iletim dokuları aracılığıyla yayılması temeline dayanır (Şekil 1)[53].



Şekil 1 Kardiyak ileti sistemi[53]

Normal şartlarda, sağ atriyumun vena kava superiorla birleştiği yerin yakınında bulunan sinoatriyal (SA) düğümdeki hücreler, kalpte en yüksek hızda spontan

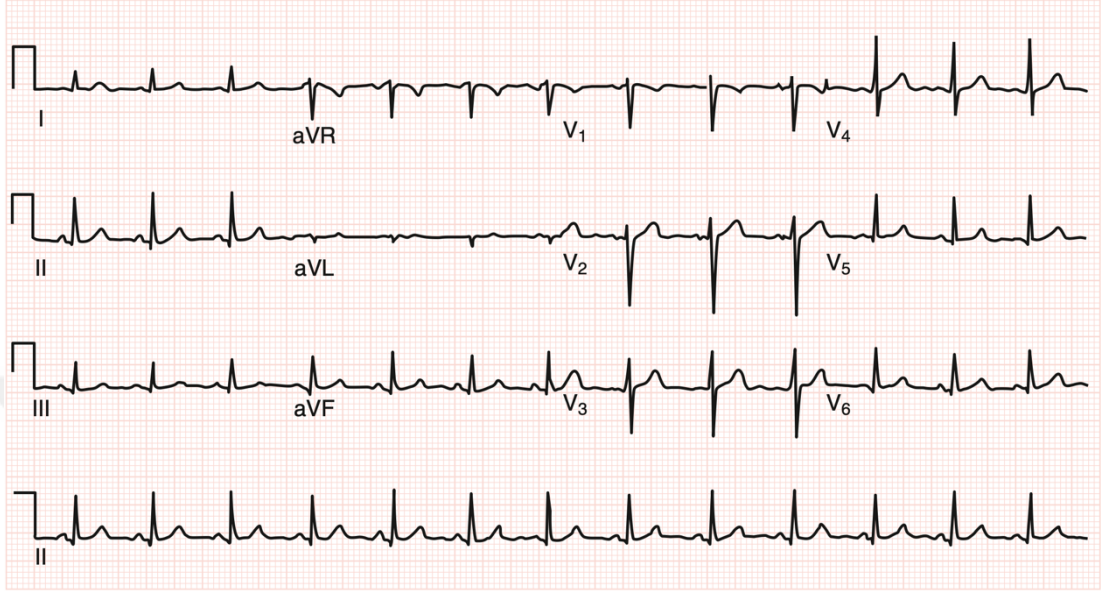
depolarizasyon oluşturan hücrelerdir. Bu nedenle SA düğüm kalp üzerinde baskın olan kardiyak pacemaker'dır. Bu elektriksel dalga, sağ ve sol atriyum boyunca ilerlerken; Bachmann demeti adı verilen özelleşmiş iletim yolları, depolarizasyon dalgasını sol atriya doğru hızlandırmaktadır. Elektriksel atriyal aktivasyon, atriyal kasılmanın başlamasına yol açarak, kanın triküspit ve mitral kapaklar aracılığıyla sağ ve sol ventriküllere iletilmesini sağlar. Normalde atriyoventriküler (AV) düğüm, iletim gecikmesinin fizyolojik olduğu bir nokta olarak görev yapar ve atriyumlar ile ventriküller arasındaki tek elektriksel bağlantıyı oluşturur. Depolarizasyon dalgası, hızlı iletim yeteneğine sahip özelleşmiş bir iletim dokusu olan His demeti aracılığıyla AV düğümünden çıkar. His demeti, sağ ve sol dal demetlerine ayrılır; sol dal demeti ise sol ön ve sol arka fasiküllere bölünür. Bu dal demetleri ve daha distal özelleşmiş iletim dokuları Purkinje sistemi olarak adlandırılır. Bu özelleşmiş iletim dokularından gelen depolarizasyon dalgası, ventriküler kas dokusuna girer ve ardından ventrikül boyunca ilerler. Atriyumlardaki gibi, ventriküler elektriksel depolarizasyon, kas kasılmasını başlatır ve pulmoner ve sistemik dolaşımlara yarım ay şeklindeki kapaklar aracılığıyla kan pompalar. Elektriksel depolarizasyonun ardından, elektriksel iyileşme dönemi olarak nitelendirilen repolarizasyon gereklidir[53].

Hücresel düzeyde, birçok iyon kanalının açılması ve kapanması, bu süreç boyunca hücre zarının potansiyelini belirler. Miyokart hücrelerine giren ve çıkan iyon akışları, depolarizasyon ve repolarizasyonu yansıtan bir aksiyon potansiyeli oluşturur. Aynı zamanda pacemaker hücrelerinin spontan depolarizasyonunu da yansıtır.

2.2.2 Elektrokardiyografi (EKG)

EKG, 1900'lerin başlarında Einthoven tarafından ilk tanıtıldığından bu yana şaşırtıcı bir şekilde çok az değişikliğe uğramış olup, vücut yüzeyinin farklı açılarından miyokart aktivasyonunun eşzamanlı kaydedilmesine izin vererek farklı miyokart bölgelerinin elektriksel aktivasyonunun analizine imkan tanır. Bilgisayar ve yapay

zeka teknolojisinin gelişi ile EKG yorumları daha kesin ve belirli hastalık durumlarında potansiyel olarak daha duyarlı hale gelmiştir[53].



Şekil 2 Normal EKG[53]

2.2.3 Elektrokardiyografik dalgalar

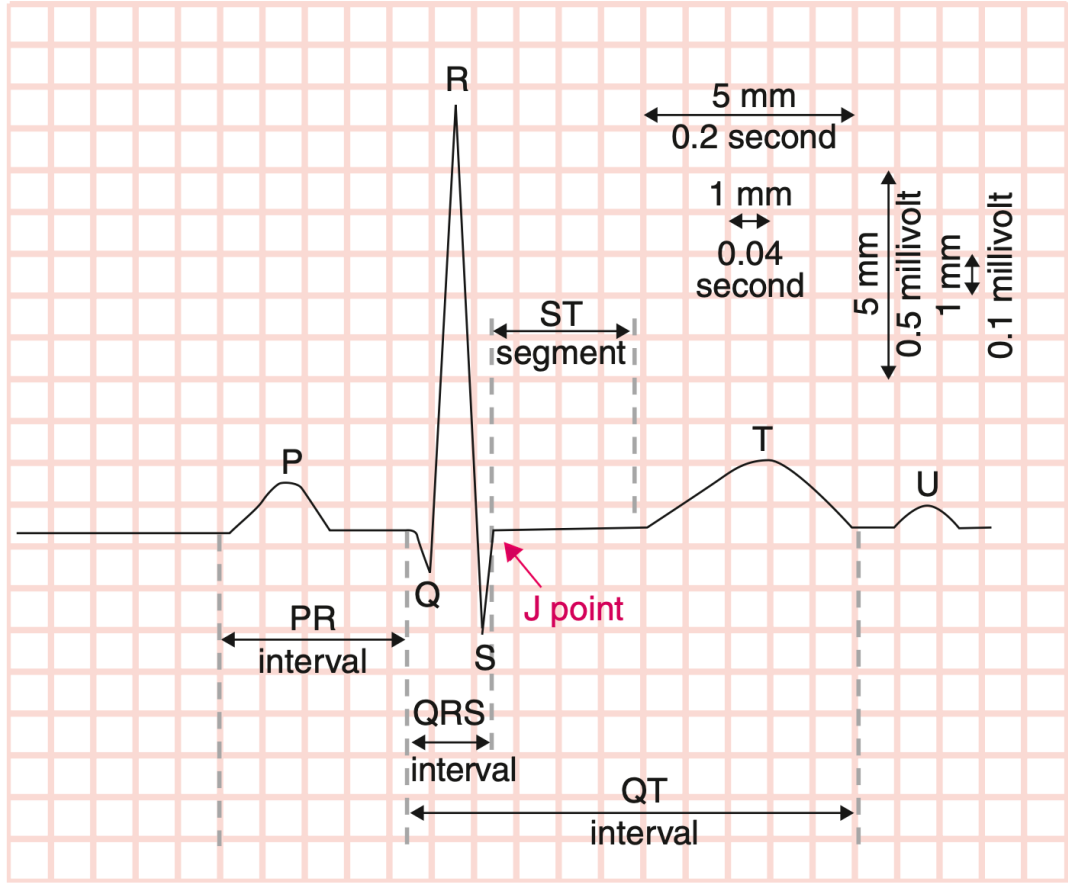
EKG'nin temel dalgaları, alfabetik olarak P dalgası ile başlar ve bahsedilen elektriksel aktivitelere karşılık gelir.

P dalgası atriyal musküler depolarizasyonu gösterir. P dalgasının morfolojisi atriyal yapıyı yansıtır. Normal şartlarda, P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan PR aralığı, atriyal ve ventriküler depolarizasyon arasındaki gecikmeyi yansıtır. QRS kompleksi ventrikül kasının depolarizasyonunu gösterir. Atriyal ve ventriküler kas kitlesi arasındaki fark, QRS kompleksinin P dalgasına oranla çok daha yüksek amplitütlü olmasına neden olur. Farklı bölgelerden kaydedilen QRS kompleksleri, ventriküler dokunun yapısı ve fonksiyonu hakkında çok büyük bilgiler sağlar. ST segmenti ve T dalgası (bazen de U dalgası) ventriküler

repolarizasyonu yansıtır. QRS kompleksinin sonlanıp ST segmentinin başladığı noktaysa J noktası denir. Atriyal kas da ventriküler kas dokusu gibi, tekrar depolarize olmadan önce repolarize olmaya ihtiyaç duyar. Ventriküler kas kitlesi atriyal kas kitlesinden çok daha büyük olduğu için düşük amplitütlü atriyal repolarizasyon dalgası QRS kompleksinin altına gizlenir ve elektrokardiyogramda gözlenmez.

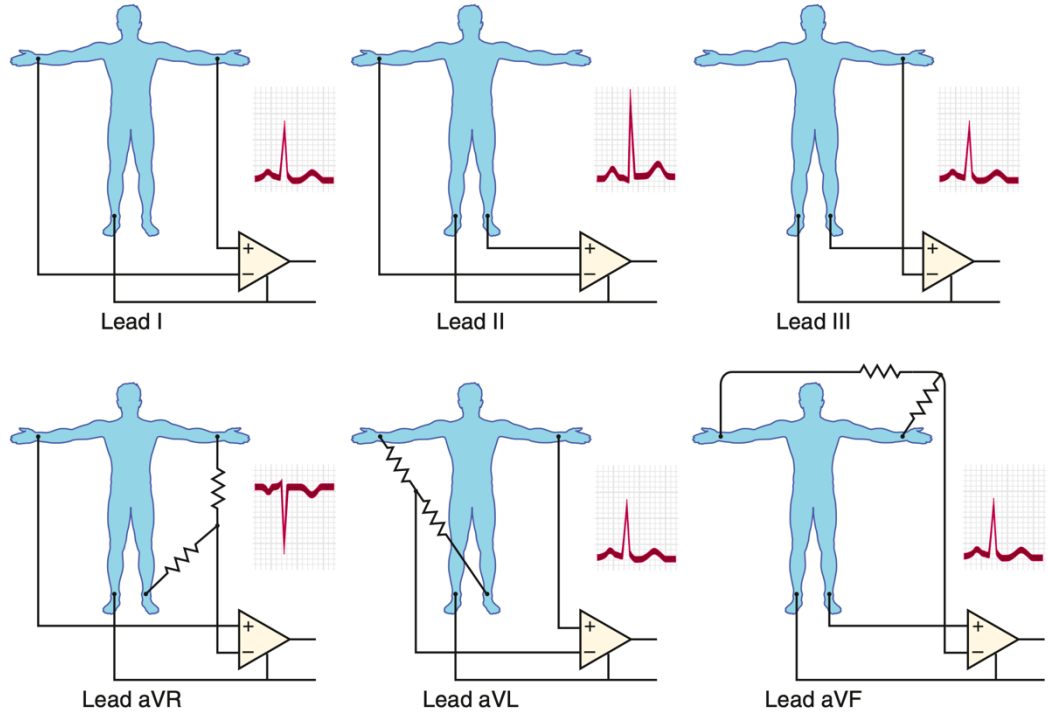
2.2.4 EKG standartları

Standart EKG, genellikle kağıt üzerine kaydedilir. Bu kayıtlar, 1 mm ("küçük" kutular) ve 5 mm ("büyük" kutular) aralıklı çizgilerle gerçekleştirilir (Şekil 2). Voltaj amplitüdü, dikey ekseninde ölçülür ve genellikle 10 mm, 1 mV'ye denk gelirken, zaman yatay ekseninde gösterilir. Tipik EKG kayıt hızı 25 mm/saniyedir. Bu durumda, her 1 mm aralıklı çizgi (küçük kutu) 0,04 saniyeyi (40 ms), her 5 mm aralıklı çizgi (büyük kutu) ise 0,2 saniyeyi (200 ms) ifade eder. Bu parametreler genellikle doğru yorumlamayı kolaylaştırmak amacıyla EKG kayıtlarına dahil edilir ve tipik olarak kalibrasyon veya standardizasyon amaçları için kullanılırlar. Ancak özel durumlarda bu parametreler değiştirilebilir.

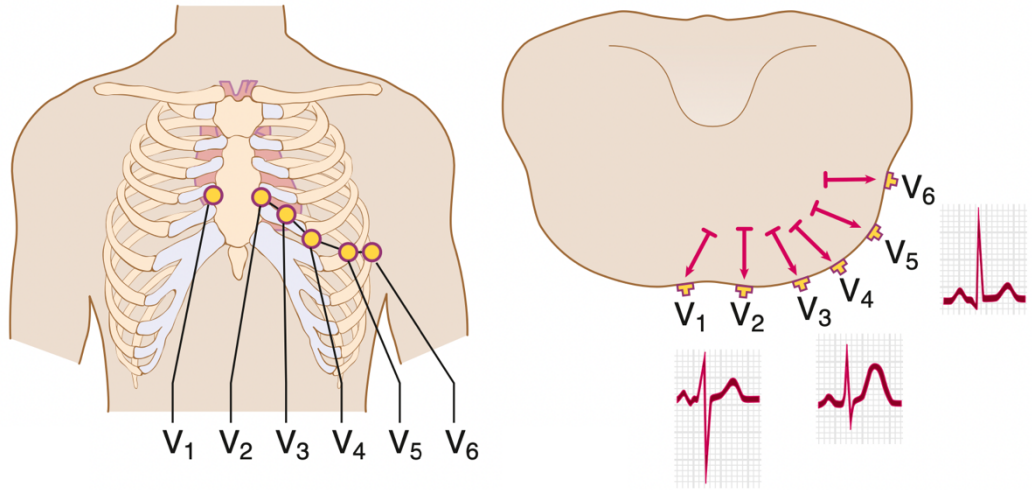


Şekil 3 Normal elektrokardiyogram[53]

Standart bir EKG genellikle on saniyelik bir zaman dilimi boyunca kaydedilir. Ancak gerektiğinde, bir ritim veya monitör parçası ihtiyaç durumuna bağlı olarak daha uzun bir süre boyunca kaydedilebilir. Çoğu zaman, farklı derivasyonlar aynı anda sayfanın üstünden altına doğru kaydedilir. Bu derivasyon grupları genellikle DI, DII ve DIII; aVR, aVL ve aVF; V₁, V₂ ve V₃ ile V₄, V₅ ve V₆ derivasyonlarını içerir. Her derivasyon grubu için 2,5 saniyelik bir kayıt süresi ayrılır. Tek bir derivasyon ise 10 saniye boyunca kaydedilir. Sonuç olarak, EKG soldan sağa tarandığında, her bir kompleksin birden fazla derivasyonda aynı anda kaydedildiği 10 saniyelik bir kalp aktivitesi gözlemlenir.



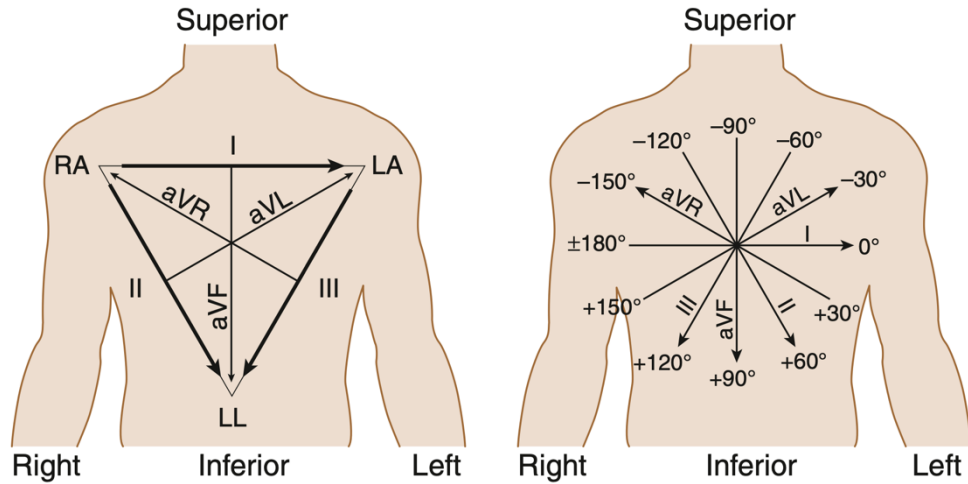
Şekil 4 Ekstremitte derivasyonları[53]



Şekil 5 Göğüs derivasyonları[53]

2.2.5 Aks

Elektriksel aktivasyon için frontal düzlem içerisinde bir aks tanımlanır. Bunun için bipolar ve unipolar ekstremite derivasyonları kullanılır. Geleneksel olarak DI'e paralel olan aks 0 derece olarak atanımlanır. -30 ila +90 derece arasındaki frontal düzlem aksı normal kabul edilir; diğer akslar ise anormaldir (Şekil 5). +90 derecenin üzerinde olan hafif sağ aks sapması, çocuklarda ve ergenlerde normal bir varyant olarak kabul edilir. Ekstremitte derivasyonlarının incelenmesi aksın hangi yönde olduğunu tanımlar. Eğer QRS kompleksi herhangi bir ekstremite derivasyonunda pozitifse, aks o ekstremite derivasyonuna doğru yönlenecektir. Örneğin, QRS kompleksleri hem DI hem de DII'de temel olarak pozitifse, aks normal aralıktadır.



Şekil 6 Elektriksel aktivasyon aksı[53]

2.2.6 Normal EKG aralıkları

EKG dalgalarının ve aralıklarının her biri normal değerlere sahiptir. Bu değerler, sağlıklı olduğu düşünülen insanların EKG kayıtlarından elde edilmiştir.

Tablo 1 Normal EKG aralıkları[53]

Kalp hızı	dakikada 50-100 atım
P dalga süresi	<0,12 sn (120 ms)
PR aralığı	0,09-0,20 sn (90-200 ms)
QRS süresi	0,075-0,11 sn (75-110 ms)
QTc	erkekler: 0,39-0,45 sn (390-450 ms); kadınlar: 0,39-0,46 sn (390-460 ms)
QRS aksı	-30 ila +90 derece

RR aralığı (sinüs ritminde PP aralığıyla aynıdır) R dalgasından R dalgasına veya P dalgasından P dalgasına olan ölçümü gösterir. Bu aralık, kalp hızının hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. Egzersiz, ağrı, ateş, anemi gibi stres faktörleri kalp hızını artırırken; yemek yemek ve uyumak kalp hızını yavaşlatır. Dinlenim sırasındaki kalp hızı yaşlanmayla birlikte azalır. Kalp hızı, 300'ün ardışık iki QRS dalgası arasındaki büyük kare sayısına bölünmesiyle ya da 1500'ün küçük kare sayısına bölünmesiyle hesaplanabilir.

2.2.7 P dalgası

P dalgasının başlangıcından sonuna kadar olan süre, genellikle 0,12 sn'den (120 ms, üç küçük kutu) kısadır. Genişlemiş bir P dalgası, atriyum içi ya da atriyumlar arası ileti gecikmesini yansıtabilir. P dalgasının amplitüdünde, morfolojisinde ve aksında görülen anormallikler atriyal büyümenin işaretleri olabilir.

2.2.8 PR aralığı

PR aralığı, P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süreyi ifade eder ve genellikle 0,09 ila 0,2 sn (90 ila 200 ms) aralığında bulunur. 0,2 saniyeden daha uzun bir PR aralığına sahip olma durumu, geleneksel olarak birinci

derece AV blok olarak adlandırılmıştır; ancak, gecikmiş AV iletimi daha uygun bir ifade olabilir. Atriyal doku, AV düğümü, His-Purkinje sistemi aracılığıyla olan iletim, PR aralığına katkı sağlar. PR aralığı uzadığında, genellikle AV düğümü kaynaklı olabilir de, gecikme diğer bölgelerde de meydana gelebilir. Kısa bir PR aralığı, ventriküler pre-eksitasyon (Wolff-Parkinson-White sendromu), kavşak ritmi veya hızlanmış AV düğüm iletimi durumlarını yansıtabilir[53].

2.2.9 QRS kompleksi

QRS kompleksi, ventriküler kasların elektriksel aktivasyonunu yansıtarak koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, metabolik anormallikler ve diğer durumlarla ilişkilendirilen önemli bilgileri yansıtır. Büyük harfler (Q, R, S), yüksek amplitütlü sapmaları (≥ 5 mm veya 0,5 mV) ifade ederken, küçük harfler (q, r, s), düşük amplitütlü sapmaları (< 5 mm veya 0,5 mV) temsil eder. Q, q, S ve s dalgaları izoelektrik çizgiden negatif sapmaları; R ve r dalgaları ise pozitif sapmaları gösterir. Q ve q dalgaları başlangıçtaki negatif sapmaları ifade ederken; S ve s dalgaları pozitif bir sapmadan (R veya r dalgası) sonra gelen negatif sapmalardır. QS kompleksi tamamen negatif bir sapmayı ifade eder. Q dalgaları önceki bir infarktı yansıtabilir. Bir R' veya r' dalgası, bir S (veya s) dalgasından sonra gelen ikinci pozitif sapmayı ifade eder.

QRS kompleksinin süresi, ventriküler depolarizasyonun gerektirdiği zamanı yansıtır. Ventriküler aktivasyon genellikle en az 0,075 saniye (75 ms, yaklaşık iki küçük kutu) sürer. QRS süresinin üst sınırı hakkında bazı tartışmalar mevcuttur; yakın tarihli bir uzlaşıya göre 0,11 saniye (110 ms, yaklaşık üç küçük kutu) olarak belirlenmiştir. QRS süresi uzamışsa, intraventriküler ve/veya interventriküler iletim gecikmesi mevcuttur. İnterventriküler iletim gecikmesinin belirli paternleri dal bloğu olarak adlandırılmaktadır[53].

2.2.10 QT aralığı

QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süre olarak tanımlanır. Bu aralığın genellikle ventriküler repolarizasyonu yansıttığı kabul edilse de aynı zamanda ventriküler depolarizasyon için gerekli olan zamanı (yani QRS süresi) da içermektedir. QT aralığı, genellikle II, V₅ ve V₆ derivasyonlarından ölçülür ve bu üç derivasyondan elde edilen en uzun aralık üç ila beş döngü boyunca hesaplanır ve ortalaması alınır. Eğer QT aralığı bu derivasyonlarda doğru bir şekilde ölçülemiyorsa, diğer derivasyonlar da kullanılabilir. QT aralığının, farklı kalp hızlarında karşılaştırılabilmesi için düzeltilmesi gerekmektedir. Düzeltilmiş QT aralığının (QTc) hesaplanabilmesi için en sık Bazett formülü kullanılır:

- $QTc = QT / \sqrt{RR}$

Bazett formülü, normal kalp hızı düzeylerinde daha doğru sonuçlar verir. Düzensiz ritimler (atriyal fibrilasyon gibi) QTc'nin hesaplanmasını zorlaştırabilir. Bu bağlamda, bazı araştırmacılar ortalama üç QT aralığı ölçümünü yapmayı ve ardından on döngü boyunca ortalama RR aralığını kullanmayı önermektedir.

QT (ve dolayısıyla QTc) aralığının ölçümünü zorlaştıran bir diğer faktör ise U dalgasının varlığıdır. T dalgasının nerede sona erdiği ve U dalgasının nerede başladığı belirsiz olabilir. Genel olarak, U dalgası QT aralığının bir parçası olarak değerlendirilmez; bunun yerine T dalgasının (P dalgasından önce) izoelektrik hatta inişi gerçek QT aralığını belirlemek için kullanılır.

Repolarizasyon ve dolayısıyla QT aralığı ilaç etkilerine, anormal elektrolit düzeylerine, koroner iskemiye ve serebrovasküler olaylara duyarlıdır. Genişlemiş QRS kompleksine sahip hastalar genellikle uzamış QT ve QTc aralıklarına sahiptir. Bu tür hastalarda JT aralığı (J noktasından T dalgasının sonuna) repolarizasyonun daha doğru bir göstergesi olabilir; ancak, bu alanda henüz standardizasyon yapılmamıştır. Konjenital ya da edinilmiş şekilde uzamış QTc aralığına sahip hastalar, torsades de

pointes ventriküler taşikardi riski altında olabilirler. Çok kısa bir QTc aralığı (<320 ila 340 ms) alışılmadık bir durumdur ve bu durumu taşıyan hastalar da malign ventriküler aritmilere karşı risk altında olabilirler.

2.2.11 JT aralığı

Dal blokları ve ventriküler pacemaker cihazının bulunması gibi QRS genişlemesine neden olan durumlarda, QT uzamasının tespit edilmesi zorlayıcı olmaktadır[54]. Böyle durumlarda repolarizasyon intervalleri olan QT, JT ve JTp değerlerinden hangisinin kullanılması gerektiği ciddi tartışma konusu olmuştur[55], [56]. Zareba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, uzamış QRS süresinin olduğu durumlarda, ventriküler repolarizasyonun daha kesin ölçümü için JTc aralığının kullanımı önerilmiştir[57].

2.2.12 QT dispersiyonu

EKG'deki en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki fark QT dispersiyonu (QTD) olarak tanımlanır. QTD kolay elde edilebilen, non-invazif ve ölçümü ucuz olan bir parametredir. Surawicz'in yazdığı bir derlemeye göre QTD'nin 65 ms'nin üzerinde olduğu durumlar, ciddi ve yaşamı tehdit eden taşiaritmilerle ilişkilidir[58].

2.2.13 Tp-Te aralığı ve Tp-Te/QT oranı

Tp-Te aralığı ve Tp-Te/QT oranı ventriküler transmural repolarizasyon dispersiyonunu yansıtır ve kalp hastalığı olanlarda mortalite için iyi bir prediktif değere sahiptir[59]. Çevik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre Tp-Te'nin vücut ağırlığı ve kalp hızından etkilenmesi gibi bazı limitasyonları mevcuttur. Diğer yandan, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranı kalp hızı ve vücut ağırlığından etkilenmez. Bu

yüzden, $Tp-Te/QT$ ve $Tp-Te/QTc$ oranı ventriküler repolarizasyonun özgün belirteçleridir[60]. Kup ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre V6 derivasyonunda $Tp-Te$ aralığı ve $Tp-Te/QT$ oranının ventriküler taşikardinin öngörülmesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir[61]. Özbek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de $Tp-Te/QT$ oranının ventriküler aritmi ilişkili mortaliteyle bağlantılı olduğu öne sürülmüştür[62].

2.2.14 Kalp hızı değişkenliği

Kalbin sinirsel kontrolünün bir yansıması olarak kabul edilen “kalp hızı değişikliği”, zaman içinde kalp atış hızındaki ritmik değişiklikleri ifade eder[63]. Başka bir deyişle, ortalama kalp hızındaki dalgalanmalardır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Fiziksel aktivite, duygusal stres, cinsiyet, solunum ve metabolizma gibi etkenler otonom sinir sistemi aracılığıyla kalp hızında değişikliklere yol açar. Kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sisteminin denge durumu hakkında bilgi veren bir ölçüttür ve kardiyorespiratuvar sistemin fonksiyonunun bir göstergesidir[64], [65]. Kalp hızı değişkenliği, otonom sinir sistemi tonüsündeki değişikliklerin değerlendirilmesinde çok umut verici bir parametredir[63], [65].

Kalp hızı değişkenliğinin analizi, zaman alanı ve frekans alanı ölçümleri olarak adlandırılan iki yöntemle yapılır[66]–[68]. Zaman ve frekans bağımlı parametrelerin değerlendirilmesiyle sempatik ve parasempatik tonüs hakkında bilgi edinilir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması kötü prognozu yansıtmaktadır[66]. Zaman alanı parametrelerinden SDNN, SDANN ve SDNN indekslerinin azalması artmış sempatik tonüs ve azalmış parasempatik tonüsün bir göstergesidir. Şaylan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın bulgularına göre adenoid ve tonsil hipertrofisi nedeniyle üst hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda SDNN, SDANN ve RMSSD değerlerinde preoperatif ve postoperatif dönemde sağlıklı çocuklara göre ciddi oranda düşüklük gözlemlenmiştir. Ciddi kronik üst hava yolu tıkanıklığının, artmış sempatik tonüsle ilişkili olduğu öne sürülmüştür[69]. pNN50 ve RMSSD indekslerindeki düşüş ise

parasempatik etkideki azalmaya işaret eder. Bu bulguların mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir[70]. Nolan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de düşük SDNN değerlerinin, bilhassa renal yetmezlik ya da hiponatremi ile ilişkili olarak kalp yetmezliği hastalarında artmış mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle SDNN değerinin 100 ms'nin üzerinde olması daha düşük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur[71].

Frekans alanı parametrelerinin incelendiği yöntem ise kalp hızı sinyallerini, frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Beş dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik uzun dönem kayıtların beşer dakikalık bölümlerinden incelenebilir. Kalp hızı sinyallerine ait frekanslar spektral dansitelerine göre beş banda ayrılır[72]. Beş dakika gibi kısa süreli kayıtlardan çok düşük frekans (VLF), düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) bantları hesaplanırken 24 saat gibi uzun süreli kayıtlardan ultra düşük frekans (ULF) ve VLF bantları hesaplanabilir. VLF parasempatik aktiviteyi yansıtır[73], [74]. Bununla beraber VLF'nin azalması istenmeyen sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. LF/HF oranının ise sıklıkla "sempatovagal denge" ya da "rölatif sempatik aktivite"yi karakterize ettiği iddia edilir[75]. Çünkü LF bandı otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik kollarının modülasyonunu yansıtır; HF bandı da parasempatik aktiviteyi yansıtır[76]. LF/HF oranının yüksek olması sempatik etkinliğin baskın olduğunu gösterir.

2.3 Holter Monitörizasyonu

Holter izlemi, 24 veya 48 saat süresince tüm EKG verilerinin sürekli bir şekilde kaydedilmesini içerir. Bu teknoloji, hastanın göğsüne yerleştirilen elektrotlardan elde edilen EKG verilerinin genellikle iki veya üç kanalı kaydeden, hafif ve pil ile çalışan küçük bir kaydedici kullanır[77]. Holter cihazlarında hasta tarafından etkinleştirilen

olay işaretleyicileri ve kodlanmış zaman veya zaman işaretçileri bulunur. Kaydedilen veriler bir bilgisayar yardımıyla analiz edilir[78].

2.3.1 Holter monitörizasyonu ile elde edilen parametreler

Holter monitörü, yapışkan elektrotlardan en az 24 veya 48 saat boyunca sürekli ritim kaydı sağlar. Günlük olarak meydana gelen semptomları değerlendirmek için faydalıdır. Aynı zamanda EKG üzerinde tespit edilen anormalliklerin sıklığını ve şiddetini belirlemek için kullanılır. Bu anormallikler ventriküler erken vurular, sinüs düğümü disfonksiyonu veya ikinci derece AV bloğu gibi durumlar olabilir.

Holter monitörü raporunda aşağıdaki veriler yer almaktadır[78]:

- Ortalama kalp hızı
- Maksimum ve minimum kalp hızları
- Supraventriküler ve ventriküler erken vuruların sayısı
- Taşiaritmi epizotları ve aritminin etiyolojisi (örneğin, supraventriküler veya ventriküler)
- En uzun R-R aralığı ve üç saniyeden büyük duraklamaların varlığı ile bu duraklamaların etiyolojisi (örneğin, sinüs duraklamaları ve AV blok)
- ST segmenti değişiklikleri
- Hasta tarafından bildirilen semptomlar ve ilişkili EKG bulguları
- Temsilci örnekler olarak EKG izlemeleri (örneğin, saatlik örnekler)

2.4 Çocuklarda Görülen Disritmiler

Tablo 2 Çocuklarda normal EKG aralıkları[79]

Yaş	Kalp hızı (dakikada)	PR aralığı (s)	QRS süresi (s)
1. hafta	90-160	0,08-0,15	0,03-0,08
1-3 hafta	100-180	0,08-0,15	0,03-0,08
1-2 ay	120-180	0,08-0,15	0,03-0,08
3-5 ay	105-185	0,08-0,15	0,03-0,08
6-11 ay	110-170	0,07-0,16	0,03-0,08
1-2 yaş	90-165	0,08-0,16	0,03-0,08
3-4 yaş	70-140	0,09-0,17	0,04-0,08
5-7 yaş	65-140	0,09-0,17	0,04-0,08
8-11 yaş	60-130	0,09-0,17	0,04-0,08
12-15 yaş	65-130	0,09-0,18	0,04-0,08
≥16 yaş	50-120	0,12-0,20	0,05-0,10

2.4.1 Taşidisritmi

Taşikardi, hastanın yaşına göre normal üst sınırın üzerinde bir kalp atım hızı olarak tanımlanır. Yetişkinlerde kalp atım hızı dakikada 100 atımın üzerindedir. Taşikardiler genel olarak, atriyoventriküler (AV) düğümün üstünde (yani supraventriküler), AV düğümünden kaynaklanan (AV nod reentrant taşikardiler) ve ventrikülden kaynaklanan taşikardiler olarak geniş bir şekilde sınıflandırılabilir. Taşikardilerin çoğunluğu supraventriküler (SVT) kaynaklıdır. Ventrikül kaynaklı taşikardiler genellikle hemodinamik bozukluklarla ilişkilidir[80]. Taşikardi görüldüğünde, EKG basamak basamak değerlendirilir. Düzenli mi yoksa düzensiz mi? QRS kompleksi dar mı yoksa geniş mi? Her bir P dalgası tek bir QRS kompleksi ile sonuçlanıyor mu? Bu sorular cevaplandıktan sonra, tedavi seçenekleri hastanın nabzının olup olmadığına ve EKG ritmine göre değerlendirilir[81].

2.4.2 Sinüs taşikardisi

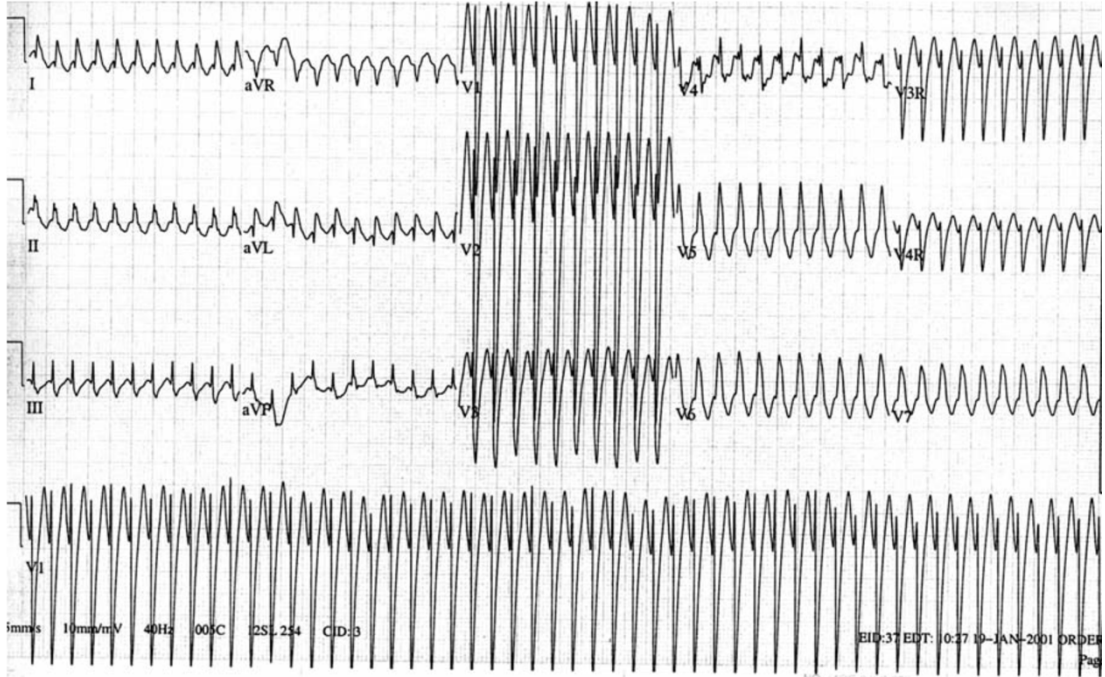
Sinüs taşikardisi, dar bir QRS aksı ve her QRS kompleksinden önce gelen bir P dalgası ile diğer taşikardilerden ayırt edilebilir. Hız genellikle çocuklarda dakikada 140, bebeklerde ise dakikada 160'tan yüksektir. Sinüs taşikardisi genellikle zararsızdır. Nabız hızının, 2 aydan büyük çocuklarda sıcaklıkla doğru orantılı şekilde lineer olarak arttığı gösterilmiştir. Vücut sıcaklığında her 1°C'lik artış için nabız hızı ortalama olarak dakikada 9,6 artar[82]. Sinüs taşikardisi aynı zamanda hipoksi, anemi, hipovolemi, şok, miyokart iskemisi, pulmoner ödem, hipertiroidizm, ilaçlar (katekolaminler), hipokalsemi ve yasadışı ilaç kullanımı gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. En yaygın olarak dehidratasyon ve hipovoleminin bir sonucu olarak ortaya çıkar[80], [83]. Çocuklarda kalp debisini artırmak için atım hacminden ziyade kalp hızında artış görülür. Bu nedenle hipotansiyon dehidratasyonun geç bir bulgusuyken kalp hızı artışı daha erken gerçekleşir. Yalnızca kalp hızını düzeltmeye odaklanmak hastaya zarar verebilir. Çünkü taşikardi aslında yeterli kalp debisini sürdürebilmek için verilen kompanzatuvar bir yanıttır. Bu nedenle, sinüs taşikardisinin asıl tedavisi, taşikardiyi tedavi etmekten çok altta yatan nedenin çözümünün hedeflenmesidir.

2.4.3 Ventriküler taşikardi

Çocuklarda nadir görülse de ventriküler taşikardi hızla tanımlanması ve hızlı bir şekilde tedavi edilmesi gereken önemli bir ritimdir. Nonperfüze ventriküler ritimler, çocuklardaki kardiyak arrest vakalarının %19'una kadarında görülebilir, bu istatistik ani bebek ölüm sendromu vakalarını içermemektedir[84]. Ventriküler taşikardisi olan bazı hastalarda kalp kasılırken ve nabızlar hissedilebilirken; bu kasılmalar hemodinamik olarak verimsizdir ve nihayetinde bayılmaya ve tedavi edilmezse ölüme yol açabilir. Ayrıca, ventriküler taşikardi ventriküler fibrilasyona, yani nonperfüze terminal bir ritme dönüşebilir.

Elektrolit dengesizlikleri (hiperkalemi, hipokalemi ve hipokalsemi), metabolik anormallikler, konjenital kalp hastalıkları, miyokardit veya ilaç toksisitesi gibi faktörler sonucunda ventriküler taşikardi oluşabilir. Diğer nedenler arasında kardiyomiyopatiler, kalp tümörleri, edinsel kalp hastalıkları, uzamış QT sendromu ve idiyopatik nedenler yer alır.

Ventriküler taşikardide QRS kompleksleri geniş bir yapıya sahiptir. QRS süresi uzamış olarak görünür ve genellikle 0,06 ila 0,14 saniye arasında değişir. Kompleksler birbirine benzer bir paternde ve eksik ya da retrograt P dalgalarıyla birlikte monomorfik bir yapıya sahiptir. Alternatif olarak, QRS kompleksleri polimorfik ya da torsades de pointeste görüldüğü gibi rastgele değişebilirler. Ventriküler taşikardinin varlığını daha da destekleyen EKG bulguları, atriyal hızı aşan ventriküler hızla birlikte atriyoventriküler disosiyasyonun varlığını içerebilir (Şekil 7).



Şekil 7 Hızlı ventriküler taşikardi[79]

Ventriküler taşikardisi olan bir hastada tedavinin aciliyeti hastanın klinik durumuna bağlıdır. Öncelikle hava yolu, solunum ve dolaşım (ABC) korunmalı ve

hastanın nabzının olup olmadığı ve hemodinamik olarak stabil olup olmadığı belirlenmelidir.

Stabil olmayan bir hastadaki nabızlı ventriküler taşikardi 0,5 ila 1 J/kg arasında hemen senkronize bir kardiyoversiyon gerektirir. Bilinçli hastalarda hafif sedasyon uygulanması önemlidir (örneğin, midazolam, 0,1 mg/kg). Farmakolojik müdahaleler arasında amiodaron (20-60 dakika içerisinde 5 mg/kg intravenöz; maksimum tek doz: 150 mg; maksimum günlük doz: 15 mg/kg/gün), prokainamid (30-60 dakika içerisinde 15 mg intravenöz) veya lidokain (1 mg/kg intravenöz bolus, maksimum 3 mg/kg olacak şekilde her 5-10 dakikada bir tekrarlanır) yer alır[85]. Prokainamid kullanılırken ritim düzelirse, QRS kompleksi bazale göre $\geq 50\%$ genişlerse ya da hipotansiyon ortaya çıkarsa infüzyon durdurulur. Nabızsız ventriküler taşikardiye ventriküler fibrilasyon gibi tedavi edilmelidir.

Kardiyoversiyon sonrasında, normal sinüs ritmine dönüş genellikle geçicidir. Sinüs ritmini devam ettirmek için lidokain (20-50 mcg/kg/dakika), amiodaron (7-15 mg/kg/gün) veya prokainamid (20-80 mcg/kg/dakika [maksimum 2 g/24 saat dozunda]) sürekli infüzyon şeklinde verilmelidir[86]. Polimorfik ventriküler taşikardide geçici atriyal ya da ventriküler pacing gerekebilir. Özetle, tedavi hedefi bebeklerde dakikada 150'den az; daha büyük çocuklarsa dakikada 130'dan az olacak şekilde kalp hızını korumaktır.

2.4.4 Erken ventriküler kontraksiyon

Erken ventriküler kasılma (PVC), öncesinde P dalgası görülmeyen ve belirgin bir yapıya sahip olan prematür, geniş bir QRS kompleksi olarak tanımlanır. PVC'ler ardışık iki tane (couplet), her iki atımdan birinin PVC olduğu (bigemine) ya da üç atımdan birinin PVC olduğu (trigemine) paternde gerçekleşebilirler. Üç veya daha fazla ardışık PVC'nin meydana gelmesi ventriküler taşikardi olarak kabul edilir.

PVC'leri olan çoğu çocuk genelde sağlıklı olsa da PVC'ler aynı zamanda konjenital kalp hastalığı, mitral kapak prolapsusu, uzamış QT sendromu ve kardiyomiyopatiler (dilate ve hipertrofik) ile ilişkilendirilebilir. Malign kökenliler arasında elektrolit dengesizlikleri, ilaç toksisiteleri (örneğin genel anestezi, digoksin, katekolaminler, amfetaminler, sempatomimetikler ve fenotiazinler), kalp hasarı, kalp tümörleri, miyokardit (Lyme hastalığı ve viral enfeksiyonlar), hipoksi ve intraventriküler kateterler bulunur[79].

PVC'leri olan hastaların çoğu asemptomatiktir; ancak, tanınmadığında ve tedavi edilmediğinde altta yatan ciddi bir nedeni olan hastalarda ventriküler taşikardi oluşma riski vardır. Bu hastalar incelendiklerinde, genel durumu normal olan çocukların %50 ila 75'inde Holter monitörizasyonu sırasında PVC'ler görülebilir[87]. Kalpte altta yatan bir patolojinin olup olmadığını belirlemek önemlidir. Bu da öykü ve fizik muayene, 12 derivasyonlu EKG ve akciğer grafisi ile yapılabilir. Bu testlerin bulguları normalse daha fazla inceleme gerekli değildir.

Prematür ventriküler kasılmalar, altta yatan bir kalp hastalığı ile ilişkilendirilmişse; ailede senkop öyküsü veya ani ölüm öyküsü varsa; fiziksel aktiviteyle başlıyor veya artıyorsa; çoklu morfoloji sergiliyorsa; semptomatikse ya da sık ataklar şeklinde paroksizmal ventriküler taşikardi oluyorsa malign olarak değerlendirilir. PVC ile başvuran çocuklarda, kardiyopulmoner sistemin tehlikeye girebileceği durumlarda ayrıntılı değerlendirme ve tedavi gerekmektedir. Bu durumlara iki veya daha fazla ardışık PVC'nin bulunması, multifokal olması, 'R-on-T' fenomeninin olması veya altta yatan bir kalp hastalığının olması örnek olarak verilebilir. 'R-on-T' fenomeni, PVC'nin T dalgası üzerine denk gelmesi durumunu ifade eder ve anormal ritimleri uyarmak için hassas bir dönem olarak kabul edilir. Bu durum hipoksi veya hipokalemi ile görülebilir ve yaşamı tehdit eden ritim bozukluklarına yol açabilir[88]. Elektrolit anormalliği, hipoksi veya ciddi asidoz gibi altta yatan bir nedeni olan hastalar için tedavi primer nedenin yönetimini içerir. Tedavi büyük ölçüde IV lidokain (1 mg/kg) ve ardından lidokain infüzyonu (20-50

mcg/kg/dk) kullanımını içerir. Amiodaron, prokainamid ve beta blokerler, lidokaine dirençli durumlar için saklanır[89].

İzole PVC'ler ve normal kalp yapısı ve fonksiyonu ile başvuran asemptomatik hastalarda tedavi gerekli değildir. Couplet, multiform PVC ya da sık PVC atakları olan hastaları ileri tetkik ve tedavi için pediatrik kardiyoloji kliniğine yönlendirmek gerekir. PVC'leri olan herhangi bir hastaya kafein, teofilin ve psödoefedrin gibi uyarıcı maddelerden kaçınmalarını önermek önemlidir.

2.4.5 Ventriküler fibrilasyon

Ventriküler fibrilasyon, çocuk popülasyonunda nadir olarak görülen; ancak, yaşamı tehdit eden bir ritimdir. Belirgin özelliği kan dolaşımını bozan düzensiz ve kaotik ventriküler kasılmaları içermesidir. EKG'de hızlı ve düzensiz bir hızda, değişken boyutlarda ve yapıda tuhaf QRS kompleksleri ile karakterizedir. Ventriküler fibrilasyonun nedenleri arasında konjenital kalp hastalığı onarımından sonraki cerrahi komplikasyonlar, ciddi hipoksemi, hiperkalemi, ilaçlar (digoksin, kinidin, katekolaminler ve anestezi), miyokardit ve miyokart enfarktüsü sayılabilir.

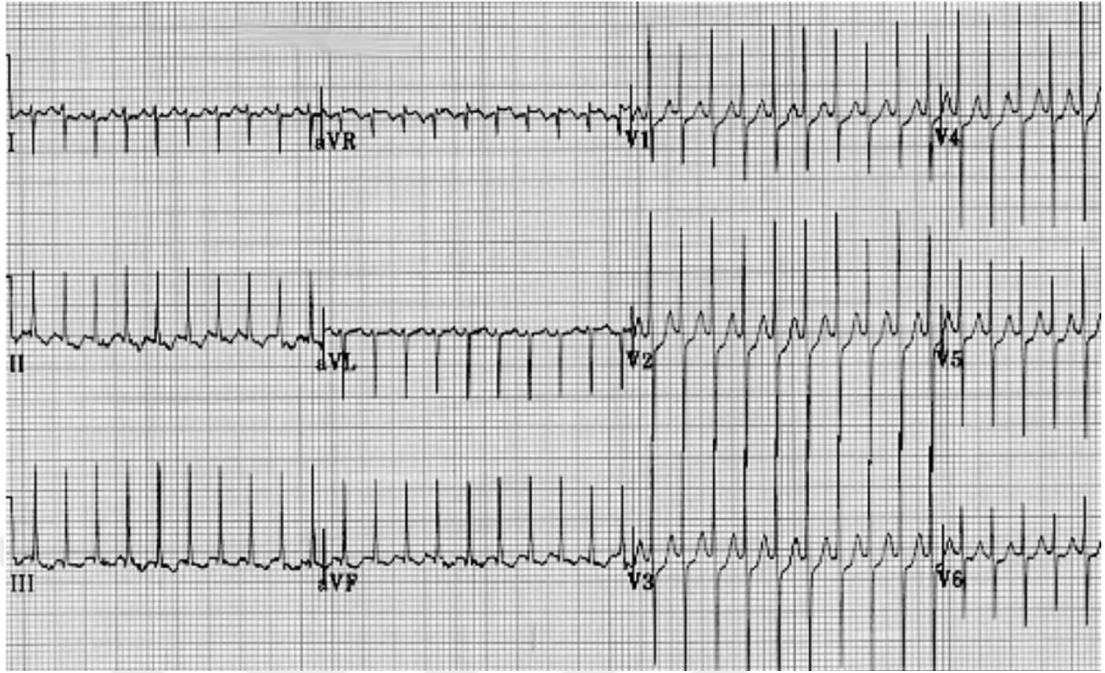
Ventriküler fibrilasyon 1 yaşın altındaki bebeklerde kardiyak arrestin nadir bir nedenidir; ancak, yaşla birlikte artar. Yetişkinlerde otomatik eksternal defibrilatörlerin (AED) artan ve etkin kullanımı ile birlikte, çocuklarda kardiyak arrestin hastane öncesi tedavisinde AED'lerin kullanımı konusunda tartışmalar ortaya çıkmıştır. Şu anda, AED'ler 8 yaşın üstündeki hastalar için onaylanmıştır[84]. Ancak Amerikan Kalp Derneği'ne göre AED'ler dolaşım belirtileri olmayan 1 ila 8 yaş arasındaki çocuklarda, mümkünse pediatrik dozla, kullanılabilir. Dolaşım belirtisi olmayan bir çocuğa müdahale eden yalnız bir kurtarıcının olduğu durumda, AED'yi bağlamadan veya acil tıbbi hizmetleri harekete geçirmeden önce 1 dakika boyunca kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) yapılması önerilir. Ventriküler fibrilasyon veya nabızsız ventriküler taşikardide defibrilasyon önerilir[84].

Ventriküler fibrilasyon dolaşım sağlamayan bir ritim olduğundan dolayı CPR derhal başlatılmalıdır. Özellikle belirtmek gerekirse, nabızsız ventriküler taşikardiyle aynı şekilde tedavi edilir. Defibrilasyon 2 J/kg'den başlatılır, 2 ila 4 J/kg'ye yükseltilir ve ardından 4 J/kg'lik üçüncü bir şok ile takip edilir. Eğer defibrilasyon başarılı olmazsa, adrenalin (0,01 mg/kg, 1:10,000'lik çözelti) verilmeli ve gerektiğe her 3 ila 5 dakikada bir tekrarlanmalıdır.

Nabızsız ventriküler taşikardi defibrilasyona dirençliyse, amiodaron (5 mg/kg, IV bolus) veya lidokain (1 mg/kg, IV bolus ve maksimum 3 mg/kg'ye kadar tekrar dozu) gibi antiaritmik ilaçlar önerilir. Amiodaronun pediatrik dozajı net olarak belirlenmemiş olsa da önerilen 5 mg/kg IV yükleme dozu 20-60 dakika içinde verilebilir. Eğer hız kontrolü sağlanmazsa, amiodaron IV 5 mg/kg'lik artışlarla en fazla 15 mg/kg/gün'e kadar tekrarlanabilir[90]. Polimorfik ventriküler taşikardi (torsades des pointes) için temel tedavi magnezyumdur (20-50 mg/kg, IV).

2.4.6 Supraventriküler taşikardi

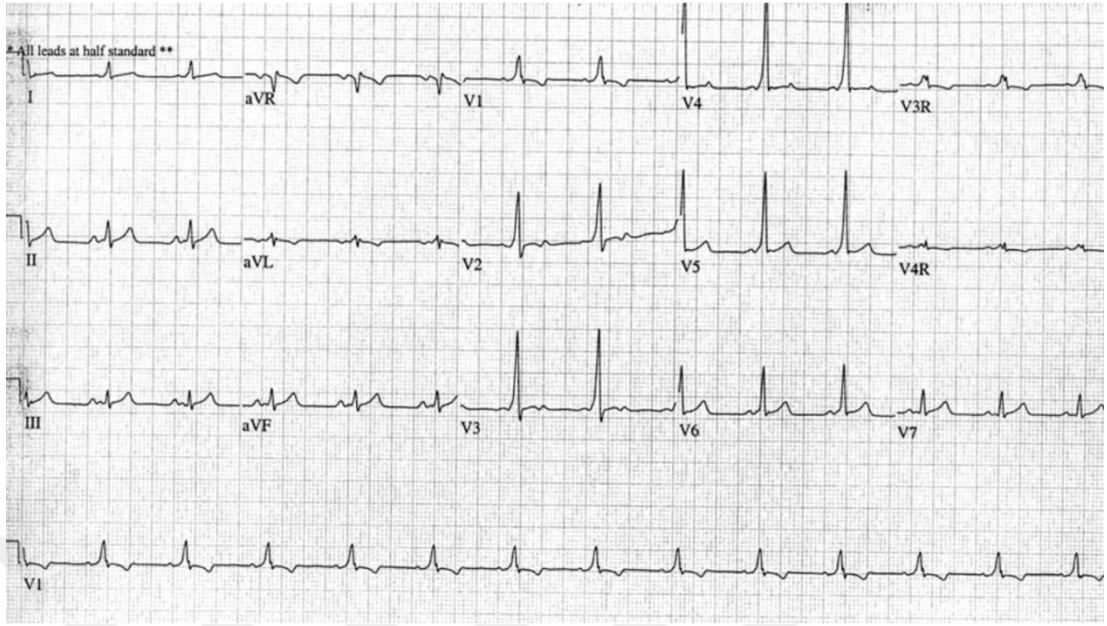
SVT, infantlarda ve çocuklardaki en yaygın semptomatik ritim bozukluğudur. SVT'si olan yeni doğanlarda ve infantlarda kalp atış hızı dakikada 220 atımdan fazladır. Daha büyük çocuklarda ise kalp atış hızı dakikada 180 atımdan fazla olması olarak tanımlanır[91]. EKG ayırt edilemeyen ya da retrograt P dalgalarıyla birlikte ve anormal aksa sahip dar kompleksli bir taşikardiyle karakterizedir (şekil 8).



Şekil 8 Supraventriküler taşikardi[79]

QRS süresi normaldir; ancak, aberan akımlar nedeniyle zaman zaman artabilir. Ayrıca kalp atış hızında az veya hiç değişiklik olmamasıyla karakterizedir.

Üç tür SVT vardır. En yaygın olanı AV reentry taşikardi fenomenidir. SA düğümünden AV düğüme, His demetine ve Purkinje liflerine olan normal iletimin yanı sıra, AV düğümlerle birlikte "bypass" yolağı olarak adlandırılan ek bir yol vardır. Bu yolağı, Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromunda görülen Kent demeti gibi anatomik olarak ayrı bir bypass yoludur. Bu yardımcı yolağıdaki iletim, normal iletim yoluyla karşılaştırıldığında daha hızlı gerçekleşir ve SA düğümünden bağımsız olarak döngüsel bir reentry paterni oluşturur. WPW sendromunun tipik EKG bulguları kısa bir PR aralığı, geniş QRS ve QRS kompleksinin yükselen dalga kesitinde pozitif bir eğrilik (delta dalgası) ile karakterizedir (Şekil 9). Bu karakteristik bulgu sadece ritim sinüs ritmine dönüştürüldüğünde görülür[92].



Şekil 9 Wolff-Parkinson-White sendromu[79]

SVT'nin ikinci tipi AV nodal ya da junctional taşikardidir. Çift AV düğüm yolağından kaynaklı, eş zamanlı olarak depolarize olan döngüsel bir reentry paterniyle karakterizedir. Üçüncü tip SVT ise ektopik atriyal taşikardidir. Nadir görülür ve atriyumdaki tek bir ektopik odağın hızlı bir şekilde ateşlenmesi nedeniyle oluşur. Ektopik atriyal taşikardinin belirgin özelliği farklı P dalgası morfolojilerinin varlığıdır. Her P dalgası ventriküle iletilir ve ektopik atriyal odak SA düğümünden daha hızlı olduğu için kalp hızının belirleyicisi olur[87].

Dört ayın altındaki infantlarda, SVT'si olan erkeklerin kızlara oranı 3:2'dir[93]. Bu grubun yarısında neden idiyopatikdir. %24'ü ateş ve ilaç maruziyeti gibi durumlarla ilişkilidir; %23'ü konjenital kalp hastalıklarına (en sık Ebstein anomalisi, tek ventrikül, L-transpozisyonu) bağlıdır ve %10 ila 20'si WPW sendromunun sonucudur[87]. Daha büyük çocuklar arasında nedenler muhtemelen WPW, gizli bypass yolları veya konjenital kalp hastalıklarıdır. AV reentry türü taşikardi 12 yaşın altındaki çocuklarda daha yaygındır; AV nodal taşikardi ise ergenlik döneminde daha belirgin hale gelir[94]. Diğer nedenler arasında katekolamin salınımına yanıt olarak görülen hiperdinamik kardiyak aktivite, ilaç kullanımı ve postoperatif kalp onarımları yer alır.

SVT'nin toksik nedenleri uyarıcılar, beta agonistler, antikolinerjikler, salisilatlar, teofilin, trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazinleri içerir. Toksik olmayan nedenler arasında anksiyete, anemi, sedatif ve etanol yoksunluğu, dehidrasyon, asidoz, egzersiz, ateş, hipoglisemi, hipoksemi ve ağrı bulunur[91].

Tanı genellikle triyaj görevlisinin 'sayılamayacak kadar hızlı' bir kalp hızının olduğunu rapor etmesiyle acil serviste başlar. SVT ile gelen yeni doğanlar ve infantlarda kalp atış hızı genellikle dakikada 220 ila 280 atım arasındadır[91]. Çoğu hastada taşikardiye yol açabilecek ateş, dehidrasyon, sıvı veya kan kaybı, anksiyete veya ağrı gibi altta yatan bir neden yoktur. İnfantlar genellikle 'huysuzluk', letarji, kötü beslenme, solukluk, beslenirken terleme veya sadece 'normal olmayan davranış' gibi belirsiz şikayetlerle başvururlar. Konjestif kalp yetmezliği varsa bakıcılar solukluk, öksürük ve solunum sıkıntısı tanımlayabilir. Birçok infant, SVT'yi 24 saat boyunca iyi tolere edebilirken; 48 saat içinde %50'si kalp yetmezliği geliştirir ve hızla kötüleşebilir[91]. Buna karşılık, daha büyük çocuklarda konjestif kalp yetmezliği nadir görülür. Genellikle çarpıntı, göğüs ağrısı, baş dönmesi veya nefes darlığı tanımlayabilirler. Tıbbi öyküde egzersiz, öğünler ve stresle ilişki, renk değişiklikleri, nörolojik değişiklikler ve senkop önemlidir.

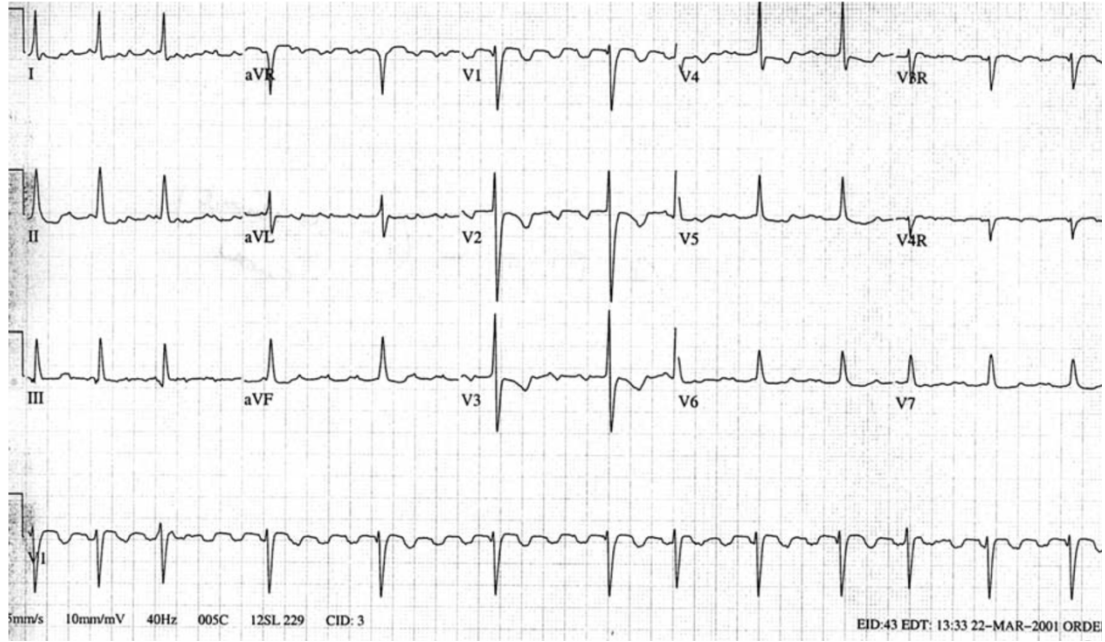
2.4.7 Atrial flutter

Atrial flutter, pediatrik popülasyonda nadir görülen bir ritim bozukluğudur. Atrial hızlar genellikle 240 ile 450 atım/dk arasında olur[87] ve ventriküler yanıt, AV nodal iletme bağlıdır. Pacemaker ektopik bir bölgede bulunur.

Çocuklarda atrial flutter nedenleri büyük ölçüde yapısal kalp hastalığına bağlıdır. Bunlar arasında dilate atriyum, miyokardit veya akut enfeksiyon yer alır. Özellikle doğumsal kalp hastalığı onarımlarının postoperatif komplikasyonları ile ilişkilendirilir. Atrial septal defekt (ASD) onarımları, büyük arterlerin D-transpozisyonu için uygulanan Mustard prosedürü veya tek ventrikül için uygulanan

Fontan prosedürü gibi durumlar atriyal fluttera neden olabilir. Bu işlemler atriyal septum üzerinden dikiş atılmasından dolayı iletim sisteminde bozulmaya yol açar. Nadiren Fallot tetralojisi onarımları gibi ventriküler cerrahi geçirmiş olan hastalar atriyal aritmilerle karşılaşabilirler. Atrial flutter ayrıca Duchenne kas distrofisi ve santral sinir sistemi hasarı gibi durumlarda da görülür.

EKG'deki belirgin patern genellikle en iyi II, III ve V₁ derivasyonlarında görülen 'testere dişi' flutter dalgalarıdır. Atriyal hız yaklaşık 300 atriyal atım/dk'dir[95]. AV düğüm bu kadar hızlı yanıt veremediğinden dolayı 2:1, 3:1 veya 4:1 AV blok oluşabilir. QRS kompleksi genellikle normal yapıdadır (Şekil 10).



Şekil 10 Atriyal flutter[79]

Atriyal flutter genellikle ciddi kalp patolojisi ile ilişkilidir. Kalp debisi ventriküler hız tarafından belirlenir. Atriyal flutterda ventriküler hız, etkin bir kalp debisini sürdürmek için çok hızlıdır. Atriyal aritmiler, konjenital kalp hastalığı olanlarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

Klinisyen öncelikle hastanın hemodinamik olarak istikrarlı olup olmadığını belirlemelidir. Stabil olmayan bir hastada embolizasyonu önlemek için heparin eklenerek elektriksel kardiyoversiyon gerekebilir[95], [96]. Digoksin kullanan hastalarda, durum yaşamı tehdit edici değilse elektriksel kardiyoversiyondan kaçınılması önerilir; çünkü, bu ikisinin kombinasyonu malign ventriküler aritmilere yol açabilir[97], [98]. Digoksin kullanan hastalar için alternatifler kateterle hızlı atriyal pacing veya düşük akım ayarları ile atriyal hızı yavaşlatmak olabilir[96]. Hemodinamisi stabil olan hastalara ventriküler hızı yavaşlatmak amacıyla digoksin verilir. Ayrıca günde üç veya dört doza bölünerek 1-4 mg/kg peroral propranolol eklenebilir. Kinidin eklenerek de rekürrens ihtimali azaltılır.

2.4.8 Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon çocuklarda nadir görülen bir diğer ritim bozukluğudur. Tanım olarak düzensiz ve hızlı atriyal aktivite ile karakterizedir ve atriyal hızlar genellikle 350 ile 600 atım/dk arasında değişir[89]. Ventriküler hız değişkendir ve AV bloğa bağlıdır. Atriyal fibrilasyon ritmi, "düzensizce düzensiz" olarak tarif edilir ve hızlı ve yavaş hızlar arasında değişir. EKG'deki belirgin özellik atriyal dalgalarındaki düzensizliklerdir ve atriyal boyut ve şekille değişkenlik gösterir. Bu durum en iyi V₁ derivasyonunda tanınır. QRS kompleksleri normal görünür. Atriyal fibrilasyon gelişme riski artmış olan çocuklar arasında altta yatan yapısal kalp defekti (konjenital mitral kapak hastalığı ve hipertiroidizm gibi) olanlar veya intra-atriyal bir ameliyat prosedürü geçirmiş olanlar bulunur.

Atrial fibrilasyon azalmış kalp debisi ile de ilişkilidir. Ventriküler hız belirgin şekilde arttığında atriyumlar ile ventriküller arasındaki koordinasyon bozulur ve böylece kalp debisi azalır.

Çocuk acil servise geldiğinde, klinisyen hızla hastanın hemodinamik olarak istikrarlı olup olmadığını belirlemelidir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda acil

kardiyoversiyon gerekir. Hemodinamik olarak stabil hastalardaysa ventriküler hız kontrolü için digoksin verilebilir ve etkinliğini değerlendirmek için 24 saatlik bir izlem yapılabilir. Bu süre sona erdikten sonra digoksinin etkisiz olduğu kanıtlanmışsa tedaviye propranolol, esmolol veya prokainamid gibi ikinci bir ilaç eklenebilir. Kardiyoversiyon uygulanmış olan hastalarda nüks sık görülür. Yatış sırasında, kardiyoversiyon geçirmiş hastalarda normal sinüs ritmini sürdürmek için genellikle bir ajan başlanır (örneğin amiodaron, prokainamid, kinidin veya bir beta bloker)[99].

2.4.9 Bradidisritmiler

Bradikardi, hastanın yaşına göre normal alt sınırın altında olan bir kalp hızı olarak tanımlanır (Tablo 2). Yetişkinlerde ise kalp hızının 60 atım/dk'den düşük olması olarak tanımlanır. Bradikardinin mekanizmaları arasında sinüs düğümünde pacemaker aktivitenin baskılanması ve ileti sistemi blokları bulunur. Tam kalp bloğu, pediatrik hastalarda ciddi bradikardinin yaygın bir nedenidir ve kazanılmış veya doğuştan olabilir.

Çocuklarda bradikardi, vagal uyarı, hipoksemi, asidoz veya akut intrakraniyal basınç yükselmesi gibi faktörlere bağlı olabilir. Pediatrik popülasyonda bradikardinin en yaygın nedeni hipoksemidir. Kalp hızını artırmadan önce hipoksemiye düzeltmek önemlidir.

Bradikardilerin yönetimi nedenin belirlenmesini ve uygun kardiyopulmoner resüsitasyonu içerir. Gerektiğinde yardımcı ventilasyon, oksijenasyon ve göğüs kompresyonları uygulanır. Başlangıçtaki resüsitasyon önlemlerine rağmen semptomatik bradikardi devam ederse, farmakolojik müdahale adrenalin (0,01 mg/kg IV; 1:10.000'lik çözeltiden 0,1 mL/kg) veya atropin (0,02 mg/kg, IV, minimum 0,1 mg; çocuklarda tek seferdeki en yüksek doz 0,5 mg, adölesanlarda ise 1 mg) ile başlatılır. Semptomatik bradikardili çocuklarda adrenalin ilk tercih edilen ilaçtır.

Yenidoğanlarda veya hemodinamik komplikasyonları olan ve kalp hızı 60 atım/dk'den düşük olan çocuklarda göğüs kompresyonları gereklidir[86].

2.4.10 Sinüs bradikardisi

Sinüs bradikardisi, hastanın yaşına göre normalin alt sınırından düşük bir kalp hızını içerir (Tablo 2) ve EKG'de her QRS kompleksini takip eden P dalgaları bulunur. Genellikle kalp hızı yenidoğanlarda 80 atım/dk'den düşük; daha büyük çocuklarda ise 60 atım/dk'den düşüktür[100]. Sıklıkla sporcular ve uyku sırasında görülen sinüs bradikardisi genellikle zararsız bir durumdur.

Sinüs bradikardisi altta yatan bazı nedenlerle de ilişkilendirilebilir. Bunlardan biri bradikardi, hipertansiyon ve düzensiz solunumlarla karakterize Cushing triadının bir parçası olarak aniden artan intrakraniyal basınçtır. Bradikardinin önemli bir nedeni solunum sıkıntısıdır. Bu yüzden hastanın oksijenasyonunun ve ventilasyonunun yeterliliği hızla değerlendirilmelidir. Bradikardi aynı zamanda hiperkalemi, hiperkalsemi, hipoksi, hipotermi, hipotiroidizm ve ilaçlar (örneğin dijital ve beta blokerler) ile de ilişkilendirilebilir. Sinüs bradikardisinin tedavisi, temel nedenin tedavisine yöneliktir.

Sinüs bradikardisi ile nodal (junctional) bradikardi arasında ayrım yapılmalıdır. EKG'de, junctional bradikardide P dalgası görülmez ya da QRS komplekslerinden sonra ters dönmüş P dalgaları görülür. QRS kompleksleri normal bir konfigürasyona sahiptir ve genellikle 40 ila 60 atım/dk arasında bir hızda olur. Junctional bradikardi genelde normal bir kalpte veya postoperatif durumlarda, dijital toksisitesi vakalarında veya artmış vagal tonüs ile ortaya çıkabilir. Hasta asemptomatik ise tedavi gerekmez. Ancak hastada azalmış kalp debisi belirtileri varsa atropin veya pacemaker tedavisi düşünülebilir[87].

2.4.11 İleti bozuklukları

2.4.11.1 Birinci derece atriyoventriküler blok

Birinci derece AV blok, AV düğümün iletiminde uzun süreli bir gecikme olmasıdır. Normal sinüs uyarısıyla ventriküler yanıt arasındaki iletimin bozukluğuyla karakterizedir. EKG’de PR aralığının uzamasına yol açar. Yani atriyal depolarizasyon (P dalgası) ile ventriküler depolarizasyon (QRS kompleksi) arasında anormal bir gecikme vardır. Bu sırada kalp sinüs ritmindedir ve yanıtsız P dalgası yoktur.

Birinci derece kalp bloğunun yaygın nedenleri arasında enfeksiyonlar, miyokardit (romatizmal ateş ve Lyme hastalığı gibi), kardiyomiyopatiler ve konjenital kalp hastalıkları (ASD, Ebstein anomalisi) bulunur.

2.4.11.2 İkinci derece atriyoventriküler blok

İkinci derece AV bloğunun iki temel tipi vardır: Mobitz tip I (Wenckebach) ve Mobitz tip II.

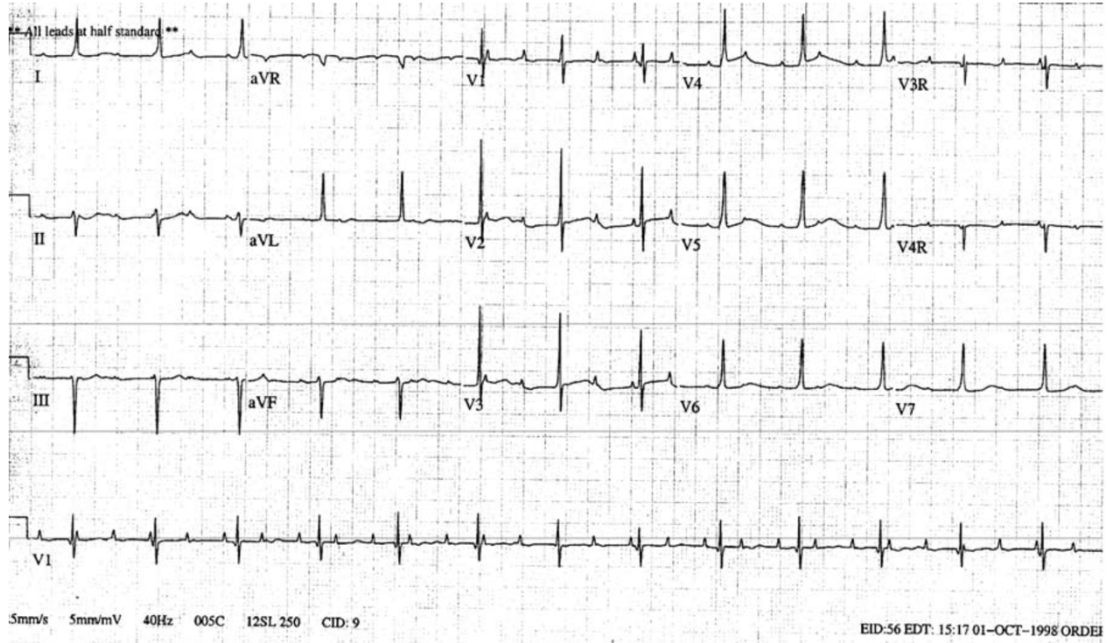
Mobitz tip I bloğunda, PR aralığı her kalpte atışında giderek uzar ve bir QRS kompleksi oluşmayana kadar devam eder. Bu genellikle üç ila altı kalp döngüsünde bir ortaya çıkar. Bu blok, AV düğümünün seviyesinde artmış bir refrakter periyot nedeniyle oluşur. Mobitz tip I bloğu sağlıklı bireylerde görülebileceği gibi miyokardit, miyokart infarktüsü, kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalığı, digoksin toksisitesi ve kardiyak onarımların postoperatif dönemi gibi durumlarla da ilişkilidir.

Mobitz tip II bloğunda, normal AV iletim ve normal PR aralığı veya tamamen ileti engellenmesi durumu vardır. Blok, His demetinin seviyesinde yer alır ve His-Purkinje sisteminde refrakter periyodun uzamasıyla karakterizedir. Bazı atriyal

uyarılar ventriküle iletilmediği için ventriküler hız iletilen atriyal uyarıların sayısına bağlıdır. Mobitz tip I bloğundan daha ciddidir ve genellikle müdahale gerektirir.

2.4.11.3 Üçüncü derece kalp bloğu

Üçüncü derece kalp bloğu ya da diğer adıyla tam kalp bloğu, atriyumdaki yarıların hiçbirinin ventriküle iletilmemesiyle karakterizedir. Atriyal pacemaker'ın uyarıları ventriküle geçmediği için ventriküler pacemaker devreye girer. EKG'de P dalgaları QRS kompleksleriyle ilişkisizdir; ancak, hem atriyal hem de ventriküler ritimler düzenlidir ve PP ile RR aralıkları korunmuştur. QRS süresi bloğun yeri hakkında bilgi verebilir. Eğer QRS dar ise blok muhtemelen His demetinin proksimalindedir; geniş bir QRS varsa bloğun demet dallarında olduğunu gösterir. Çoğu kez ventriküler ritim normalden yavaştır (Şekil 11).



Şekil 11 Tam kalp bloğu[79]

Tam kalp bloğu izole bir anormallik olabilir. Aynı zamanda konjenital ve L-transpozisyonu gibi yapısal lezyonlarla ilişkili olabilir. Edinsel kalp bloğu, özellikle

atriyumda dikiş yapıldığında, kardiyak cerrahi sonucu oluşabilir. Bu etki geçici olarak ortaya çıkabilir ve ameliyat sonrası 8 gün içinde düzelebilir veya kalıcı olabilir. Diğer nedenler arasında miyokardit, Lyme hastalığı, romatizmal ateş ve difteri gibi enfeksiyöz nedenler; Kawasaki hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi inflamatuvar bozukluklar bulunur. Tam kalp bloğu ayrıca miyokart infarktüsü, kardiyak tümörler, kas distrofileri, hipokalsemi ve ilaç toksisiteleri ile ilişkilendirilir.

Birinci derece kalp bloğu ile başvuran çocuklar çoğunlukla asemptomatik olabilir; ancak, ikinci ve üçüncü derece kalp bloğuna ilerleme potansiyeline sahiptir. İkinci derece, tip I (Wenkebach) kalp bloğu ile başvuranlar nadiren tam kalp bloğuna ilerlerken; tip II bloğu genellikle tam kalp bloğuna ilerler[87]. Tam kalp bloğu ile başvuran çocuklar, özellikle infantlıkta, konjestif kalp yetmezliği belirtileri ile başvurabilirler. Daha büyük çocuklar Stokes-Adams atakları olarak da bilinen senkop atakları ve 40 ila 45 atım/dk kalp hızı veya ani ölümle başvurabilirler.

Tam kalp bloğuna sahip hastalar yorgunluk, baş dönmesi, egzersiz toleransında azalma, senkop, konfüzyon ve hatta ani ölüm gibi hipoperfüzyona bağlı semptomlarla başvurabilirler[101]. Edinsel veya cerrahiyle indüklenen kalp bloğu genellikle konjenital kalp bloğunda görülen 50 ila 80 atım/dk'lık hızdan daha yavaş bir ventriküler hıza sahip olabilir (40-50 atım/dk)[94].

Birinci derece kalp bloğu için tedavi gerekmez. Ancak şüpheli özellikler varsa, hastalar altta yatan hastalığı değerlendirmek için incelenmelidir (örneğin Lyme hastalığı veya romatizmal ateş). İkinci derece kalp blokları için tedavi altta yatan nedenin tedavisine yöneliktir. Mobitz tip II bloğuna sahip hastalarda, tam kalp bloğuna ilerleme riski olduğundan dolayı profilaktik kalp pili uygulanması gerekebilir. Tam kalp bloğu ile başvuranlar için tedavinin temel taşı kalp pili kullanımıdır. Kalp pili takılana kadar kalp hızını geçici olarak arttırmak için atropin veya izoproterenol vermek gerekebilir.

2.4.12 Uzamış QT sendromu

Uzamış QT sendromuna da uzun QT sendromu, EKG’de görülen QT aralığının uzamasıyla karakterize, ventriküler repolarizasyonun gecikmesi durumudur. QT aralığının uzaması hem kalıtsal hem de edinsel olabilir. Jervell-Lange-Nielsen sendromu, QT uzamasına konjenital işitme kaybının eşlik ettiği otozomal resesif bir hastalıktır; Romano-Ward sendromu ise işitme kaybı ile ilişkili olmayan otozomal dominant formdur. Konjenital uzamış QT sendromu genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar ve Amerika Birleşik Devletleri’nde yılda 3000 ila 4000 ani ölüm vakasından sorumlu olup, tahmini olarak 10.000 ila 15.000’de 1’lik insidansa sahiptir. Edinsel tip uzamış QT sendromu olan hastalar genellikle kırklı ya da ellili yaşlarda başvurur[102]. En yaygın nedenler ilaçlar ve hipokalemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklarıdır.

Uzamış QT sendromu olan hastalar genellikle 9 ila 15 yaş arasında tekrarlayan senkop ya da presenkop ile başvururlar[103]. Edinsel uzamış QT sendromu olan hastaların %60’ı tanı anında semptomatiktir[104]. Senkop epizotları genellikle yoğun duygu, ciddi fiziksel aktivite veya yüksek ses tarafından tetiklenir. Senkop atakları bilinç kaybına, tonik-klonik kasılmalara neden olabileceği için bazen nöbetlerle karıştırılabilir. Senkop sonrasında bilinç genellikle spontan şekilde döner; ancak, disritminin ventriküler fibrilasyona ve ani ölüme dönüşme potansiyeli vardır. Uzamış QT sendromu olan çocukların yaklaşık %10’u ani ölümle başvurur[105]. Çocuklar terleme, çarpıntı veya baş dönmesi gibi daha hafif semptomlarla da başvurabilirler.

Bir hastanın senkop ile başvurması durumunda, potansiyel kalp hastalığı ve ani ölüm belirtileri olarak dikkat edilmesi gereken bir dizi faktör vardır. Eforla meydana gelen senkop hemen hemen her zaman kötü bir işarettir. Malign disritmiler veya ani ölüm gelişme riskinin en güçlü risk faktörlerinden biri senkop öyküsüdür.

Uzamış QT sendromundaki öne çıkan disritmi, torsades de pointes olarak adlandırılan polimorfik ventriküler taşikardidir. Bu ritimde kalp debisi belirgin bir

şekilde bozulur ve genellikle senkop veya nöbetle sonuçlanır. Bu olayların çoğu kendini sınırlayan karakterdedir ve bilincin spontan dönmesi ile sonuçlanırken; disritmi ventriküler fibrilasyona ve ani ölüme dönüşme potansiyeline sahiptir. Ölümcül sonuçlara yol açabildiğinden dolayı, daha önceden tanı konmamış bireylerde uzamış QT sendromunun tanınması büyük önem taşır.

Uzamış QT sendromuyla uyumlu öyküsü olan hastalar ya da EKG’de uzun QT sendromu tespit edilen tüm hastalar ileri değerlendirme için kardiyoloji hekimine yönlendirilmelidir. Herhangi bir hastaya uzamış QT sendromu tanısı konduğunda tüm aile üyelerine EKG planlanmalıdır. Etkilenen tüm bireyler, yaştan bağımsız olarak rekabetçi sporlardan kaçınmalıdır. Hastalar belirli ilaçlar, yüksek ses, duygusal stres durumları ve dehidratasyondan kaçınmaları konusunda eğitilmelidir. Aile üyeleri ve yakın arkadaşlar CPR konusunda eğitilmeli ve hatta eve bir AED cihazı satın alınması düşünülmelidir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı ve Yazılı Onam Alınması

Çalışmamız 02.12.2022 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.2022.1068 sayılı raporu ile onaylandı ve Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışmamız öncesinde hastaların ebeveynlerinden yazılı olarak aydınlatılmış onam alındı ve yapılacak işlem hakkında sözel olarak da bilgi verildi. Herhangi bir çocuk ya da velisinin istediği zaman çalışmadan ayrılabilceği tüm velilere bildirildi.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Periferik Nöropati tanısı ile takip edilmekte olan 8-26 yaşları arasında olan 40 hasta dahil edildi. Bilinen konjenital kalp anomalisi olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Çalışmamızın kontrol grubuna daha önceden Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine şüpheli çarpıntı şikayetiyle başvurup, 24 saatlik EKG monitörizasyonu yapılan ve normal bulunan, herhangi bir kardiyak hastalığı ya da kalbi etkileyebilecek sistemik hastalığı bulunmayan 20 adet sağlıklı çocuk dahil edildi.

3.3 Ölçüm Yöntemleri ve Verilerin Toplanması

Çalışmamıza dahil edilen hastalara ait demografik bilgiler ve çalışma sırasında elde edilen veriler hasta dosyaları incelenerek kayıt altına alındı. Hastalara 24 saatlik Holter monitorizasyonu yapıldı ve veriler bilgisayara aktararak Kalp Hızı Değişkenliği testi uygulandı. Sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testli kullanıldı. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram grafikleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ölçüm arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Analizler IBM SPSS 20 istatistik programı ile gerçekleştirildi.

4 BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma 40 hasta ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplamda 60 kişi ile gerçekleştirildi. Bunlardan otuzu erkek; otuzu da kızdı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bulundu (Tablo 3).

Tablo 3 Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımlarının incelenmesi

		Hasta	Kontrol	p
		N (%)	N (%)	
Cinsiyet	Erkek	20 (50,0)	10 (50,0)	>0,999 ^k
	Kız	20 (50,0)	10 (50,0)	
Yaş		16,4 ± 5,3	16,3 ± 2,5	0,986 ^t

^k Ki kare testi, ^t Bağımsız Gruplarda T Testi, ortalama ± standart sapma sunulmuştur.

Çalışmaya alınan olguların yaşları 8 ile 26 arasında değişmekte olup ortalama yaş hasta grubu için 16,4 ± 5,3 yıl ve kontrol grubu için 16,3 ± 2,5 yıl olarak bulundu.

4.2 Çalışma Gruplarının EKG Verilerinin İncelenmesi

Hasta ve kontrol gruplarının EKG'leri incelendiğinde gerek hasta gerek kontrol grubunda P aksı ve QRS aksı sapmaları ya da ventriküler hipertrofi saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4 Çalışma gruplarının EKG'lerinin incelenmesi-1

		Hasta	Kontrol
		N (%)	N (%)
P aksı	Normal	40 (100,0)	20 (100,0)
	Anormal	0 (0,0)	0 (0,0)
QRS aksı	Normal aks	40 (100,0)	20 (100,0)
	Sol aks	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sağ aks	0 (0,0)	0 (0,0)
	Aşırı sağ aks	0 (0,0)	0 (0,0)
Ventriküler hipertrofi	Yok	40 (100,0)	20 (100,0)
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)

Hasta ve kontrol gruplarının EKG'leri karşılaştırıldığında hasta grubunun PR ($p < 0,001$), QTc ($p = 0,042$), QTD ($p < 0,001$), QTDC ($p < 0,001$), Tp-Te ($p = 0,004$) ve Tp-Te/QTc ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Benzer şekilde hasta grubunda QT ($p < 0,001$), JT ($p < 0,001$), JTC ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. İncelenen diğer parametreler gruplar arasında benzerdi (Tablo 5).

Tablo 5 Çalışma gruplarının EKG'lerinin incelenmesi-2

	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortalama $\pm$ Std Sapma	
Nabız	92,6 $\pm$ 17,4	92,4 $\pm$ 9,4	0,962 ^t
PR	133,5 $\pm$ 14,1	110,1 $\pm$ 13,5	<0,001 ^t
QRS	82,7 $\pm$ 10,7	82,1 $\pm$ 7,1	0,887 ^t
QT	357,0 (304,0-432,0)	380,0 (370,0-410,0)	<0,001 ^m
QTc	406,2 $\pm$ 27,2	392,0 $\pm$ 14,5	0,042 ^t
JT	269,0 (230,0-352,0)	390,0 (370,0-420,0)	<0,001 ^m
JTC	323,4 $\pm$ 31,7	397,8 $\pm$ 16,3	<0,001 ^t
QTD	65,5 (56,0-74,0)	46,0 (40,0-54,0)	<0,001 ^m
QTDC	72,0 (61,0-81,0)	46,0 (42,0-48,0)	<0,001 ^m
Tp-Te	77,0 (70,0-90,0)	74,0 (60,0-88,0)	0,004 ^m
Tp-Te/QT	0,19 (0,15-0,24)	0,20 (0,17-0,23)	0,207 ^m
Tp-Te/QTc	0,19 (0,15-0,24)	0,16 (0,10-0,20)	<0,001 ^m

^t Bağımsız Gruplarda T Testi, ^m Mann Whitney U testi, ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

4.3 Çalışma Gruplarının Ritim Holter HRV Verilerinin İncelenmesi

Hasta ve kontrol gruplarının ritim holter HRV verileri karşılaştırıldığında hasta grubunun SDANN ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Benzer şekilde hasta grubunda SDNN ($p < 0,001$), VLF ($p < 0,001$), LF ($p < 0,001$) ve HF ($p = 0,002$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. İncelenen diğer parametreler gruplar arasında benzerdi (Tablo 6).

Tablo 6 Çalışma gruplarının ritim holter HRV verilerinin incelenmesi

	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortalama $\pm$ Std Sapma	
SDNN	48,0 (12,0-117,0)	86,0 (68,0-96,0)	<0,001^m
SDANN	91,0 (24,0-208,0)	43,0 (34,0-56,0)	<0,001^m
RMSSD	38,4 $\pm$ 24,4	44,3 $\pm$ 8,9	0,089 ^t
P50NN	9,0 (0,0-59,0)	12,4 (10,6-19,5)	0,448 ^m
TP	2042,0 (131,1-12768,8)	3885,9 (1630,0-9766,9)	0,147 ^m
VLF	1479,2 (93,4-8855,9)	6838,5 (3690,0-9400,0)	<0,001^m
LF	451,9 (17,4-2194,3)	1302,5 (865,0-1890,0)	<0,001^m
HF	273,5 (2,5-1589,0)	772,5 (587,0-984,0)	0,002^m
LF/HF	1,9 (0,9-11,7)	1,7 (1,3-2,9)	0,081 ^m

^t Bağımsız Gruplarda T Testi, ^m Mann Whitney U testi, ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

4.4 Çalışma Gruplarında Yaş ile EKG Verilerinin İncelenmesi

Hasta grubunda yaş ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile nabız arasında orta düzeyde negatif yönlü, yaş ile QRS ve QT arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyonlar bulundu. İncelenen diğer parametreler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tablo 7).

Tablo 7 Hasta grubunda yaş ile EKG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Yaş
	Korelasyon katsayısı (p)
Nabız	-0,347 (0,028)^p
PR	0,290 (0,069) ^p
QRS	0,362 (0,022)^p
QT	0,383 (0,015)^s
QTc	-0,188 (0,244) ^p
JT	0,290 (0,069) ^s
JTC	-0,267 (0,096) ^p
QTD	-0,126 (0,439) ^s
QTDC	0,028 (0,865) ^s
Tp-Te	0,012 (0,942) ^s
Tp-Te/QT	0,143 (0,380) ^s
Tp-Te/QTc	-0,211 (0,191) ^s

^p Pearson testi, ^s Spearman testi

4.5 Çalışma Gruplarında Yaş ile Ritim Holter Verilerinin İncelenmesi

Hasta grubunda yaş ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tablo 8).

Tablo 8 Hasta grubunda yaş ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Yaş
	Korelasyon katsayısı (p)
SDNN	0,073 (0,655) ^s
SDANN	0,010 (0,953) ^s
RMSSD	0,152 (0,349) ^p
P50NN	0,115 (0,480) ^s
TP	0,032 (0,844) ^s
VLF	-0,007 (0,964) ^s
LF	0,120 (0,459) ^s
HF	0,065 (0,689) ^s
LF/HF	-0,064 (0,697) ^s

^p Pearson testi, ^s Spearman testi

4.6 Çalışma Gruplarında Cinsiyet ile EKG Verilerinin İncelenmesi

Hasta grubunda cinsiyet ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde kızlarda nabız düzeyleri erkeklere göre daha düşük bulundu ($p = 0,040$). Erkeklerde ise QRS süresi kızlara göre daha yüksek bulundu ($p = 0,009$). Cinsiyete göre incelenen diğer parametreler cinsiyetler arasında benzerdi (Tablo 9)

Tablo 9 Hasta grubunda cinsiyet ile EKG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Erkek	Kız	P
	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortalama $\pm$ Std Sapma	
Yaş	16,8 $\pm$ 5,2	16,0 $\pm$ 5,6	0,461 ^t
Nabız	86,5 $\pm$ 16,5	98,7 $\pm$ 16,4	0,040 ^t
PR	135,1 $\pm$ 12,6	132,0 $\pm$ 15,7	0,314 ^t
QRS	87,2 $\pm$ 10,7	78,3 $\pm$ 8,9	0,009 ^t
QT	361,0 (312,0-432,0)	352,0 (304,0-390,0)	0,165 ^m
QTc	401,0 $\pm$ 29,5	411,4 $\pm$ 24,4	0,183 ^t
JT	269,0 (240,0-352,0)	270,0 (230,0-306,0)	0,841 ^m
JTC	313,8 $\pm$ 33,1	333,0 $\pm$ 27,8	0,052 ^t
QTD	65,5 (56,0-70,0)	64,0 (56,0-74,0)	0,820 ^m
QTDC	70,5 (66,0-81,0)	72,0 (61,0-79,0)	0,429 ^m
Tp-Te	76,5 (70,0-90,0)	77,0 (70,0-88,0)	0,640 ^m
Tp-Te/QT	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0,738 ^t
Tp-Te/QTc	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0,478 ^t

^t Bağımsız Gruplarda T Testi, ^m Mann-Whitney U testi, ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

4.7 Çalışma Gruplarında Cinsiyet ile Ritim Holter Verilerinin İncelenmesi

Hasta grubunda cinsiyet ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm parametreler cinsiyetler arasında benzerdi (Tablo 10).

Tablo 10 Hasta grubunda cinsiyet ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

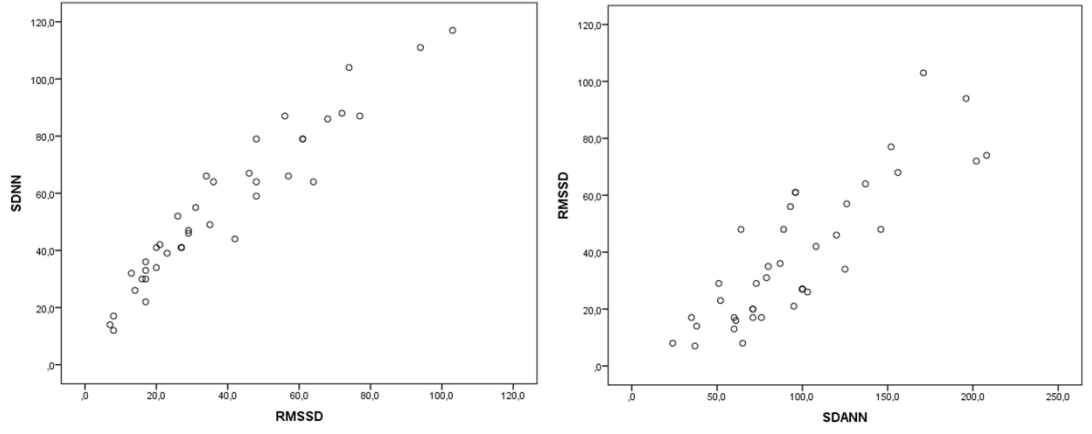
	Erkek	Kız	P
	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortalama $\pm$ Std Sapma	
SDNN	56,5 (12,0-111,0)	46,5 (14,0-117,0)	0,602 ^m
SDANN	96,0 (24,0-202,0)	77,5 (35,0-208,0)	0,242 ^m
RMSSD	40,5 $\pm$ 24,4	36,4 $\pm$ 24,8	0,512 ^t
P50NN	13,0 (0,0-52,0)	7,5 (0,0-59,0)	0,678 ^m
TP	2690,0 (131,1-10676,8)	2016,4 (157,2-12768,8)	0,738 ^m
VLF	1641,9 (93,4-7350,1)	1340,3 (136,7-8855,9)	0,799 ^m
LF	575,4 (24,5-1669,9)	451,9 (17,4-2194,3)	0,925 ^m
HF	375,3 (5,8-1312,1)	237,7 (2,5-1589,0)	0,565 ^m
LF/HF	1,8 (0,9-11,7)	2,0 (1,1-7,0)	0,231 ^m

^t Bağımsız Gruplarda T Testi, ^m Mann-Whitney U testi, ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

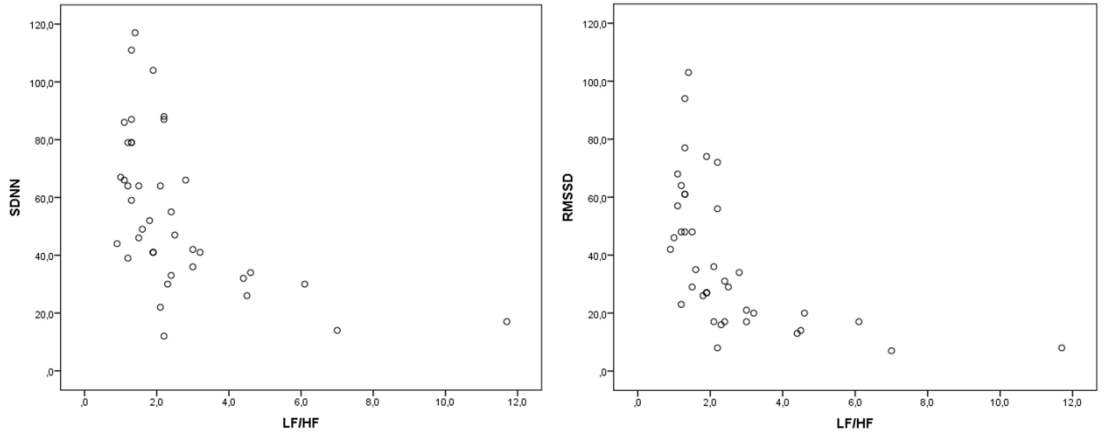
Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; SDNN ile SDANN ve RMSSD arasında çok güçlü düzeyde ve pozitif yönlü; SDNN ile LF/HF arasında güçlü düzeyde ve negatif yönlü korelasyonlar bulundu. SDANN ile RMSSD arasında çok güçlü düzeyde ve pozitif yönlü; SDANN ile LF/HF arasında orta düzeyde ve negatif yönlü korelasyonlar bulundu. RMSSD ile LF/HF arasında güçlü düzeyde ve negatif yönlü korelasyonlar bulundu. İncelenen diğer parametreler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11 Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyonun incelenmesi

	SDNN	SDANN	RMSSD	LF/HF
	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)
Tp-Te	0,240 (0,136)	0,267 (0,096)	0,199 (0,219)	0,075 (0,644)
SDNN		0,835 (< 0,001)	0,961 (< 0,001)	-0,609 (< 0,001)
SDANN			0,822 (< 0,001)	-0,579 (< 0,001)
RMSSD				-0,713 (< 0,001)



Şekil 12 SDNN ile RMSSD ve RMSSD ile SDANN Korelasyonları



Şekil 13 SDNN ile LF/HF ve RMSSD ile LF/HF Korelasyonları

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada, pediatrik periferik nöropati hastalarında ritim bozukluğu insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmanın gerçekleştirildiği yaş grubunda, periferik nöropati hastalarında ritim holter değerlerinde değişiklikler meydana gelmektedir.

Bu çalışmanın hipotezi, pediatrik periferik nöropati hastalarında gelişebilecek otonom sistem tutulumunun kalp hızı değişkenliğini azaltarak aritmi insidansını ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi artırabileceği idi.

Beyin ve omurilikten vücudun diğer bölgelerine giden iletişimi sağlayan periferik sinirlerin bir bozukluğu olarak tanımlanan periferik nöropatiler genellikle güçsüzlük, duyu kaybı (uyuşma) ve/veya parestezi, ağrı veya yanma gibi duysal belirtilerle karakterizedir. Çocuklarda çoğu periferik sinir bozukluğu kalıtsaldır. Bununla birlikte birçok sistemik hastalık, ilaç ve toksin de çocuklarda periferik sinir sistemine zarar verebilir[9].

Otonom sinir sistemi kalp kası, düz kas ve salgı bezleri dahil neredeyse vücutta her organı uyaran afferent ve efferent bölümleri olan bir sistemdir. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Parasempatik sistemin aktivasyonu gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını yavaşlatır ve periferik damarlarda vazodilatasyona neden olur. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonuysa gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalbin kontraktilitesini ve koroner kan akımını artırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını hızlandırır ve periferik damarlarda vazokonstriksiyon oluşturur[106]–[109]. Periferik nöropati ile birlikte anormal terleme, kalp ritim bozuklukları, hipotansiyon, bağırsak ve mesane fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir. Bu nedenle periferik nöropatilerin otonom sinir sistemi tutulumu klinik pratikte önem teşkil etmektedir.

Kalbin elektriksel aktivasyonu, miyokardiyal depolarizasyon dalgasının kalp üzerindeki uyarıcı hücreler ve özelleşmiş iletim dokuları aracılığıyla yayılması temeline dayanır. Normal şartlarda, sağ atriyumun vena kava süperiorla birleştiği yerin yakınında bulunan SA düğümdeki hücreler, kalpte en yüksek hızda spontan depolarizasyon oluşturan hücrelerdir. Bu nedenle SA düğüm kalp üzerinde baskın olan kardiyak pacemaker'dır[53]. Standart bir EKG genellikle on saniyelik bir zaman dilimi boyunca kaydedilir. Ancak gerektiğinde, bir ritim veya monitör parçası ihtiyaç durumuna bağlı olarak daha uzun bir süre boyunca kaydedilebilir.

Holter monitörizasyonu, 24 veya 48 saat süresince tüm EKG verilerinin sürekli bir şekilde kaydedilmesini içerir. Bu teknoloji, hastanın göğsüne yerleştirilen elektrotlardan elde edilen EKG verilerinin genellikle iki veya üç kanalı kaydeden, hafif ve pil ile çalışan küçük bir kaydedici kullanır[77]. Kaydedilen veriler bir bilgisayar yardımıyla analiz edilir ve EKG üzerinde tespit edilen anormalliklerin sıklığını ve şiddetini belirlemek için kullanılır. Bu anormallikler ventriküler erken vurular, sinüs düğümü disfonksiyonu veya ikinci derece AV bloğu gibi durumlar olabilir[78].

Kalbin sinirsel kontrolünün bir yansıması olarak kabul edilen "kalp hızı değişkenliği", zaman içinde kalp atış hızındaki ritmik değişiklikleri ifade eder[63]. Başka bir deyişle, ortalama kalp hızındaki dalgalanmalardır. Fiziksel aktivite, duygusal stres, cinsiyet, solunum ve metabolizma gibi etkenler otonom sinir sistemi aracılığıyla kalp hızında değişikliklere yol açar. Kalp hızı değişkenliği otonom sinir sisteminin denge durumu hakkında bilgi veren bir ölçüttür ve kardiyorespiratuvar sistemin fonksiyonunun bir göstergesidir[64], [65].

Kalp hızı değişkenliğinin analizi, zaman alanı ve frekans alanı ölçümleri olarak adlandırılan iki yöntemle yapılır[66]–[68]. Zaman ve frekans bağımlı parametrelerin değerlendirilmesiyle sempatik ve parasempatik tonüs hakkında bilgi edinilir. Kalp hızı değişkenliğinin azalması kötü prognozu yansıtmaktadır[66]. Zaman alanı parametrelerinden SDNN, SDANN ve SDNN indekslerinin azalması artmış sempatik

tonüs ve azalmış parasempatik tonüsün bir göstergesidir. Şaylan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın bulgularına göre adenoid ve tonsil hipertrofisi nedeniyle üst hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda SDNN, SDANN ve RMSSD değerlerinde preoperatif ve postoperatif dönemde sağlıklı çocuklara göre ciddi oranda düşüklük gözlemlenmiştir. Ciddi kronik üst hava yolu tıkanıklığının, artmış sempatik tonüsle ilişkili olduğu öne sürülmüştür[69]. Nolan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de düşük SDNN değerlerinin, bilhassa renal yetmezlik ya da hiponatremi ile ilişkili olarak kalp yetmezliği hastalarında artmış mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle SDNN değerinin 100 ms'nin üzerinde olması daha düşük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur[71].

Frekans alanı parametrelerinin incelendiği yöntem ise kalp hızı sinyallerini, frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Kalp hızı sinyallerine ait frekanslar spektral dansitelerine göre beş banda ayrılır[72]. VLF parasempatik aktiviteyi yansıtır[73], [74]. Bununla beraber VLF'nin azalması istenmeyen sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. LF/HF oranının sıkılıkla "sempatovagal denge" ya da "rölatif sempatik aktivite"yi karakterize ettiği iddia edilir[75]. Çünkü LF bandı otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik kollarının modülasyonunu yansıtır; HF bandı da parasempatik aktiviteyi yansıtır[76]. LF/HF oranının yüksek olması sempatik etkinliğin baskın olduğunu gösterir.

Çalışmamızda EKG verileri incelendiğinde, EKG parametrelerinde periferik nöropatili hastalarda birtakım değişiklikler tespit edildi. Bu değişikliklerin irdelenmesine PR aralığından başlamayı düşündük. Çalışmamızda hasta grubunda PR aralığı daha uzun görüldü. Cheng ve arkadaşlarının 7575 hastada yaptığı bir çalışmaya göre, PR aralığı 200 ms'nin üzerinde olan hastalarda atriyal fibrilasyon, pacemaker implantasyonu ve mortalitenin arttığı görülmüştür[110]. Çalışmamızda hiçbir hastada PR aralığı bu değerlere ulaşmadı; ancak, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerin görülmesi, supraventriküler aritmi ve mortalite artışı açısından uyarıcı olabilir.

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre diyabetik periferik nöropati ve QTc aralığı arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada diyabetik periferik nöropatili hastalarda QTc değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu çalışmamızdaki hasta grubunda daha uzun QTc sürelerinin görülmesini desteklemektedir. QTc süresi, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon için geçen süreyi ifade eder. Anormal olarak uzamış QTc aralığı, özellikle torsades de pointes olmak üzere, artmış ventriküler aritmi riskiyle ilişkilidir[111]. Bu bağlamda, hasta grubunda QTc sürelerinin daha uzun görülmesi nedeniyle, periferik nöropati hastalarında ventriküler aritmi riskinin daha fazla olduğunu düşünüyoruz.

Dal blokları ve ventriküler pacemaker cihazının bulunması gibi QRS genişlemesine neden olan durumlarda, QT uzamasının tespit edilmesi zorlayıcı olmaktadır[54]. Böyle durumlarda repolarizasyon intervalleri olan QT, JT ve JTp değerlerinden hangisinin kullanılması gerektiği ciddi tartışma konusu olmuştur[55], [56]. Zareba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, uzamış QRS süresinin olduğu durumlarda, ventriküler repolarizasyonun daha kesin ölçümü için JTc aralığının kullanımı önerilmiştir[57]. Çalışmamızda hasta grubunda ölçülen daha düşük JT ve JTc değerleri, ventriküler zeminde repolarizasyon bozukluklarını işaret ediyor olabilir. Zulqarnain ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, kısa JT aralığına sahip bireylerde, normal ve uzun JT aralığına sahip olan bireylere göre mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur[112].

EKG'deki en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki fark QT dispersiyonu (QTD) olarak tanımlanır. QTD kolay elde edilebilen, non-invazif ve ölçümü ucuz olan bir parametredir. Surawicz'in yazdığı bir derlemeye göre QTD'nin 65 ms'nin üzerinde olduğu durumlar, ciddi ve yaşamı tehdit eden taşiaritmilerle ilişkilidir[58]. Çalışmamızda hasta grubundaki QTD değeri ortalama 65,5 ms olarak görüldü. Bu uzama, periferik nöropati hastalarının ventriküler aritmilere daha yatkın olduğunu göstermektedir. Yine Veglio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 DM'de uzamış QT aralığı ve artmış QTD, otonom nöropati ve koroner arter hastalığıyla ilişkili bulunmuştur[113]. Wu ve arkadaşlarının yazdığı bir derlemeye göre de uzamış QTc

dispersiyonu (QTDC) diyaliz hastalarında sık görülmektedir ve mortalitede artışla ilişkilidir[114]. Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda hasta grubunda artmış olan QTD ve QTDC değerleri nedeniyle periferik nöropatili hastalarda aritmiye bağlı mortalitede artış olduğunu düşünüyoruz.

Tp-Te aralığı ve Tp-Te/QT oranı ventriküler transmural repolarizasyon dispersiyonunu yansıtır ve kalp hastalığı olanlarda mortalite için iyi bir prediktif değere sahiptir[59]. Çevik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre Tp-Te'nin vücut ağırlığı ve kalp hızından etkilenmesi gibi bazı limitasyonları mevcuttur. Diğer yandan, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranı kalp hızı ve vücut ağırlığından etkilenmez. Bu yüzden, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranı ventriküler repolarizasyonun özgün belirteçleridir[60]. Kup ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre V6 derivasyonunda Tp-Te aralığı ve Tp-Te/QT oranının ventriküler taşikardinin öngörülmesi açısından önemli olduğu belirtilmiştir[61]. Özbek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre de Tp-Te/QT oranının ventriküler aritmi ilişkili mortaliteyle bağlantılı olduğu öne sürülmüştür[62]. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilen Tp-Te aralığı ve Tp-Te/QTc oranı, ventriküler aritmi kaynaklı mortalitede artışa neden olabilir.

Çalışmamızda holter HRV verileri incelendiğinde, hasta grubunda SDNN değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Nolan ve arkadaşlarının konjestif kalp yetmezlikli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmaya göre SDNN'deki düşüş, yüksek mortalite riskinin güçlü bir prediktörü olarak öne sürülmüştür[115]. Bizim çalışmamızda da SDNN değerleri hasta grubunda daha düşük olarak görüldü. Bu bulgular ışığında yorum yapacak olursak, periferik nöropatili hastalarda aritmi ve mortalite riskinde yükselme bekleriz ve bu bilgi tezimizi destekler niteliktedir. Geurts ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmanın bulgularına göreyse, yüksek SDNN değerleri yeni tanıli atriyal fibrilasyon ile ilişkili bulunmuştur[116]. Yine Georgieva-Tsaneva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da iskemik hastalarda ve aritmisi olan hastalarda SDNN ve SDANN değerleri daha yüksek bulunmuştur[117]. Çalışmamızda hasta grubunda ölçülen SDNN ve SDANN değerleri arasında güçlü bir korelasyon

görüldü. Dolayısıyla SDNN değeri düşük olan hastalarımızda SDANN değerinde de düşüklük tespit edildi. Bu bulgunun da aritmi ve mortalite riski bağlamında önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın bulguları incelendiğinde VLF, LF ve HF değerlerinde anlamlı değişiklikler izlendi. Hasta grubunda VLF, LF ve HF değerleri daha düşük bulundu. VLF'nin ve HF'nin parasempatik aktiviteyi; LF'ninse hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi yansıttığını daha önceden belirtmiştik. Bu bağlamda, VLF, LF ve HF değerlerinde görülen değişiklikler, hasta grubunda otonom sistem fonksiyonunda birtakım bozukluklar olabileceğini desteklemektedir.

Koko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, sempatovagal dengenin temsilcisi olan LF/HF oranının yüksekliği mortalitenin habercisi olarak bulunmuştur[118]. Çalışmamızda hasta grubunda LF/HF oranında artış gördük; ancak, istatistiksel olarak anlam yakalayamadık. Bunun nedeni, örneklem büyüklüğümüzün yetersiz gelmiş olması olabilir. Gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalarda, hasta popülasyonunun daha büyük tutulması değerli olabilir.

Hasta grubuyla kontrol grubunun büyüklüklerinin farklı olması ve bazı bulguların istatistiksel anlamlılığını yakalamada örneklem büyüklüğümüzün yetersiz kalması, çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir.

6 SONUÇ

Periferik nöropati tanısı olan çocuklarda kalbin otonomik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmanın sonuçları;

- 1- Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında Periferik Nöropati tanısı ile takip edilmekte olan 40 hasta ve herhangi bir kardiyak hastalığı ya da kalbi etkileyebilecek sistemik hastalığı bulunmayan 20 vaka, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.
- 2- Hastaların yaşları 8 ile 26 arasında değişmekte olup ortalama yaş hasta grubu için $16,4 \pm 5,3$ yıl ve kontrol grubu için $16,3 \pm 2,5$ olarak bulundu.
- 3- Çalışmaya dahil edilenlerin 30'u (%50) erkek ve 30'u (% 50) kızdı.
- 4- Hasta ve kontrol gruplarının EKG'leri incelendiğinde gerek hasta gerek kontrol grubunda P aksı ve QRS aksı sapmaları ya da ventriküler hipertrofi saptanmadı.
- 5- Hasta ve kontrol gruplarının EKG'leri karşılaştırıldığında hasta grubunun PR ($p < 0,001$), QTc ($p = 0,042$), QTD ($p < 0,001$), QTDC ($p < 0,001$), Tp-Te ($p = 0,004$) ve Tp-Te/QTc ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- 6- Hasta ve kontrol gruplarının EKG'leri karşılaştırıldığında hasta grubunda QT ($p < 0,001$), JT ($p < 0,001$), JTC ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
- 7- Hasta ve kontrol gruplarının ritim holter HRV verileri karşılaştırıldığında hasta grubunun SDANN ($p < 0,001$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.

- 8- Hasta ve kontrol gruplarının ritim holter HRV verileri karşılaştırıldığında hasta grubunda SDNN ($p < 0,001$), VLF ($p < 0,001$), LF ($p < 0,001$) ve HF ($p = 0,002$) değerleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
- 9- Hasta grubunda yaş ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile nabız arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyonlar bulundu.
- 10- Hasta grubunda yaş ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile QRS ve QT arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon bulundu.
- 11- Hasta grubunda yaş ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı.
- 12- Hasta grubunda cinsiyet ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde kızlarda nabız düzeyleri erkeklere göre daha düşük bulundu ($p = 0,040$).
- 13- Hasta grubunda cinsiyet ile EKG parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde erkeklerde ise QRS süresi kızlara göre daha yüksek bulundu ($p = 0,009$).
- 14- Hasta grubunda cinsiyet ile ritim holter HRV parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm parametreler cinsiyetler arasında benzerdi.
- 15- Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; SDNN ile SDANN ve RMSSD arasında çok güçlü düzeyde ve pozitif yönlü korelasyonlar bulundu.
- 16- Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; SDNN ile LF/HF arasında güçlü düzeyde ve negatif yönlü korelasyon bulundu.
- 17- Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; SDANN ile RMSSD arasında çok güçlü düzeyde ve pozitif yönlü; SDANN ile LF/HF arasında orta düzeyde ve negatif yönlü korelasyonlar bulundu.

18- Hasta grubunda çalışma parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde;
RMSSD ile LF/HF arasında güçlü düzeyde ve negatif yönlü korelasyonlar bulundu.



KAYNAKLAR

- [1] R. J. Barohn and A. A. Amato, "Pattern-Recognition Approach to Neuropathy and Neuronopathy," *Neurol Clin*, vol. 31, no. 2, pp. 343–361, May 2013, doi: 10.1016/j.ncl.2013.02.001.
- [2] J. C. Watson and P. J. B. Dyck, "Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management," *Mayo Clin Proc*, vol. 90, no. 7, pp. 940–951, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004.
- [3] M. P. N. Jankovic, "Disorders of peripheral nerves," in *Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice*, vol. 4, 2004, pp. 2299–2402.
- [4] K. Barrell and A. G. Smith, "Peripheral Neuropathy," *Medical Clinics of North America*, vol. 103, no. 2, pp. 383–397, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.006.
- [5] I. S. S. Breder and A. C. Sposito, "Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients," *Rev Assoc Med Bras*, vol. 65, no. 1, pp. 56–60, Jan. 2019, doi: 10.1590/1806-9282.65.1.56.
- [6] A. Tentolouris *et al.*, "The association between pulse wave velocity and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus," *J Diabetes Complications*, vol. 31, no. 11, pp. 1624–1629, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.010.
- [7] K. Dombrowski and D. Laskowitz, "Cardiovascular manifestations of neurologic disease," 2014, pp. 3–17. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00001-1.

- [8] C. Minà *et al.*, “Risk Factors Associated With Peripheral Neuropathy in Heart Failure Patients Candidates for Transplantation,” *Progress in Transplantation*, vol. 28, no. 1, pp. 36–42, Mar. 2018, doi: 10.1177/1526924818765091.
- [9] P. B. Kang, “Overview of acquired peripheral neuropathies in children,” in *Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed July 14th, 2023.*
- [10] P. B. Kang, “Pediatric Nerve Conduction Studies and EMG,” in *The Clinical Neurophysiology Primer*, Totowa, NJ: Humana Press, pp. 369–389. doi: 10.1007/978-1-59745-271-7_22.
- [11] P. B. Kang *et al.*, “Utility and practice of electrodiagnostic testing in the pediatric population: An AANEM consensus statement,” *Muscle Nerve*, vol. 61, no. 2, pp. 143–155, Feb. 2020, doi: 10.1002/mus.26752.
- [12] I. Karakis, W. Liew, B. T. Darras, H. R. Jones, and P. B. Kang, “Referral and diagnostic trends in pediatric electromyography in the molecular era,” *Muscle Nerve*, vol. 50, no. 2, pp. 244–249, Aug. 2014, doi: 10.1002/mus.24152.
- [13] M. M. Ryan, “Guillain-Barré syndrome in childhood.,” *J Paediatr Child Health*, vol. 41, no. 5–6, pp. 237–41, 2005, doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00602.x.
- [14] J. T. Sladky, “Neuropathy in childhood.,” *Semin Neurol*, vol. 7, no. 1, pp. 67–75, Mar. 1987, doi: 10.1055/s-2008-1041407.
- [15] J. W. Krebs, E. J. Mandel, D. L. Swerdlow, and C. E. Rupprecht, “Rabies surveillance in the United States during 2004.,” *J Am Vet Med Assoc*, vol. 227, no. 12, pp. 1912–25, Dec. 2005, doi: 10.2460/javma.2005.227.1912.

- [16] J. S. Chopra, A. K. Banerjee, J. M. Murthy, and S. R. Pal, "Paralytic rabies: a clinico-pathological study.," *Brain*, vol. 103, no. 4, pp. 789–802, Dec. 1980, doi: 10.1093/brain/103.4.789.
- [17] P. Tangchai and A. Vejajiva, "Pathology of the peripheral nervous system in human rabies. A study of nine autopsy cases.," *Brain*, vol. 94, no. 2, pp. 299–306, 1971, doi: 10.1093/brain/94.2.299.
- [18] K. A. Sheikh, M. Ramos-Alvarez, A. C. Jackson, C. Y. Li, A. K. Asbury, and J. W. Griffin, "Overlap of pathology in paralytic rabies and axonal Guillain-Barre syndrome.," *Ann Neurol*, vol. 57, no. 5, pp. 768–72, May 2005, doi: 10.1002/ana.20482.
- [19] M. A. Hattwick, "Reactions to rabies.," *N Engl J Med*, vol. 287, no. 23, p. 1204, Dec. 1972, doi: 10.1056/nejm197212072872318.
- [20] L. Guillevin, P. Cohen, M. Gayraud, F. Lhote, B. Jarrousse, and P. Casassus, "Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients.," *Medicine*, vol. 78, no. 1, pp. 26–37, Jan. 1999, doi: 10.1097/00005792-199901000-00003.
- [21] Z. Q. Farooki, A. J. Brough, and E. W. Green, "Necrotizing arteritis.," *Am J Dis Child*, vol. 128, no. 6, pp. 837–40, Dec. 1974, doi: 10.1001/archpedi.1974.02110310085017.
- [22] R. Solans *et al.*, "Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients.," *Rheumatology (Oxford)*, vol. 40, no. 7, pp. 763–71, Jul. 2001, doi: 10.1093/rheumatology/40.7.763.

- [23] M. Sehgal, J. W. Swanson, R. A. DeRemee, and T. V Colby, "Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome.," *Mayo Clin Proc*, vol. 70, no. 4, pp. 337–41, Apr. 1995, doi: 10.4065/70.4.337.
- [24] P. M. Moore, "Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features.," *Ann Neurol*, vol. 37 Suppl 1, pp. S131–41, May 1995, doi: 10.1002/ana.410370713.
- [25] J. W. Tervaert and C. Kallenberg, "Neurologic manifestations of systemic vasculitides.," *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 19, no. 4, pp. 913–40, Nov. 1993.
- [26] N. Ohkoshi, H. Mizusawa, E. Oguni, and S. Shoji, "Sural nerve biopsy in vasculitic neuropathies: morphometric analysis of the caliber of involved vessels.," *J Med*, vol. 27, no. 3–4, pp. 153–70, 1996.
- [27] E. Alexander, "Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis.," *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 18, no. 3, pp. 637–72, Aug. 1992.
- [28] J. G. Kaplan, R. Rosenberg, E. Reinitz, S. Buchbinder, and H. H. Schaumburg, "Invited review: peripheral neuropathy in Sjogren's syndrome.," *Muscle Nerve*, vol. 13, no. 7, pp. 570–9, Jul. 1990, doi: 10.1002/mus.880130703.
- [29] H. Mochizuki, K. Kamakura, T. Masaki, A. Hirata, R. Nakamura, and K. Motoyoshi, "Motor dominant neuropathy in Sjögren's syndrome: report of two cases.," *Intern Med*, vol. 41, no. 2, pp. 142–6, Feb. 2002, doi: 10.2169/internalmedicine.41.142.
- [30] C. Huynh, S. L. Ho, K. Y. Fong, R. T. Cheung, C. C. Mok, and C. S. Lau, "Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus.," *J Clin Neurophysiol*,

vol. 16, no. 2, pp. 164–8, Mar. 1999, doi: 10.1097/00004691-199903000-00010.

- [31] R. Omdal, S. Løseth, T. Torbergsen, W. Koldingsnes, G. Husby, and S. I. Mellgren, “Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus--a longitudinal study.,” *Acta Neurol Scand*, vol. 103, no. 6, pp. 386–91, Jun. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.103006386.x.
- [32] K. de Groot, D. K. Schmidt, A. C. Arlt, W. L. Gross, and E. Reinhold-Keller, “Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis.,” *Arch Neurol*, vol. 58, no. 8, pp. 1215–21, Aug. 2001, doi: 10.1001/archneur.58.8.1215.
- [33] I. D. Algranati, “Improved method for the specific immunoprecipitation of albumin.,” *Mol Cell Biochem*, vol. 27, no. 2, pp. 85–8, Oct. 1979, doi: 10.1007/BF00218352.
- [34] A. Verrotti, P. T. Giuva, G. Morgese, and F. Chiarelli, “New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy.,” *J Child Neurol*, vol. 16, no. 6, pp. 389–94, Jun. 2001, doi: 10.1177/088307380101600601.
- [35] A. Verrotti, F. Chiarelli, A. Blasetti, and G. Morgese, “Autonomic neuropathy in diabetic children.,” *J Paediatr Child Health*, vol. 31, no. 6, pp. 545–8, Dec. 1995, doi: 10.1111/j.1440-1754.1995.tb00881.x.
- [36] P. Kang, “Overview of hereditary neuropathies,” in *Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed [2023]*.
- [37] A. S. D. Saporta, S. L. Sottile, L. J. Miller, S. M. E. Feely, C. E. Siskind, and M. E. Shy, “Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing

- strategies.,” *Ann Neurol*, vol. 69, no. 1, pp. 22–33, Jan. 2011, doi: 10.1002/ana.22166.
- [38] T. Benquey *et al.*, “A National French Consensus on Gene List for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Disorders Using Next-Generation Sequencing.,” *Genes (Basel)*, vol. 13, no. 2, Feb. 2022, doi: 10.3390/genes13020318.
- [39] J. Mladenovic *et al.*, “Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in the Population of Belgrade, Serbia,” *Neuroepidemiology*, vol. 36, no. 3, pp. 177–182, 2011, doi: 10.1159/000327029.
- [40] M. Marttila *et al.*, “Molecular Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in Northern Ostrobothnia, Finland: A Population-Based Study,” *Neuroepidemiology*, vol. 49, no. 1–2, pp. 34–39, 2017, doi: 10.1159/000478860.
- [41] H. L. Paulson *et al.*, “Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease.,” *Ann Neurol*, vol. 52, no. 4, pp. 429–34, Oct. 2002, doi: 10.1002/ana.10305.
- [42] S. Attarian, F. Fatehi, Y. A. Rajabally, and D. Pareyson, “Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.,” *J Neurol*, vol. 267, no. 8, pp. 2198–2206, Aug. 2020, doi: 10.1007/s00415-019-09319-8.
- [43] N. van Alfen, “Clinical and pathophysiological concepts of neuralgic amyotrophy.,” *Nat Rev Neurol*, vol. 7, no. 6, pp. 315–22, May 2011, doi: 10.1038/nrneurol.2011.62.

- [44] C. Schwartzlow and M. Kazamel, "Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification.," *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 19, no. 8, p. 52, Jun. 2019, doi: 10.1007/s11910-019-0974-3.
- [45] B. L. Johnson-Kerner, L. Roth, J. P. Greene, H. Wichterle, and D. M. Sproule, "Giant axonal neuropathy: An updated perspective on its pathology and pathogenesis.," *Muscle Nerve*, vol. 50, no. 4, pp. 467–76, Oct. 2014, doi: 10.1002/mus.24321.
- [46] Y. Takebe, N. Koide, and G. Takahashi, "Giant axonal neuropathy: report of two siblings with endocrinological and histological studies.," *Neuropediatrics*, vol. 12, no. 4, pp. 392–404, Nov. 1981, doi: 10.1055/s-2008-1059670.
- [47] F. Incecik, O. M. Herguner, S. Ceylaner, S. Zorludemir, and S. Altunbasak, "Giant axonal disease: Report of eight cases.," *Brain Dev*, vol. 37, no. 8, pp. 803–7, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.braindev.2014.12.002.
- [48] E. Demir *et al.*, "Giant axonal neuropathy: clinical and genetic study in six cases.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, no. 6, pp. 825–32, Jun. 2005, doi: 10.1136/jnnp.2003.035162.
- [49] A. Majnemer, B. Rosenblatt, G. Watters, and F. Andermann, "Giant axonal neuropathy: central abnormalities demonstrated by evoked potentials.," *Ann Neurol*, vol. 19, no. 4, pp. 394–6, Apr. 1986, doi: 10.1002/ana.410190417.
- [50] J. M. Dooley, Y. Oshima, L. E. Becker, and E. G. Murphy, "Clinical progression of giant-axonal neuropathy over a twelve year period.," *Can J Neurol Sci*, vol. 8, no. 4, pp. 321–3, Nov. 1981, doi: 10.1017/s0317167100043456.
- [51] S. Carpenter, G. Karpati, F. Andermann, and R. Gold, "Giant axonal neuropathy. A clinically and morphologically distinct neurological disease.,"

Arch Neurol, vol. 31, no. 5, pp. 312–6, Nov. 1974, doi: 10.1001/archneur.1974.00490410060005.

- [52] I. Mohri, M. Taniike, H. Yoshikawa, M. Higashiyama, S. Itami, and S. Okada, “A case of giant axonal neuropathy showing focal aggregation and hypophosphorylation of intermediate filaments.,” *Brain Dev*, vol. 20, no. 8, pp. 594–7, Dec. 1998, doi: 10.1016/s0387-7604(98)00056-4.
- [53] L. Ganz and M. Link, “Electrocardiography,” in *Goldman-Cecil Medicine*, 27th ed., 2024, pp. 228-235.e1.
- [54] W. Zareba, S. McNitt, S. Polonsky, and J.-P. Couderc, “JT interval: What does this interval mean?,” *J Electrocardiol*, vol. 50, no. 6, pp. 748–751, 2017, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.07.019.
- [55] J.-P. Couderc, W. Zareba, A. J. Moss, N. Sarapa, J. Morganroth, and B. Darpo, “Identification of sotalol-induced changes in repolarization with T wave area-based repolarization duration parameters.,” *J Electrocardiol*, vol. 36 Suppl, pp. 115–20, 2003, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2003.09.034.
- [56] K. Piotrowicz, W. Zareba, S. McNitt, and A. J. Moss, “Repolarization duration in patients with conduction disturbances after myocardial infarction.,” *Am J Cardiol*, vol. 99, no. 2, pp. 163–8, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.014.
- [57] W. Zareba, S. McNitt, S. Polonsky, and J.-P. Couderc, “JT interval: What does this interval mean?,” *J Electrocardiol*, vol. 50, no. 6, pp. 748–751, 2017, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.07.019.

- [58] B. Surawicz, "Will QT dispersion play a role in clinical decision-making?," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 7, no. 8, pp. 777–84, Aug. 1996, doi: 10.1111/j.1540-8167.1996.tb00583.x.
- [59] D. Li, Y. Weng, G. Zhen, and L. Jiang, "Tp-Te Interval and Tp-Te/QT Ratio Are Valuable Tools in Predicting Poor Outcome in Sepsis Patients.," *Front Cardiovasc Med*, vol. 9, p. 879085, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.879085.
- [60] B. Ş. Çevik, Ş. Arıcı, Z. Ergenç, E. Kepenekli, Ö. Günel, and N. Yakut, "How safe are children with COVID-19 from cardiac risks? Pediatric risk assesment; insights from echocardiography and electrocardiography.," *Turk J Med Sci*, vol. 51, no. 3, pp. 981–990, Jun. 2021, doi: 10.3906/sag-2010-240.
- [61] A. Kup *et al.*, "Tp-Te interval and Tp-Te/QT ratio may be predictive of idiopathic ventricular tachycardia in patients with frequent outflow tract premature ventricular complexes.," *Acta Cardiol*, vol. 76, no. 6, pp. 605–610, Aug. 2021, doi: 10.1080/00015385.2020.1751958.
- [62] S. C. Özbek and E. Sökmen, "Usefulness of Tp-Te interval and Tp-Te/QT ratio in the prediction of ventricular arrhythmias and mortality in acute STEMI patients undergoing fibrinolytic therapy.," *J Electrocardiol*, vol. 56, pp. 100–105, 2019, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.07.004.
- [63] S. J. Pieper and S. C. Hammill, "Heart Rate Variability: Technique and Investigational Applications in Cardiovascular Medicine," *Mayo Clin Proc*, vol. 70, no. 10, pp. 955–964, Oct. 1995, doi: 10.4065/70.10.955.
- [64] M. Malik, "Heart rate variability," *Curr Opin Cardiol*, vol. 13, no. 1, pp. 36–44, Jan. 1998, doi: 10.1097/00001573-199801000-00006.

- [65] P. Corr, K. Yamada, and F. Witkowski, "Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis," in *The Heart and Cardiovascular System*, H. Fozzard, E. Haber, R. Jennings, A. Katz, and H. Morgan, Eds., New York, 1986, pp. 1343–1403.
- [66] "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.," *Eur Heart J*, vol. 17, no. 3, pp. 354–81, Mar. 1996.
- [67] P. K. Stein, M. S. Bosner, R. E. Kleiger, and B. M. Conger, "Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone.," *Am Heart J*, vol. 127, no. 5, pp. 1376–81, May 1994, doi: 10.1016/0002-8703(94)90059-0.
- [68] R. E. Kleiger *et al.*, "Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects.," *Am J Cardiol*, vol. 68, no. 6, pp. 626–30, Sep. 1991, doi: 10.1016/0002-9149(91)90355-o.
- [69] B. Saylan, A. Cevik, V. Tavli, and A. Vitrinel, "Spectral And Time-domain Analyses Of Heart-rate Variability In Children With Severe Upper Airway Obstruction," *Medical Journal of Trakya University*, 2009, doi: 10.5174/tutfd.2009.03323.4.
- [70] M. T. La Rovere, J. T. Bigger, F. I. Marcus, A. Mortara, and P. J. Schwartz, "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators.," *Lancet*, vol. 351, no. 9101, pp. 478–84, Feb. 1998, doi: 10.1016/s0140-6736(97)11144-8.
- [71] J. Nolan *et al.*, "Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and

- assessment of risk trial (UK-heart).,” *Circulation*, vol. 98, no. 15, pp. 1510–6, Oct. 1998, doi: 10.1161/01.cir.98.15.1510.
- [72] M. Kayıkçıoğlu and S. Payzın, “Kalp Hızı Değişkenliği,” *Türk Kardiyol Dern Ars.*, vol. 29, no. 4, pp. 238–245, 2001.
- [73] J. A. Taylor, D. L. Carr, C. W. Myers, and D. L. Eckberg, “Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans,” *Circulation*, vol. 98, no. 6, pp. 547–55, Aug. 1998, doi: 10.1161/01.cir.98.6.547.
- [74] K. K. Tripathi, “Very low frequency oscillations in the power spectra of heart rate variability during dry supine immersion and exposure to non-hypoxic hypobaria,” *Physiol Meas*, vol. 32, no. 6, pp. 717–29, Jun. 2011, doi: 10.1088/0967-3334/32/6/008.
- [75] A. L. Goldberger and P. K. Stein, “Evaluation of heart rate variability,” in *In: UpToDate, Post TW (Ed), Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com> (Accessed on 2023.)*.
- [76] F. Lombardi and P. K. Stein, “Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function,” *Front Physiol*, vol. 2, p. 95, 2011, doi: 10.3389/fphys.2011.00095.
- [77] J. Barry, S. Campbell, E. G. Nabel, K. Mead, and A. P. Selwyn, “Ambulatory monitoring of the digitized electrocardiogram for detection and early warning of transient myocardial ischemia in angina pectoris,” *Am J Cardiol*, vol. 60, no. 7, pp. 483–8, Sep. 1987, doi: 10.1016/0002-9149(87)90290-6.

- [78] C. Madias, “Ambulatory ECG monitoring,” in *Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. (Accessed on August 27, 2023.)*.
- [79] S. J. Doniger and G. Q. Sharieff, “Pediatric Dysrhythmias,” *Pediatr Clin North Am*, vol. 53, no. 1, pp. 85–105, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.pcl.2005.10.004.
- [80] M. Park and R. George, *Pediatric cardiology for practitioners*, 4th ed. 2002.
- [81] M. Hazinski, A. Zaritsky, and V. Nadkarini, *PALS provider manual. Dallas (TX) American Heart Association*. 2002.
- [82] C. M. Hanna and D. S. Greenes, “How much tachycardia in infants can be attributed to fever?,” *Ann Emerg Med*, vol. 43, no. 6, pp. 699–705, Jun. 2004, doi: 10.1016/S0196064403010539.
- [83] A. Sacchetti, V. Moyer, R. Baricella, J. Cameron, and M. E. Moakes, “Primary cardiac arrhythmias in children,” *Pediatr Emerg Care*, vol. 15, no. 2, pp. 95–98, Apr. 1999, doi: 10.1097/00006565-199904000-00004.
- [84] R. Samson, R. Berg, and R. Bingham, “Use of automated external defibrillators for children: an update.,” *Resuscitation*, vol. 57, no. 3, pp. 237–243, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0300-9572(03)00202-8.
- [85] R. Cummins, “Part 1: Introduction to the International Guidelines 2000 for CPR and ECC,” *Circulation*, vol. 102, no. suppl_1, Aug. 2000, doi: 10.1161/circ.102.suppl_1.I-1.
- [86] M. Hazinski, A. Zaritsky, and V. Nadkarini, *American Heart Association: PALS provider manual*. Dallas.
- [87] M. Park, *Pediatric Cardiology for Practitioners*, 4th ed. St. Louis, 2002.

- [88] D. Dubin, *Rapid Interpretation of EKG's*, 6th ed. 2000.
- [89] M. Gewitz and P. Woolf, "Cardiac emergencies," in *Textbook of pediatric emergency medicine*, 5th ed., G. Fleisher and S. Ludwig, Eds., 2005, pp. 717–758.
- [90] G. McEvoy, "Cardiovascular drugs: antiarrhythmic agents," AHFS Drug information.
- [91] J. Perry, "Supraventricular tachycardia," in *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- [92] J. C. Perry and A. Garson, "Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: Early disappearance and late recurrence," *J Am Coll Cardiol*, vol. 16, no. 5, pp. 1215–1220, Nov. 1990, doi: 10.1016/0735-1097(90)90555-4.
- [93] V. S. Chauhan, A. D. Krahn, G. J. Klein, A. C. Skanes, and R. Yee, "Supraventricular Tachycardia," *Medical Clinics of North America*, vol. 85, no. 2, pp. 193–223, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0025-7125(05)70313-8.
- [94] K. Gajewski, "Cardiology," in *The Harriet Lane Handbook: A Manual for Pediatric House Officers*, 17th ed., J. Robertson and N. Shilkofski, Eds., 2005, pp. 159–209.
- [95] M. Park and W. Guntheroth, *How to Read Pediatric ECGs*, 3rd ed. 1991.
- [96] R. Cummins, J. Field, and M. Hazinski, *ACLS Provider Manual*. Dallas, 2003.
- [97] R. V Ditchey, "Safety of Electrical Cardioversion in Patients Without Digitalis Toxicity," *Ann Intern Med*, vol. 95, no. 6, p. 676, Dec. 1981, doi: 10.7326/0003-4819-95-6-676.

- [98] N. Ali, K. Dais, T. Banks, and M. Sheikh, "Titrated electrical cardioversion in patients on digoxin," *Clin Cardiol*, vol. 5, no. 7, pp. 417–419, Jul. 1982, doi: 10.1002/clc.4960050705.
- [99] S. Balaji and L. Harris, "Atrial arrhythmias in congenital heart disease," *Cardiol Clin*, vol. 20, no. 3, pp. 459–468, Aug. 2002, doi: 10.1016/S0733-8651(02)00007-3.
- [100] R. Behrman, R. Kliegman, and H. Jenson, "Cardiac arrhythmias," in *Nelson textbook of pediatrics*, 16th ed., R. Behrman, Ed., 2000, pp. 1343–1361.
- [101] J. A. C. Games and N. El-Sherif, "Atrioventricular Block: Mechanism, Clinical Presentation, and Therapy," *Medical Clinics of North America*, vol. 68, no. 4, pp. 955–967, Jul. 1984, doi: 10.1016/S0025-7125(16)31108-7.
- [102] P. J. Schwartz, M. Periti, and A. Malliani, "The long Q-T syndrome," *Am Heart J*, vol. 89, no. 3, pp. 378–390, Mar. 1975, doi: 10.1016/0002-8703(75)90089-7.
- [103] A. Garson *et al.*, "The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients.," *Circulation*, vol. 87, no. 6, pp. 1866–1872, Jun. 1993, doi: 10.1161/01.CIR.87.6.1866.
- [104] M. J. Ackerman, "The Long QT Syndrome: Ion Channel Diseases of the Heart," *Mayo Clin Proc*, vol. 73, no. 3, pp. 250–269, Mar. 1998, doi: 10.4065/73.3.250.
- [105] A. J. Moss, "Prolonged QT-interval syndromes.," *JAMA*, vol. 256, no. 21, pp. 2985–7, Dec. 1986.
- [106] J. E. Hall and A. C. Guyton, *Guyton Medical Physiology*, 10th ed.
- [107] A. H. Ropper and M. Victor, *Adams & Victor's Principles of Neurology*, 8th ed. 2005.

- [108] D. Taner, *Fonksiyonel nöroanatomi*. 1988.
- [109] L. P. Rowland, *Merritt's Neurology*, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [110] S. Cheng *et al.*, “Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block.,” *JAMA*, vol. 301, no. 24, pp. 2571–7, Jun. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.888.
- [111] K. E. Trinkley, R. L. Page, H. Lien, K. Yamanouye, and J. E. Tisdale, “QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians.,” *Curr Med Res Opin*, vol. 29, no. 12, pp. 1719–26, Dec. 2013, doi: 10.1185/03007995.2013.840568.
- [112] M. A. Zulqarnain, W. T. Qureshi, W. T. O’Neal, A. J. Shah, and E. Z. Soliman, “Risk of Mortality Associated With QT and JT Intervals at Different Levels of QRS Duration (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey).,” *Am J Cardiol*, vol. 116, no. 1, pp. 74–8, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.038.
- [113] M. Veglio *et al.*, “Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort.,” *J Intern Med*, vol. 251, no. 4, pp. 317–24, Apr. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00955.x.
- [114] V.-C. Wu, L.-Y. Lin, and K.-D. Wu, “QT interval dispersion in dialysis patients.,” *Nephrology (Carlton)*, vol. 10, no. 2, pp. 109–12, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1440-1797.2005.00391.x.
- [115] J. Nolan *et al.*, “Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and

assessment of risk trial (UK-heart).,” *Circulation*, vol. 98, no. 15, pp. 1510–6, Oct. 1998, doi: 10.1161/01.cir.98.15.1510.

[116] S. Geurts *et al.*, “Heart rate variability and atrial fibrillation in the general population: a longitudinal and Mendelian randomization study.,” *Clin Res Cardiol*, vol. 112, no. 6, pp. 747–758, Jun. 2023, doi: 10.1007/s00392-022-02072-5.

[117] G. Georgieva-Tsaneva and E. Gospodinova, “Heart Rate Variability Analysis of Healthy Individuals and Patients with Ischemia and Arrhythmia.,” *Diagnostics (Basel)*, vol. 13, no. 15, Jul. 2023, doi: 10.3390/diagnostics13152549.

[118] K. R. Koko *et al.*, “Spectral analysis of heart rate variability predicts mortality and instability from vascular injury.,” *J Surg Res*, vol. 224, pp. 64–71, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.jss.2017.11.029.