

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA MAST HÜCRE AKTİVASYONUNUN
POSTÜRAL ORTOSTATİK TAŞIKARDİ SENDROMU
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. YUNUS EMRE BAYRAK

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ
2020**

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA MAST HÜCRE AKTİVASYONUNUN
POSTÜRAL ORTOSTATİK TAŞIKARDİ SENDROMU
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. YUNUS EMRE BAYRAK

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ABDULKADİR BABAOĞLU

**KOCAELİ
2020**

**Bu tez, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 2019/005 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR DİZELGESİ	iv
TABLolar DİZELGESİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Senkop.....	1
2.1.1. Otonom (Kardiyak olmayan) senkop.....	10
2.1.1.1. Ortostatik tolerans bozukluğu	10
2.1.1.1.1. Vazovagal senkop.....	10
2.1.1.1.2. Ortostatik hipotansiyon.....	13
2.1.1.1.3. Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS)	14
Epidemiyoloji	15
Etiyoloji-Patogenez.....	15
Klinik özellikler	17
Tanı	18
Ayırıcı tanı	19
Tedavi	19
Prognoz	21
2.2. Mast hücre hastalıkları.....	22
2.2.1. Tanım	22
2.2.2. Epidemiyoloji.....	23
2.2.3. Patogenez	24
2.2.4. Mast hücre hastalıkları nedenleri	24
2.2.4.1. Primer mast hücre hastalıkları	24
2.2.4.1.1. Mastositozis	25
2.2.4.1.1.1. Sistemik mastositozis.....	25
2.2.4.1.1.2. Kutanöz mastositozis	25
2.2.4.1.2. Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu	26
2.2.4.2. Sekonder mast hücre hastalıkları	26
2.2.4.3. İdiyopatik mast hücre hastalıkları.....	26
2.2.4.4. Mast Hücre Aktivasyon Sendromu (MHAS).....	26

2.2.5. Tanı	27
2.2.5.1. Triptaz	27
2.2.6. Tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Yöntem.....	30
3.2. Eğik Masa testi.....	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	53
7. ÖZET	55
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	57
9. KAYNAKLAR	59

TEŞEKKÜR

1071’de Sultan Alparslan ile Malazgirt’te başlayan, 1299’da Söğüt’te Osman Gazi ile kök salan, 1922’de İzmir’de Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ile taçlanan Anadolu’yu bizlere yurt yapan bütün şehit ve gazilerimize,

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan değerli hocam, bilim insanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Abdülkadir BABAOĞLU’na,

Asistanlık eğitimimiz sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, uzman olmamızda emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin AYDOĞAN başta olmak üzere tüm öğretim üyelerimize,

Tezimin gerçekleşmesi sırasında bana her aşamasında en büyük desteği veren, ilgisini, sabrını ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen, mesai saatleri dışında bile her zaman yardımcı olmaya çalışan Uzm. Dr. Özlem KAYABEY ÇOLAK’a ve Dr. Öğr. Üyesi Işıl ESER ŞİMŞEK’e,

2019/005 no’lu proje olarak çalışmamıza maddi destek sağlayan Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler Koordinasyon Birimine’ne,

Çalışmamız kapsamında bizi koşulsuz destekleyen Düzen Laboratuvarlar Grubu’na,
Çalışmamızın istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük emek sabibi Dr. Sibel BALCI’ya,

Uzmanlık eğitimim başladığım ilk günden beri her türlü zorlukta bana destek olan, bilgi ve birikimini cömertçe paylaşan, tezimin konusunun belirlenmesinden yazımına kadar her aşamada desteğini esirgemeyen kardeşim Uzm. Dr. Uğur TOPÇU’ya,

Çocukluktan bugünlere eğitim öğretim hayatım boyunca destekte bulunan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürler.

Dr. Yunus Emre BAYRAK

Ocak 2020, Kocaeli

KISALTMALAR DİZELGESİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AD:	Aort darlığı
AY:	Aort yetersizliği
ASD:	Atriyal septal defekt
BS:	Brugada Sendromu
dk:	Dakika
DKB:	Diyastolik kan basıncı
ESC:	European Society Of Cardiology
EEG:	Elektroensefalogram
EKG:	Elektrokardiyogram
EKO:	Ekokardiyografi
KB:	Kan Basıncı
kg:	Kilogram
KTA:	Kalp tepe atımı
KOÜ:	Kocaeli Üniversitesi
L:	Litre
L-BAT:	Doğuştan düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu
LQTS:	Long QT Sydrome
MPCM:	Maculopapular cutaneous mastocytosis
MD:	Mitral darlık
MHAS:	Mast Hücre Aktivasyon Sendromu
MHH:	Mast hücre hastalıkları
mg:	Miligram
MI:	Miyokard İnfarktüsü
MKH:	Maksimum kalp hızı
ml:	Mililitre
mmHg:	Milimetre civa
ms:	Milisaneye

MVP:	Mitral valv prolapsusu
MY:	Mitral yetersizlik
NE:	Norepinefrin
PCO₂:	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PD:	Pulmoner darlık
PFO:	Patent foramen ovale
PHT:	Pulmoner hipertansiyon
POTS:	Postüral Ortostatik Taşikardi Sendromu
PO₂:	Parsiyel Oksijen Basıncı
PVS:	Provakasyonlu vazovagal senkop
OH:	Ortostatik hipotansiyona
s:	Saniye
SCF:	stem cell factor
SKB:	Sistolik kan basıncı
SM:	Sistemik mastositozis
SpO₂:	Pulse oksimetri oksijen saturasyonu
SVT:	Supraventriküler taşikardi
UP:	Ürtikerya pigmentozası
QTc:	Düzeltilmiş QT aralığı
VT:	Ventriküler taşikardisi
VF:	Ventriküler fibrilasyonun
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZELGESİ

Tablo 1. Senkopu Tetikleyici Faktörler.....	3
Tablo 2. Prodromal Semptomlar	3
Tablo 3. Senkop sırasında ve sonrasında görülen semptomlar ve bulgular	4
Tablo 4. Senkopa neden olan mekanizmalar-ilaçlar	5
Tablo 5. Eğik masa testi endikasyonları.....	6
Tablo 6. Senkop nedenleri.....	9
Tablo 7. Mast hücre hastalıkları nedenleri	23
Tablo 8. KOÜ Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı eğik masa testi sonuçları değerlendirme kılavuzu.....	31
Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri	34
Tablo 10. Hastaların poliklinik fizik muayene bulguları	35
Tablo 11. Atak öncesi durum/pozisyon.....	35
Tablo 12. Atak öncesi durum/aktivite	35
Tablo 13. Predizpozan faktörler ve yatkinlaştırıcı olaylar	36
Tablo 14. Atak başlangıcında görülen durumlar	36
Tablo 15. Atak esnası, zamanı, düşme şekli, bilinç kaybı-süresi.....	37
Tablo 16. Cilt rengi, nefes alma şekli, hareketler, travma öyküsü.....	38
Tablo 17. Hastaların laboratuvar bulguları	39
Tablo 18. Eğik masa testi sonuçları ve testte görülen semptomlar	40
Tablo 19. Hastaların eğik masa testi değerleri	40
Tablo 20. Mast hücre aktivasyonu sistem bulguları.....	41
Tablo 21. Mast hücresi hastalıkları semptomları	41
Tablo 22. Mast hücre aktivasyonu semptomu sayısına göre hasta dağılımı	42
Tablo 23. EKG bulguları.....	42
Tablo 24. Ekokardiyografi bulguları	42
Tablo 25. POTS tanısı sırasındaki bulgular	43
Tablo 26. Hastaların serum triptaz düzeyi	43
Tablo 27. POTS ve Kontrol grubu tilt testi sürecinde göre KTA-SKB-DKB değerleri	44
Tablo 28. POTS grubunda tilt testi sürecinde KTA değişikliklerinin kıyaslanması.....	44
Tablo 29. POTS grubunda tilt testi sürecinde SKB değişikliklerinin kıyaslanması	44
Tablo 30. POTS grubunda tilt testi sürecinde DKB değişikliklerinin kıyaslanması.....	45

Tablo 31. Kontrol grubunda tilt testi sürecinde KTA değişikliklerinin kıyaslanması	45
Tablo 32. Kontrol grubunda tilt testi sürecinde DKB değişikliklerinin kıyaslanması	45
Tablo 33. POTS ve Kontrol grubunda eğik masa testi sürecinde KTA-SKB-DKB değişikliklerinin kıyaslanması	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postüral ortostatik taşikardi sendromu (POTS), sıklıkla genç adölesanlarda görülen, birkaç sistemi etkileyen otonom fonksiyon bozukluğudur. Özellikle ayakta durmakla ortaya çıkan sersemlik hissi, çarpıntı, tremor, güçsüzlük, bulanık görme, egzersiz intoleransı ve yorgunluk ile karakterize bir klinik tablodur. Bu yakınmalar ile başvurup eğik masa testi yapılarak POTS tanısı alan hastaların bir kısmında epizodik olarak kızarıklık, kaşıntı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, taşikardi, öksürük öyküsü olduğu tespit edilmiş ve bazı çalışmalarda, bu yakınmaların mast hücre aktivasyon sendromu (MHAS) ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmalarda, tedavide mast hücre stabilizatörü veya lökotrien antagonisti kullanıldığında hastaların semptomlarında azalma olduğu gözlemlenmiştir.^{1,2} Bu nedenle POTS etiyolojisinde mast hücre aktivasyonu olan olguların tanı alması ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Literatürde MHAS ve POTS ilişkisi üzerine erişkin dönemde yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda ise bu konu ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu bilgiler ışığında kliniğimizde POTS tanısı alan hastalarda semptomatoloji yanında MHAS için spesifik belirteç olan serum triptaz düzeyleri ölçülerek POTS-mast hücre aktivasyonu ilişkisinin prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Senkop

Senkop; ani başlangıçlı, kısa süreli, kendiliğinden düzelen geçici bilinç ve tonus kaybının görüldüğü bir klinik tablodur. Presenkop ise, bilinç kaybı olmaksızın geçici postüral tonus kaybının varlığıdır. Genellikle senkop öncesinde prodromal dönem olarak isimlendirilen bir dönem bulunur ve bu dönemde halsizlik, baş dönmesi, göz karaması ve bulantı hissi görülebilir.³ Beyin perfüzyonunda azalma ve/veya kesintiye bağlı bilinç kaybı olması, ani başlaması, kısa süreli olması, kendiliğinden hızlı ve tam olarak düzelmesi, herhangi bir yerden destek alınmadığı zaman postüral tonus kaybına bağlı olarak düşme görülmesi senkopun tanınmasına yardım eden spesifik özelliklerdir.⁴ Çocukların en az %15'inin adölesan dönem sonuna kadar senkop veya presenkop yaşadıkları düşünülmektedir.^{5,6} Senkop, toplumda yaşam boyu görülme prevalansı %20 olan klinik bir sorundur.^{7,8} Her yaş grubunda görülmekle birlikte, özellikle ergenlik döneminde ve 70 yaş

üstünde sıklığı artmaktadır.⁹ Acil servis başvurularının %1-3'ü ve tüm hastane başvurularının %1'i senkop nedeniyle olmaktadır.^{10,11}

Tam bilinç kaybı oluşması için beyin kan akımının 6-8 saniye (s) süre ile aniden kesilmesi veya %30-50 oranında azalması yeterlidir.¹² Beyne giden kanın oksijen miktarında en az %20 azalma olması bilinç kaybı için yeterlidir.¹² Beyindeki çeşitli mekanizmalar ile serebral beslenme ve oksijenizasyonun sabit aralıkta tutulması sağlanır. Serebrovasküler otonom kapasite ile oldukça geniş bir perfüzyon basınç aralığında beyin kan akımı sabit tutulabilir. Lokal metabolik ve kimyasal kontrol mekanizmaları ile düşük PO₂ veya yüksek PCO₂ varlığında serebral damarlarda vazodilatasyon olur. Arteriyel baroreseptörler; serebral kan akımını sabit bir aralıkta korumak için gerekli olan sistemik dinamikleri (kalp hızı, kalbin kasılma gücü ve sistemik vasküler rezistans) düzenler. Kan basıncı arttığı zaman beyin arteriyollerinde daralma, basınç azaldığında ise arteriyollerde genişleme meydana gelir.

Sistemik kan basıncı (KB), kalp debisi ve total periferik vasküler direnç çarpımı olarak ifade edilebilir. Bu iki bileşenden herhangi birinde düşüş olması senkopa neden olabilir. Genellikle her iki bileşenin kombinasyonu görülür. Düşük veya yetersiz periferik direnç, vazodepresör, mikst veya kardiyoinhibitör refleks senkopa neden olabilir. Otonom sinir sistemindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluklar sonucu, dik pozisyonda total periferik vasküler direnç artırılmaz. Yer çekimine bağlı stres, vazomotor yetmezlik ile birleşince, diyaframın aşağısında venöz göllenmeye ve venöz dönüşün azalmasına neden olur. Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının çarpımı olarak ifade edilebilir. Venöz dönüşün azalması kalp debisini azaltarak senkopa yol açabilir. Kalp debisini bradikardi, taşikardi ve kapak hastalıkları da azaltabilir.

Senkopun fizyopatolojisinde şu faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir:⁴

- Beyin kan dolaşımında azalma veya kayıp,
- Kalp atımında geçici bir azalmaya yol açan kardiyak bir patoloji,
- Sistemik arteriyel basınçta düşüş ve buna bağlı beynin kanlanması yetersizlik,
- Enerji veren maddelerin kanda azalmasıyla beynin yetersiz enerjiyle karşılaşması.

Senkopun nedenini belirlemek prognoz açısından önemlidir. Başta kardiyak hastalıklar olmak üzere ciddi hastalıkların ilk bulgusu olabilir. Bu nedenle senkopun başlangıç değerlendirmesi, kapsamlı bir öykü alma, fizik muayene ve bir elektrokardiyogram (EKG) incelemesini içermelidir. Yapısal kalp hastalığı durumu belirsiz, muayene ve EKG'de

yapısal kalp hastalığı düşündürülen bulguları olan hastalarda transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. Ek tanısal değerlendirme, şüpheli senkop etiyolojisi ve hastanın klinik özelliklerine göre planlanabilir.^{8,13}

Muayene bulguları hastaların hastaneye geç başvurmamasından dolayı normal olabilir. Senkoplu hastaların değerlendirilmesindeki amaç, altta yatan kalp hastalığı olan yüksek risk grubundaki hastaların belirlenmesidir. Senkop tanısında eksiksiz ve ayrıntılı öykü önem taşımaktadır. Senkop sayısı, sıklığı ve süresi önemlidir. Böylece geçici bilinç kaybının gerçek senkop olup olmadığı belirlenebilir. Öykü çoğu zaman senkop etiyolojisini aydınlatabilmektedir. Ancak bazı hastalarda kesin bir tanı koymak için doğrulayıcı test gerekebilir. Senkop atakları arasındaki sürenin uzaması senkopa bağlı morbidite ve mortalite olasılığını azaltmaktadır. Kısa bir zaman aralığında sık senkop atakları ise altta yatan ciddi bir hastalığın göstergesi olabilir. Semptomlar, senkop süresi ve tetikleyici faktörleri belirlemek etiyolojide yardımcıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Senkopu Tetikleyici Faktörler

<ul style="list-style-type: none">• Uzun süreli ayakta durma• Postprandiyal periyod• Ani boyun hareketleri• Egzersiz sırasında veya hemen sonra• İdrar, dışkılama, öksürme veya yutma sırasında veya hemen sonra• Sıcak ve/veya kalabalık ortam• Doğum sonrası dönem• Duygusal stres, korku veya aşırı ağrı

Senkop yaşayan hastaların çoğunda, bilinç kaybından önce (en az birkaç saniye veya daha uzun bir süre boyunca) baş dönmesi, bulantı ve göz kararması gibi prodromal semptomlar görülmektedir (Tablo 2) .

Tablo 2. Prodromal Semptomlar

<ul style="list-style-type: none">• Bulantı-kusma• Baş dönmesi• Çarpıntı• Soğuk terleme• Görsel aura veya bulanık görme• Nefes darlığı• Göğüs ağrısı• Baş ağrısı

Prodromal semptomlar olmaksızın görülen senkoplar daha çok kardiyak nedenleri düşündürür. Senkop sırasında hastanın pozisyonunun (ayakta durma, sırtüstü ya da oturma) değerlendirilmesi, senkoptan önceki son pozisyon değişiklikleri ile birlikte etiyojolojiye dair ipuçları sağlar. Vazovagal senkop, en sık hasta dik pozisyonda durduğu zaman ortaya çıkar. Ortostatik hipotansiyon (OH) nedeniyle gelişen senkop sıklıkla sırtüstü pozisyondan dik duruşa geçişle ilişkilidir, ancak ortaya çıkış ile bayılma arasında birkaç dakika geçebilir. Buna karşılık, hasta otururken veya yatarken ortaya çıkan senkop, bir aritmiye bağlı olabilir. Senkop sırasında ve sonrasında gözlenen semptomlar spesifik bir nedeni gösterebilir ^{8,14} (Tablo 3).

Tablo 3. Senkop sırasında ve sonrasında görülen semptom ve bulgular

<ul style="list-style-type: none">• Travma• Yorgunluk• Soğuk terleme• Konfüzyon• Mide bulantısı• Kusma• Çarpıntı• Nefes darlığı• Göğüs ağrısı• Mesane veya barsak inkontinansı

Senkop ile gelen hastada özgeçmiş önem taşımaktadır. Yapısal kalp hastalığı (doğuştan kalp hastalığı, kapak hastalığı, kardiyomyopatiler, geçirilmiş kalp cerrahisi vb.), nörolojik durumlar (epileptik nöbetler, migren vb.), diabetes mellitus, zehirlenmeler (alkol, uyuşturucu ve reçeteli narkotik kullanımı) örnek verilebilir. Aile öyküsünde ani kardiyak ölüm, ailede kardiyomyopati (Hipertrofik kardiyomyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi vb.) veya kanalopati (konjenital uzun QT sendromu, Brugada sendromu, katekolaminerjik polimorfik VT vb.) öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Çeşitli reçeteli ve reçetesiz ilaçlar senkopa neden olabileceğinden, ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Bazı mekanizma örnekleri ve olası ilaçlar şunlardır: (Tablo 4)

Tablo 4. Senkopa neden olan mekanizmalar-ilaçlar

- Hipovolemi – diüretikler
- Elektrolit bozuklukları (örneğin, hipokalemi) – diüretikler
- Hipotansiyon (öncelikle OH) - tüm antihipertansif ajan sınıfları
- Torsades de pointes (QT aralığı uzamasıyla ilişkili polimorfik VT) - antiaritmik ajanlar, anti-enfektif ilaçlar (Azol antifungaller, florokinolonlar, makrolidler vb.), antipsikotik ilaçlar, antidepresanlar, antineoplastikler (tamoksifen, arsenik trioksit)

Senkop nedeniyle başvuran hastalarda fizik inceleme bulguları genellikle normal olmasına rağmen kardiyovasküler sistem ve nörolojik muayene eksiksiz yapılmalıdır.

Vital bulgular; nabız ve kan basıncı, hasta sırtüstü yatarken, otururken ve ayağa kaldırılarak bakılmalıdır. Bu ölçümler ile ortostatik hipotansiyon (OH) tespit edebilir (ayakta durma pozisyonunda veya eğik masa testinin ilk 3 dakikası içinde sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg veya diyastolik kan basıncında ≥ 10 mmHg'dan fazla düşüş olması¹⁵).

Kardiyovasküler sistem muayenesinde; dört ekstremitte kan basıncı ölçüm farklılıkları (olası aort diseksiyonu veya aort koarktasyonunu düşündürür) ve patolojik üfürüm varlığı (aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, miksoma vb.) değerlendirilmelidir.

Senkop ve senkopla ilişkili olmayan durumlar arasındaki fark, çoğunlukla ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayene ile ortaya konabilir.¹⁶ Ancak, bu durumu tespit etmek bazen çok güç olabilir. Hastalarda tam bilinç kaybı durumu, senkop başlangıç semptomları, bilinç kaybı süresi, bilinç kaybı sırasında postural tonus kaybı varlığı, bilincin kendiliğinden düzelişip düzelmediği, bilinç kaybı sonrası sekel varlığı, ve konvülsiyon bulgularının görülüp görülmediği sorgulanmalıdır.

Olguların yaklaşık %50'sinde, ilk değerlendirmede fizik muayene ve EKG bulguları ile senkopun kesin nedeni belirlenebilmektedir. Belirli bir tanısı olan hastalar daha ileri tanısal değerlendirme gerektirmez, ancak bazı durumlarda doğrulayıcı tanısal testler gerekebilir. Doğrulayıcı testlerin gerekli olmadığı durumlar aşağıda sıralanmıştır.

- Korku, şiddetli ağrı veya duygusal stres gibi tipik prodromal semptomlarla ilişkili vazovagal senkop.
- İdrar yaptıktan, dışkıladıktan, öksürdükten veya yutkunduktan sonra meydana gelen durumsal senkop.
- Postüral değişiklik öyküsü ile ilişkili senkop veya presenkop ortostatik (postüral) senkop.

- Taşıaritmisi veya bradikardisi ile ilgili EKG kanıtı olan aritmisi ile ilgili senkop.

Olguların yaklaşık %30'unda, ilk değerlendirmede fizik muayene ve EKG bulguları ile senkopun olası nedeni belirlenebilmektedir. Olası tanıya göre, ileri tanısal değerlendirme ve doğrulayıcı tanısal testler yapılır.

Olguların yaklaşık %20'sinde, ilk değerlendirmede fizik muayene ve EKG bulguları ile senkopun olası nedeni belirlenmemektedir. Bu tür hastalarda, sonraki değerlendirme stratejisi, olayların ciddiyetine, sıklığına ve eşlik eden kalp hastalığının varlığına göre değişir.

Belirli bir tanısı olan hastalar genellikle daha ileri tanısal değerlendirme gerektirmez, ancak bazen doğrulayıcı test gerekebilir. Bu testler aynı zamanda tedavinin planlanmasına da yardımcı olabilir. Bazı merkezlerde vazovagal senkop tanısında eğik masa testi kullanılmaktadır.

Eğik masa testi belirgin bir kalp rahatsızlığı olmayan bireylerde senkop etiyolojisinin aydınlatılmasında en değerli tetkiktir.^{8,14} Eğik masa testinin yapılmasına yönelik endikasyonlar aşağıda gösterilmiştir.^{8,14,17-21} (Tablo5).

Tablo 5. Eğik masa testi endikasyonları

- Klinik olarak vazovagal senkopu düşündüren prodromal dönem belirtilerinin bulunduğu senkoplu vakalar
- Pilot, cerrah, makine operatörü, şoför gibi yüksek riskli meslek sahibi kişilerde açıklanamayan tek bir senkop bulunması
- Organik kalp hastalığı olmayan ya da olup kardiyak nedenin ekarte edildiği yineleyen senkopu olan olgularda
- Senkop sebebinin (asistoli, atriyoventriküler blok gibi) tespit edildiği hastalarda eşlik eden vazovagal senkopun tedavi planını etkileyebileceği düşünülüyorsa
- POTS açısından değerlendirilen hastalar
- Refleks senkop ile OH arasında ayırım yapmak için
- Senkop ile epilepsi arasında ayırım yapmak veya psikojenik nonepileptik nöbetlerin teşhisini koymak

Eğik masa testi güvenilir bir testtir. Bugüne kadar test ile ilişkili bir ölüm olayı bildirilmemiştir. Testin kesin duyarlılığının değerlendirmesi zordur. Farklı laboratuvarlarda duyarlılığı %30-80 arasında, oldukça değişken olarak saptanmaktadır.^{13,22,23} Bu farklılığın temel nedeni kullanılan test protokolleridir. İlaç kullanılmasıyla duyarlılık daha da artarak %80'in üzerine çıkabilir.^{18,20,24-26}

Vazovagal senkop en sık görülen senkop nedeni olup yapısal kalp hastalığı olmayan nadir senkop atakları olan hastalarda çoğunlukla vazovagal senkop görülmektedir. Bunu sırasıyla kardiyak aritmiler ve ortostatik hipotansiyon izlemektedir.^{9,13,27} Farklı çalışmalarda, aritmilerin senkop vakalarının % 4-38'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir.¹³ Bu nedenle Wolff-Parkinson-White sendromu, Uzun QT sendromu, Brugada sendromu ve atriyoventriküler bloklar gibi altta yatan aritmileri dışlamak amacıyla EKG incelenmelidir. Yapısal kalp hastalığı olan ya da muayene ve EKG'de yapısal kalp hastalığı düşündüren bulguları olan hastalarda EKO yapılmalıdır.

Senkoptan şüphelenilen geçici bilinç kaybı olan bir hastanın değerlendirmesinde, klinisyen mutlaka senkopu taklit eden, ancak gerçek senkop olmayan koşulları göz önünde bulundurmalıdır. Bu koşullardan en yaygın olanları epileptik nöbetler, uyku bozuklukları, travma ve bazı psikiyatrik durumlardır.

Çocuklarda senkop etiyojisi sıklıkla iyi prognozludur, ancak ani ölüm potansiyeli olan daha ciddi (genellikle kardiyak) hastalıkların sonucu olarak da senkop görülebilir. Pediatrik yaş grubundaki senkop vakalarının büyük çoğunluğu vazomotor tonusta değişiklikler sonucu oluşmaktadır.^{28,29} Senkopun hayatı tehdit eden nedenleri genellikle kalp hastalıklarına bağlıdır.

Tekrarlayan senkopu olan hastalarda veya tanı konulamayan durumlarda, 24 saatlik Holter EKG ile izlem, olay kaydedici ve eğik masa testi etiyojisi aydınlatmak için kullanılabilir.

Pediatrik senkopun uygun yönetimi altta yatan nedenin uygun şekilde tanınmasını ve tedavisini gerektirir. Vazovagal (nörokardiyojenik) senkoplu ve POTS'lu çocuklar ve ergenlerde farmakolojik olmayan yaşam tarzı değişiklikleri önerilebilir.

Bayılmayı tetikleyebilecek olaylardan kaçınılmalıdır (örneğin; uzun süreli ayakta durma, uzun süreli sıcak banyo, sıcak ortamlarda karbonhidrattan zengin beslenme, sıcak dönemlerde yetersiz sıvı alımı).

Bayılma hissinin ilk ortaya çıkması ile tedbir alınması önerilir. Çömelmek, yere yatarak ayaklarını sandalye yardımı ile yukarı kaldırmak bacaklarda göllenen kanın beyin kan akımı olarak tekrar yönlendirilmesine ve şikayetlerin düzelmesine yardımcı olabilir.

Bacakları çaprazlayarak ayakta durmak, ağırlığı sırasıyla ayakların birinden diğerinin üzerine vermek ya da topukları üzerinde öne arkaya hareket etmek bacak kaslarının

kasılması ile bacaklarda venöz göllenmeyi önleyebilir, kanı dolaşıma yönlendirebilir. Elastik destek çorabı kullanılabilir.

Oral su alımını günde yaklaşık 30-50 mL/kg'a çıkarılmalıdır (örneğin, 50 kg'lık bir ergende 1,5 ila 2,5 L). Bu sıvı alımı normal bireylerde ve otonomik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kan basıncı yükselmesine neden olur. Yeterli sıvı alımı tekrarlayan bayılma atakları olmasını engelleyebilir.

Diyetle birlikte alınan tuz miktarı arttırılabilir. Yemeklere tuz eklenmesi veya maden suyu gibi yüksek minarelli içecekler tüketilmesiyle tuz alımı arttırılabilir. Hastanın hipertansiyonu varsa tuz alımı artırılmamalıdır. Kafeinli içeceklerden kaçınılmalıdır.

Yatağın başını 10 derece kaldırarak yatma gece boyunca olan tuz kaybını azaltır. Dayanıklılığı arttırmaya yönelik sporlar yardımcı olabilir.

Vazovagal senkoplu ve POTS'lu pediatrik hastaların çoğunluğu bu farmakolojik olmayan tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile iyileşebilir. Artmış sıvı ve tuz alımına rağmen senkop yaşamaya devam eden hastaları, ek değerlendirme için bir pediatrik kardiyoloğa yönlendirilmek gerekir.

Farmakolojik ajanlar:

- Mineralokortikoid: Fludrikortizon düşük dozda (0,1 mg/doz 1 veya 2 kere, erişkin: 0,2 mg/gün) tuz alımını arttırılarak alınabilir.
- β - Bloker tedavisi: Atenolol (1-1,2 mg/kg/gün ağızdan, max doz: 2 mg/kg/gün) propranolol (1-2 mg/kg/gün ağızdan 2 veya 3 dozda), metoprolol (1,5 mg/kg/gün ağızdan 2 veya 3 dozda) en çok kullanılan ilaçlardır.
- α -Agonist tedavisi; psödoefedrin kombinasyonu kalp hızını uyarır, periferik vasküler tonusu artırır, refleks bradikardiyi ve venöz dilatasyonu önler.
- Serotonin agonistlerinin refrakter senkoplu hastaların tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.

Tablo 6. Senkop Nedenleri

OTONOMİK (NONKARDİYAK)

Ortostatik tolerans bozukluğu grubu

Vazovagal senkop (basit, nörokardiyojenik veya nöral ilişkili senkop)

Ortostatik (postural) hipotansiyon (disotonomi)

Postür al ortostatik taşikardi sendromu (POTS)

Egzersiz ilişkili senkop

Durumsal senkop

Nefes tutma nöbeti

Öksürük, işeme, defekasyon v.s.

Karotis sinüs hipersensitivitesi

Aşırı vazovagal tonus

KARDİYAK

Aritmiler:

Taşikardiler: Supraventriküler taşikardi, atriyal flutter/fibrilasyon, ventriküler taşikardi (uzun QT sendromu, aritmojenik sağ ventrikül displazisi), Brugada sendromu.

Bradikardiler: Sinüs bradikardisi, asistol, tam kalp bloğu, pace maker işlev bozukluğu

Obstruktif bozukluklar:

Çıkış yolu obstrüksiyonları: Aort stenozu (AS), pulmoner stenoz (PS), hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner hipertansiyon

Giriş yolu obstrüksiyonları: Mitral stenoz (MS), tamponat, konstriktif perikardit, atriyal miksom

Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu: Koroner arter anomalileri, hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati, mitral valv prolapsusu (MVP), aritmojenik sağ ventrikül displazisi

NÖROPSİKİYATRİK

Hiperventilasyon

Nöbetler

Migren

Histeri

Tümörler

METABOLİK

Hipoglisemi ve elektrolit bozuklukları

İlaçlar / toksinler

Anoreksiya Nervosa

2.1.1. Otonomik (Kardiyak Olmayan) senkop

Yer çekimi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, endokrin sistem başta olmak üzere tüm sistemler ve otonom sistem vücudun pozisyon değişikliklerinde kan akımının düzenlenmesinde etkilidir.³⁰ Kalp hızı ve kan basıncının otonom kontrolündeki geçici değişiklikler hipotansiyon ve bilinç kaybına yol açabilir. Bu durum otonom senkop olarak tanımlanır.³

2.1.1.1. Ortostatik Tolerans Bozukluğu

Ortostatik stres esnasında, ayakta durma pozisyonunda daha çok görülen kalp hızı, kan akımı ve kan basıncı düzenlenmesindeki bozuklukları kapsar. İnsan ayağa kalktığında yaklaşık 300-700 ml kan aşağıya doğru yer değiştirmekte ve kalp seviyesinin aşağısındaki venler kanla dolup kalbe geri dönüş azalmaktadır. Venöz göllenmeye sekonder kan basıncındaki hidrostatik düzenden dolayı serebral perfüzyon azalır.^{31,32} Beyin kan akımı ve kan basıncının devamı için nörolojik kompensasyon mekanizmaları gerekmektedir. Bu kompensatuar mekanizmalar olmazsa, kardiyak seviyenin üstündeki beynin pozisyonu ve alt tarafındaki yer çekimine bağlı olan büyük venlerin içinde kanın göllenmesi nedeniyle beyne giden kan miktarının hızla azalması serebral iskemi ve bilinç kaybına neden olabilir.³³ Başlıca üç türü tanımlanmıştır. Bunlar; vazovagal senkop, ortostatik hipotansiyon ve postüral ortostatik taşikardi sendromudur.

2.1.1.1.1. Vazovagal senkop

En sık görülen senkop ve refleks senkop tipidir. Basit senkop, nöral ilişkili senkop veya nörokardiyojenik senkop olarak da adlandırılır. Refleks senkop, kan basıncının otoregülasyonunda bozukluktan kaynaklanan ve geçici bilinç kaybıyla sonuçlanan serebral perfüzyon basıncında düşüşle ortaya çıkan senkop tiplerini tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Normal koşullarda dolaşımın kontrolünde yararlı olan kardiyovasküler reflekslerin bir tetikleyiciye karşılık geçici olarak çalışmaması durumunda meydana gelen ve vazodilatasyona ve/veya bradikardiye yol açan ve bunun sonucunda arteriyel kan basıncını düşürüp beyin kan akımını azaltan çeşitli heterojen durumları kapsar.³⁴ Dik pozisyonunda vazokonstriktör tonusta bir kayba bağlı hipotansiyon mevcutsa vazodepresör, bradikardi veya asistol varsa kardiyoinhibitör, her iki mekanizmanın mevcut olması durumunda ise karma (mikst) terimi kullanılır. Diğer refleks senkop tipleri ise karotis sinüs senkopu ve durumsal senkoptur. Vazovagal senkop, ağrı ya da duygusal değişiklikler ile tetiklenebilir, ancak sıklıkla belirli bir tetikleyici tanımlanamaz.³⁵⁻³⁸

Vazovagal senkop, genellikle 30 saniyeden daha uzun süre ayakta (ortostatik stres) iken, duygusal strese, ağrıya ya da medikal uygulamalara (kan alma) maruz kalındığında ortaya çıkar. Terleme, sıcaklık hissi, mide bulantısı ve solukluk bulguları olan, hipotansiyon ve bradikardi ile ilişkili bir senkop sendromudur ve senkop sonrası hastalarda yorgunluk görülebilir.²¹

Vazovagal senkop, en sık görülen senkop şeklidir. 40 yaş öncesi senkop olaylarının %85'inden fazlası vazovagal senkopla ilişkili olup adölesan kızlarda daha sık görülmektedir. Bir çalışmada vazovagal senkopun ilk atağının görülme yaşı ortancasının 14 yıl olduğu gösterilmiştir. Vazovagal senkopu olan çoğu insan ilk senkop atağını 40 yaşından önce geçirmektedir.³⁹

Normal arteriyel kan basıncı, karotis sinüs ve arkus aortada yerleşmiş baroreseptörlerce denetlenerek sağlanır. Arteriyel kan basıncının azalması sempatik uyarıların artmasına, vagal uyarıların azalmasına sebep olur. Efferent sempatik yol, kalp duvarları ve intratorasik damarlarda yerleşmiş baroreseptörler tarafından da kontrol edilir ve bunlara kardiyopulmoner baroreseptörler denir. Kalp dolumundaki artış bu reseptörleri uyarır ve sempatik sistem inhibe olur. Kalp dolumundaki azalma sempatik sistemi aktive eder. Sağlıklı bireylerde uzun süre ayakta durma ve ayağa kalkınca yaklaşık 300-700 ml kan alt ekstremitelere iner.^{31,32} Kan basıncında geçici düşmeye neden olan bu durum baroreseptörleri uyarır. Sonuç olarak sempatik sistem aktivitesinde refleks artış ve parasempatik sistem aktivitesinde azalma ile periferik arteriyel vazokonstriksiyon, venokonstriksiyon, kalp hızında ve kontraktilitesinde artış ortaya çıkar. Renin-anjiyotensin ve vazopressinin dahil olduğu nöroendokrin sistem de uzun süren ortostatik strestte hemodinamik dengenin sağlanmasına yardım eder. Bu reseptörler için diğer önemli nokta kalbin inotropik durumudur.⁴⁰ Ayağa kalkma bu otonomik siklusu faaliyete geçirir. Bu da ventrikül içinde ve arkus aorta ile karotis sinüsteki damar içi volümün azalmasına neden olur. Böylece reseptörlerdeki afferent nöral aktivite baskılanır, sempatik tonus artar ve kan basıncı normal düzeyde tutulur.

Vazovagal senkopa yatkın kişiler uzun süren ortostatik strese yeterli nöro-kardiyak uyumu sağlayamazlar. Bu kişilerde ortostatik strese yanıt olarak katekolaminler salgılanır ve kardiyak adrenerjik tonusta artış ortaya çıkar, miyokard kontraktilitesi artar. Sonuçta kalpteki mekanoreseptörler uyarılır. C fibrilleri ile santral sinir sistemindeki vazomotor merkeze sinyaller iletilir. Refleks vazodilatasyon (vazodepresör yanıt), bradikardi

(kardiyoinhibitör yanıt) ya da ikisi birden (mikst yanıt) ortaya çıkar. Bu durum hipotansiyon, serebral hipoperfüzyon, serebral hipoksi ve senkop ile sonuçlanır. Bu paradoks yanıt Bezold-Jarisch refleksi olarak da bilinir.

Uzamış ortostatik strese kardiyovasküler yanıtın dört fazı tanımlanmıştır.⁴¹

1. Kompansasyon: Periferik vasküler dirençteki artışa paralel olarak diyastolik basınç artar. Bu dönemde vagal aktivite ve baroreseptör refleks duyarlılığı azalır.
2. Taşikardi: Kalp hızı progresif olarak artar. Vasküler dirençte minimal değişiklik olur.
3. İnstabilite: Kalp hızı ve kan basıncında bazı kişilerde çok belirgin olabilen dalgalanmalar görülür. Bu dönemde vagal aktivite ve barorefleks duyarlılığı düşüktür.
4. Presenkop: Kalp hızı ve kan basıncı aniden azalır. Vakaların çoğunda (% 71) önce hipotansiyon, % 14'ünde ise önce bradikardi gelişir. Bu dönemde vagal aktivite ve baroreseptör duyarlılığı artmıştır.

Vazovagal senkop tanısı özgeçmiş, prodromal semptomlar, fizik muayene ve senkop sonrası semptomlar ve bilinç kaybının düzelme süresine dayanılarak konur. Bayılma genellikle uzun süre ayakta durduktan veya oturduktan sonra meydana gelir. Prodromal özellikler progresif presenkop, sıcaklık hissi, kızarıklık, bulantı, karın ağrısı, görme bulanıklığı ve görme kaybıdır. Bilinç kaybı genellikle 1-2 dakikadan az sürer. Hastalar senkoptan sonra birkaç dakika-saatlerce kendilerini çok yorgun hissederler. Dikkatli ve ayrıntılı tıbbi öykü alınması ile tanı konulabilir.²¹

Vazovagal senkoplu çoğu hasta, senkop öyküsü ile hastaneye başvurur. Hastalarda klasik olarak baş dönmesi, solukluk, terleme, çarpıntı, bulanık görme ve bulantı hisleri yaygın olarak görülür. Bu prodrom semptomları takiben bilinç kaybı ve kas tonusu kaybı görülür. Hastalarda bilinç kaybı kendiliğinden düzelmelidir. Olay sırasında, hasta genellikle bradikardik, hipotansif, soluk ve terli olacaktır. Olaydan sonra, hastanın tamamen normal bir fizik muayenesi olmalıdır. Fizik muayenedeki anormallikler veya atipik öykü, senkopun altta yatan nedenleri hakkında daha ayrıntılı bir değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir.

Vazovagal senkop için en önemli tanı koyma yöntemi öyküdür. Değişik protkollerde eğik masa testi vazovagal senkop tanısında yararlıdır, ancak özgünlüğü ve tekrarlanabilirliği tartışmalıdır. Vazovagal senkop için yapılan eğik masa testleri incelendiğinde duyarlılık % 78-92, özgüllük % 90 saptanmıştır.²¹ Yüksek dozlarda

isoproterenol kullanımı ile yapılan eğik masa teslerinde özgülülüğün azaldığı bildirirmiştir.⁴³

Vazovagal senkop konservatif olarak tedavi edilir. Hastalar tetikleycilerden kaçınmalıdırlar. Hacim durumlarını iyileştirmek için daha fazla sıvı tüketmeleri önerilir. Hastalar vazovagal bir olayın prodromal belirtiler konusunda eğitilir ve prodromal belirti hissetmeleri durumunda kendilerini yatar pozisyona getirmeleri tavsiye edilir. Bu genellikle senkopu önler ve travmatik düşme riskini azaltır.⁴³⁻⁴⁷

2.1.1.1.2. Ortostatik hipotansiyon (Disotonomi)

Ortostatik hipotansiyon (OH), Amerikan Otonomik Topluluğu ve Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından ayağa kalkıldığında üç dakika içinde ≥ 20 mmHg'lik sistolik kan basıncı düşüşü veya ≥ 10 mmHg'lik bir diyastolik kan basıncı düşüşü olarak tanımlanan bir durumdur.⁴⁸ Ortostatik intolerans ise yatar pozisyondan ayakta durma pozisyonuna geçerken semptomların gelişmesi anlamına gelmektedir.⁴⁸ Sağlıklı kişilerde, kas kasılması, vücudun bazı bölgelerinde kanın birikmesini önleyen tek yönlü valfler yoluyla kanın kalbe venöz geri dönüşünü artırır. Otonom sinir sistemi, damarları ve arterleri daraltarak genişleterek, kalp atım hızı ve kalp kasılma durumunu artırarak-azaltarak pozisyondaki değişikliklere göre cevap verir. Bu mekanizmalarda bozukluk olduğunda veya hasta hipovolemik ise, ortostatik hipotansiyon oluşabilir. OH'lu kişilerde, venöz dönüş yer çekimi etkisiyle azalarak kan basıncında düşüşe neden olur ve beyin iskemisine sebep olabilir.

Ortostatik hipotansiyon uzun süreli yatma veya ayakta durma, kan kaybı, dehidratasyon, hamilelik, adrenal yetmezlik gibi dolaşan kan hacminde azalma yapan durumlarda artış gösterir. Kalsiyum kanal blokerleri, vazodilatatörler, fenotiazinler gibi sempatik vazomotor cevaba etkili ilaçlar ortostatik senkopa eğilimi arttırmırlar. Senkoplu hasta değerlendirilirken şikayet anında kan basıncı ölçülmeli, hareket etmeksizin 3 dakika ayakta kalmakla sistolik kan basıncında 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg düşüş olursa ortostatik hipotansiyon akla gelmelidir.^{49,50} OH'un birkaç olası nedeni arasında ilaçlar; bozulmuş venöz dönüş, hipovolemi ve kalp yetmezliği gibi nörojenik olmayan nedenler; multisistemik atrofi ve diyabetik nöropati gibi nörojenik nedenler sayılabilir.

Nörojenik olmayan OH gençlerde yaygındır. İlaçlar veya hipovolemi (örn. dehidratasyon, kanama) neden olabilir. Otonomik fonksiyonda yetersizlik yoktur.

Nörojenik OH ciddi otonom hastalık varlığını gösterir. Sempatik sinirlerden norepinefrinin yetersiz salınması nedeniyle otonomik vazokonstriktör mekanizmalarda yetersizliğe neden olur.¹⁵ Bu nedenle kalp hızı ayakta dururken uygun şekilde artmayabilir.

Tedavi genel olarak altta yatan nedene yöneliktir ve çeşitli farmakolojik veya farmakolojik olmayan tedaviler semptomları hafifletebilir.⁵¹ İzometrik egzersiz, elastik çoraplar, yüksek tuz diyeti ile semptomlarda gerileme sağlanmıştır. Midodrin, droksidopa, fludrokortizon, atomoksetin ve yohimbin gibi destekleyici ilaçlar kullanılabilir.⁵² Hastalara dikey pozisyona yavaş bir şekilde geçilmesi önerilmelidir.

2.1.1.1.3. Postüral Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS)

Postural Ortostatik Taşikardi sendromu (POTS), sıklıkla genç adölesanlarda görülen, birkaç sistemi etkileyen otonom fonksiyon bozukluğudur. Özellikle ayakta durmakla ortaya çıkan sersemlik hissi, çarpıntı, tremor, güçsüzlük, bulanık görme, egzersiz intoleransı, yorgunluk ve ortostatik taşikardi ile karakterize bir klinik tablodur.⁵³ Kalp Ritm Derneği'nin (Heart Rhythm Society) 2015 yılında yayınladığı konsesüse göre; eğik masa testinde; testin ilk 10 dakikasında, yatay pozisyondan dikey pozisyona geçildiğinde, 30 saniyeden daha uzun bir süre boyunca kalp hızında ≥ 30 atım/dakika artış olması (12 ile 19 yaş arasındaki bireylerde ≥ 40 atım/dk artış olması) ve ortostatik hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncı 20 mmHg'dan fazla düşüş olmaması) ile POTS tanısı konulmaktadır.²¹ Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (European Society Of Cardiology) (ESC) 2018'de yayınladığı yönergeye göre; testin ilk 10 dakikasında, yatay pozisyondan dikey pozisyona geçildiğinde, kalp hızında ≥ 30 atım/dakika artış olması ya da kalp hızının ≥ 120 /dakika olması ve ortostatik hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncı 20 mmHg'dan fazla düşüş olmaması) ile POTS tanısı konulmaktadır.⁵⁴ Ayrıca hastalarda fonksiyonel gastrointestinal yakınmalar (kronik karın ağrısı, bulantı, kabızlık, şişkinlik, diyare), migren tipi baş ağrısı, kronik yorgunluk, uyku bozuklukları ve kas-iskelet sistemi yakınmaları görülebilir.^{55,56} Ortostatik taşikardi sendromun bir bileşeni olmakla birlikte POTS sistemik bir hastalıktır. POTS'ta presenkop daha yaygın olmasına rağmen, senkop da görülebilmektedir.

Epidemiyoloji

POTS, en sık görülen ortostatik tolereans bozukluğudur. ABD’de 500.000 hastanın bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir.⁵⁷ Dört ayrı yayınlanan çalışmada POTS prevalansı birbirine yakın olup yaklaşık % 0.2’dir.⁵⁸⁻⁶¹ 15-25 yaş aralığında daha sık görülmeyle birlikte olguların % 75’den fazlası kız olup kız/erkek oranı 4-5/1’dir.⁶²⁻⁶⁴ Kızlarda POTS’un daha fazla görülmesinin nedeni bilinmemekle birlikte kas sempatik sinirlerinin dışındaki farklılık ve azalmış kas hareket hacminden dolayı olabileceği düşünülmektedir.^{65,66}

Etiyoloji-Patogenez

POTS hastalarını tanımlamak için otonomik denervasyon, hipovolemi, hiperadrenarjik uyarı, kondisyon düşüklüğü ve hipervijilans gibi birçok mekanizma tanımlanmıştır.⁶⁷ Bu mekanizmalar genellikle birlikte görülebilir.

- **Periferik Otonom Denervasyon (Nöropatik POTS):** Nöropatik POTS hastalarının alt ekstremitelerde sinirlerinde periferik sempatik denervasyon bulunmaktadır. Bu durum ortostatik strese cevap olarak termoregülatör ter testinde ayaklarda terleme kaybı, kantitatif sudomotor refleksi testi ve alt ekstremitelerde norepinefrin salınımının bozulması ile gösterilebilir.⁶⁸ Geniş bir seride olguların %54’ünde daha çok ayak ve ayak parmaklarındaki postganglionik sudomotor liflerde otonom nöropati olduğu gösterilmiştir.⁶³ Bozulmuş sempatik tonusun venokonstrüksiyonu azalttığı, bunun da alt ekstremitelerde ve splanknik yatakta venöz göllenmeye neden olduğu düşünülmektedir. POTS’ta azalmış splanknik, periferik direnç ve artmış venöz göllenmeyi kompanse etmek için kardiyak debi artar, bu da POTS’un nöropatik mekanizmasını açıklamaktadır.⁶⁹ Ehlers-Danlos Sendromu tanımlı hastaların kan damarlarındaki anormal bağ dokusu rutin hidrostatik basınç değişikliklerinde venlerin aşırı genişlemesine neden olur böylelikle bu hastalar ortostatik tolerans bozukluğuna yatkın olurlar.⁷⁰ Bazı hastalarda otoimmün hastalıklara bağlı otonom denervasyon olabileceği düşünülmektedir.
- **Hipovolemi (Hipovolemik POTS):** POTS’lu hastaların % 70 kadarının kan volümü azalmıştır. Sağlıklı bireylerle kıyaslandığında hastaların birçoğunun düşük plazma renin aktivitesi ve düşük aldosteron seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Bazı hastalar uygunsuz biçimde yüksek plazma anjiyotensin II seviyeleri ile

tanımlanan düşük akım fenotipine sahiptir. Bu durum bu hastalarda anjiotensin dönüştürücü enzim II aktivitesinin azaldığını göstermektedir.⁷¹ Bulantıya bağlı yetersiz su alımı ya da ishale bağlı aşırı sıvı kaybı ile ilişkili gastrointestinal hastalıklar hipovolemi ile sonuçlanabilir. Hipovolemi sekonder ortostatik semptomlar ve taşikardi ile birlikte görülebilir. Bu durum da gastrointestinal hastalıklara eşlik eden POTS'ta akılda tutulmalıdır.⁶⁷

- **Sempatik Aktivite Artışı (Hiperadrenerjik POTS):** Bu durum hastaların % 50 kadarında görülmektedir. Ayakta 10 dakika durulduğunda sistolik kan basıncı ≥ 10 mmHg artması ve plazma norepinefrin seviyelerinin ≥ 600 pg/mL olması ile ilişkilidir. Bu hastalarda epizodlar sadece ortostatik stresle değil duygusal uyaran ve fiziksel aktivite ile de tetiklenebilir. Bu hastalarda diğer POTS etiyojilerindeki gibi nabız artışı olur ancak çarpıntı, anksiyete, taşikardi ve titreme gibi belirgin sempatik aktivasyon semptomları bu grupta daha çok görülmektedir.⁵⁸ Sağlıklı bireylerde hemodinamik değişikliğe neden olmayan isoproterenol dozlarına hiperadrenerjik POTS'lu hastalar hassastır ve belirgin taşikardik cevaplar vermektedirler. Hiperadrenerjik POTS hastalarında hipertiroidizm ya da feokromositoma olasılığı da düşünülmektedir. Hiperadrenerjik durumlar voltaj kapılı potasyum kanallarına karşı oluşan antikorlarla ilişkili limbik ensefalit ya da Morvan Sendromu gibi immün hastalıklara sekonder de görülebilir.⁷²
- **Düşük kondisyon:** POTS'lu hastalar genellikle zayıf egzersiz kapasitesine sahip olup kondisyonları düşüktür.⁷³ Bu hastalar egzersizle geliştirilebilen azalmış sol ventrikül kütlesi, atım hacmi ve kan volümüne sahiptir. Ayakta iken azalmış preload nedeniyle POTS hastalarında atım hacmi azalır.⁷⁴ Bu bulgular kondisyonda azalma yaratmaktadır. Düşük kondisyon altta yatan patofizyolojiden bağımsız olarak ortostatik semptomların gelişmesinde önemli bir faktördür.⁷⁵ Yatak istirahati ya da düşük kondisyon vazokonstrüktör baroreseptör refleksi ve vestibülosempatik refleksin geliştirilmesini azaltarak hastalarda ortostatik intoleransa zemin hazırlar.⁷⁶
- **Anksiyete ve Hipervijilans:** Vijilans herhangi bir tehlikeye karşı uyanık olma, tetikte olma durumu olup POTS'lu hastalarda anksiyete ve somatik vijilans daha fazla görülmektedir. Bu durum semptomların kaynağının somatik hipervijilansın rolü olabileceğini düşündürmektedir.⁷⁴ Ayrıntılı fizyolojik ve psikometrik çalışmalar POTS'ta sıklıkla anksiyetenin bulunduğunu gösterirken, ortostatik strese

yanıt olarak gelişen nabız artışının anksiyeteye bağlı olmayıp altta yatan fizyolojik anormalliğe bağlı bir yanıt olduğunu göstermektedir.

- **Barorefleks anormallikleri:** POTS'ta ayakta kan basıncı değişiklikleri olmadan nabızda artış olması, barorefleks kontrolünde primer bir sorunu göstermektedir. POTS'ta Valsalva manevrasına sekonder kalp hızı değişiklikleri ile ölçülen vagal barorefleks cevabı azalmıştır.^{77,78}
- **Genetik anormallikler:** 152 POTS'lu hastayı içeren bir çalışmada hastaların %12,5'inde ailede ortostatik intolerans öyküsü bildirilmiştir.⁶³ Bir ailede, sinaptik boşlukta norepinefrin alımında görevi olan norepinefrin taşıyıcısını kodlayan gende mutasyon tespit edilmiştir.⁷⁹ Bozulmuş norepinefrin mekanizması POTS'un gözlenen klinik bulgularını açıklayan aşırı sempatik aktivasyona katkıda bulunur. POTS tanılı bazı hastalarda nitrik oksit sentaz ve beta-2 adreno reseptör kodlayan genlerde polimorfizmler gösterilmiştir.^{80,81} GNB3, C825T gen polimorfizmleri, çocuklarda ve adölesanlarda POTS için risk faktörü olabilir.⁸²
- **İlişkili Hastalıklar:** Kronik yorgunluk sendromu ve mitral kapak prolapsusunun klinik özellikleri POTS ile benzerlik göstermektedir. Mast hücre aktivasyon anormallikleri (İdrar metilhistamininde anormal artışlarla ilişkili flushing epizodları) bazı POTS hastalarında görülmüştür.¹ Histamin gibi vazoaaktif maddeler, mast hücre aktivasyonunda salınmaktadır ve klinik bulgulara katkıda bulunmaktadır. POTS'ta mast hücre aktivasyonunun stres ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. POTS, Ehlers-Danlos Sendromu ve eklem hipermobilitate hastalıkları ile de ilişkilidir.^{83,84}

Klinik Özellikler

POTS hastaları baş dönmesi, sersemlik, özellikle bacaklarda olan güçsüzlük, bulanık görme, ayakta durmakla yorgunluk gibi şikayetlerden yakınmaktadırlar.⁵³ Diğer belirgin semptomlar çarpıntı, egzersiz intoleransı, hiperventilasyon, nefes darlığı, göğüs ağrısı, parmak uçlarında soğukluk ya da ağrı, konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı ve anksiyetedir. Bazı hastalarda bulantı, karın ağrısı, erken doyma, şişkinlik, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülmektedir.⁶⁷ Senkop sıklıkla gözlenmez, çalışmalarda hastaların yaklaşık % 40'ında senkop görülmüştür.⁸⁵ POTS tanılı birçok hasta, postüral değişiklik ile artış gösteren kronik baş ağrısından yakınmaktadır.⁶⁷

Fizik muayenede nabız artışına ek olarak nabız basıncı azalabilir ve parmak uçlarında soğukluk görülebilir. Uzun süre ayakta durma venöz dolgunluğa, siyanoza ve ayak şişliğine (ödem) neden olabilir.⁶²

Semptomlar genellikle viral bir hastalığın ardından aniden ortaya çıkar, bazı hastalarda ise daha sinsi başlangıçlı olabilir.⁶⁴ Semptomların ciddiyeti değişkendir. Bazı hastalar genellikle ek ortostatik stres durumlarında (Örneğin; menstrüel siklusta rölatif dehidratasyon) tetiklenen hafif semptomlara sahipken, diğer hastalarının günlük yaşamı oldukça kısıtlanmıştır. Hastalık yıllar içerisinde kendini sınırlayabilir ya da atak-remisyon seyri izlenebilir.

Tanı

POTS'tan şüphelenilen hastanın değerlendirilmesi iyi bir anamnez ve fizik muayene, ortostatik vital bulgular ve 12 derivasyonlu EKG'yi içermelidir. Seçilmiş hastalarda tiroid fonksiyon testleri, hematokrit, 24 saatlik Holter monitorizasyonu, EKO ve efor testinden faydalanılabilir. Anamnez hastalığın ne zamandan beri olduğunu, ortostatik taşikardinin muhtemel nedenlerini etkileyen faktörleri, günlük aktiviteler ve yaşam kalitesine olan etkisini, potansiyel tetikleyicileri ve aile öyküsünü tanımlamaya yönelik olmalıdır. Hastanın beslenme alışkanlıkları ve efor kapasitesi sorgulanmalıdır.

POTS semptomları sıklıkla dehidratasyon, sıcak, alkol ve eforla artış göstermektedir. Otonom sistem anamnezi alınarak otonom nöropati semptomları değerlendirilmelidir. Eğer ortostatik vital bulgular normal ve POTS şüphesi yüksek ise eğik masa testi yararlı olabilir. Eğik masa testinde; testin ilk 10 dakikasında, yatay pozisyondan dikey pozisyona geçildiğinde, 30 saniyeden daha uzun bir süre boyunca kalp hızında ≥ 30 atım/dakika artış olması (12 ile 19 yaş arasındaki bireylerde ≥ 40 atım/dk artış olması) ya da kalp hızının ≥ 120 /dakika olması ve ortostatik hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncı ≥ 20 mmHg düşüş olmaması) ile POTS tanısı konulmaktadır.^{21,54} Eğik masa testi, basit ayakta durma testine göre daha uzamış sürelerde vital bulgular hakkında bilgi toplanmasına olanak tanır. Hematokrit, EKG, Holter monitorizasyonu ve EKO incelemesi potansiyel kardiyovasküler ya da sistemik etiyojolojiyi değerlendirmede yeterlidir. Birçok hasta için bu minimal yaklaşım tanı koymak ve ilk tedaviye başlamak için yeterlidir. Yine de eğer hastanın semptomları düzelmez ya da belirgin şekilde kötüleşme olursa POTS konusunda deneyimli bir merkez tarafından takip için yönlendirilmesi gerekir.²¹

Tanıda genişletilmiş yaklaşım otonom nöropatiyi tespit etmek için termoregülatör testi, yatarak ve ayakta plazma epinefrin ve norepinefrin ölçümü, 24 saatlik idrar sodyum düzeyi ve psikolojik değerlendirmeyi içermektedir.⁵⁷ Bu testler rutin olarak her hastaya uygulanmamaktadır.²¹

Ayırıcı Tanı

Otonomik nöropatiler, santral otonom sistem bozuklukları, uzun süren yatak istirahatine bağlı efor kapasitesinde azalma, ilaç yan etkileri ve dehidrasyon, POTS ile benzer semptomlara neden olabilir. Bu durumları dışlamak için POTS tanısı koymak gerekmektedir. POTS'ta semptomların belirsiz doğası nedeniyle panik atak, anksiyete bozukluğu, somatizasyon bozukluğu ya da kronik yorgunluk sendromu gibi hastalıklarla ayırıcı tanıda yer almaktadır. Semptomların belirgin postüral doğası hekimleri tanısal nabız cevabını aramaya yönlendirmelidir.

Uygunsuz sinüs taşikardisi sendromu, postüral değişikliklerden etkilenmeyen artmış kalp hızı ile karakterizedir. Uygunsuz sinüs taşikardisi sendromu tanısı, sinüs kalp hızının dinlenmede ≥ 100 /dakika ve 24 saatlik ortalama kalp hızının ≥ 90 /dakika olması şeklinde tanımlanır.²¹ Altta yatan mekanizma net olarak anlaşılamamıştır.^{86,87} Özellikle sinüs taşikardisine neden olacak diğer faktörleri dışlayacak ayrıntılı bir öykü ve iyi bir fizik bakı tanı koymada çok önemlidir.

Klinik olarak POTS hastaları feokromasitoma hastaları ile sıklıkla karışabilir. Özellikle sempatik aktivitenin artmış olması flushing, taşikardi ve serum norepinefrin düzeylerindeki artış bu hastalarda da görülür. Serum ve idrar norepinefrin düzeylerinin ölçümü ile ayırıcı tanıya gidilebilir.⁸⁸

POTS nörokardiyojenik senkop ile çok karışır. Bu her iki hastalık da klinik olarak benzerdir. Fakat POTS hastalarında presenkop senkopa göre daha sık görülmektedir.⁸⁹

Mitral valv prolapsusu genellikle zayıf ve uzun yapılı genç kadınlarda görülür. Klinik semptomların birçoğu POTS hastalarında görülene benzerdir. Hastalar sıklıkla atipik göğüs ağrısı ve çarpıntıdan yakınır. Bu hastalarında isoproterenole karşı yanıtları biraz artmıştır.⁹⁰

Tedavi

POTS'un tedavisi zordur. Başarılı olan tek bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte farklı yaklaşımların kombinasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Birçok merkez tedavide hekim, psikolog, hemşire ve fizyoterapistten oluşan multidisipliner yaklaşımı tercih etmektedir.

Tüm hastalarda öncelikle ilaç dışı tedaviler denenmelidir. İlaç dışı tedaviler; norepinefrin transport inhibitörleri gibi ilaçların kullanılmamasını, tuz ve sıvı alımını arttırarak kan volümünün arttırılmasını, elastik destek çorabı kullanılmasını ve kondisyon kaybının engellenmesini içerir. Aşırı kafein alımı fazla diürece neden olup hipovolemiye neden olacağından engellenmelidir. Bacakları çaprazlama, öne eğilme, bir bacağı sandalyenin üzerine koyma, elini yumruk yapma, karın ya da gluteal kasların aktif kasılması ortalama arter basıncında artışa neden olup serebral kan akımını artırarak POTS dahil ortostatik intoleransı olan tüm hastalarda senkopu önler. POTS hastaları uyluk bölgesinin güçlendirilmesi için aerobik antrenman programlarına dahil edilmelidir.⁹¹ Kalpte ortostatik stresi azaltmak için başlangıçta kürek çekme, yüzme, yatay bisiklet antremanları gibi sınırlı egzersiz metodları ile programlara başlanmalıdır.

İlaç dışı yaklaşımlar yetersiz olursa ilaç tedavisi denenebilir. Hipovolemik olduğu bilinen ya da şüphe edilen hastalar günde en az 2 ila 3 litre su içmeli ve günde yaklaşık 10 ila 12 gram tuz tüketmelidir.⁹² Fludrokortizon sodyum tutumunu arttırmak ve plazma volümünü genişletmek için kullanılabilir. Ancak bu farmakodinamik etkiler 1 ila 2 günde sonlanır ve etkisi randomize klinik çalışmalarda test edilmemiştir.⁹³ Midodrin, ven ve arterlerde konstriksiyona neden olup venöz dönüşü arttıran bir periferik alfa 1 agoniste metabolize olur. Midodrin ortostatik taşikardiyi belirgin şekilde azaltır ancak intravenöz salından daha az etkilidir.⁹⁴ Midodrin hızlı başlangıçlı kısa etkilidir ve günde 3 kere uygulanır, yatarken hipertansiyona neden olduğundan yalnızca gündüz saatlerinde uygulanmalıdır.

Başka bir strateji intravenöz salin ile kan volümünü genişletmektir. Bunu öneren merkezler yaklaşık bir saat boyunca 1 litre normal salinin infüze edilmesinin ortostatik taşikardiyi azalttığı ve semptom süresini birkaç saat ile 2 gün kısalttığı belirtmektedir.⁹⁴ Bu yaklaşım klinik olarak dekompanse ve semptomları giderek ağırlaşan vakalarda kurtarma tedavisi olarak önerilmektedir. Bu yaklaşım hastaneye yatışları önlemektedir. İV salinin uzun dönem infüzyonu rutinde önerilmemektedir. Çünkü santral venöz kateter takılmasını gerektirmekte, bu da komplikasyonlara neden olmaktadır.

Sinüs taşikardisi ve çarpıntı ataklarını azaltmak için düşük doz propranolol (10 ila 20 mg PO) hızlıca nabızı düşürür ve POTS hastalarında semptomları iyileştirir. Ancak daha yüksek propranolol dozları bu hastalarda iyi tolere edilememektedir.⁹⁵ Düşük doz propranolol ve plasebo ile karşılaştırıldığında düşük doz propranolol ile semptomlarda iyileşme

görülmüştür. Yüksek doz propranolol ile düşük doz propranolol karşılaştırıldığında ise yüksek doz alan hastalarda ortostatik taşikardi belirtileri (çarpıntı ve titreme) düzelmesine rağmen diğer semptomlarda (baş dönmesi, nefes darlığı gibi) iyileşme olmamıştır. Semptomların daha yüksek propranolol dozlarıyla daha da düzelmediğinden, klinisyenlerin propranolol dozunun titrasyonunda dikkatli olarak belirlemesi önerilmektedir.⁹⁵ Uzun etkili propranolol POTS hastalarında yaşam kalitesini arttırmamaktadır.⁹⁶ Diğer beta blokerlerle ise bu konuda çalışma yapılmamıştır.

Ivabradine, sinoatriyal düğüm hücrelerinde bulunan I funny kanalının selektif blokörüdür. Kan basıncını etkilemeden sinüs hızını azalmaktadır.⁹⁷ Yapılan bir çalışmada ivabradine ile tedavi edilen POTS hastalarının yaklaşık %60'ının semptomlarında iyileşme görülmüştür.⁹⁸

Pridostigmin, otonom gangliyonda ve periferik muskarinik reseptörlerde sinaptik asetilkolini arttıran periferik asetilkolinesteraz inhibitörüdür. İlaç ortostatik taşikardiye düzeltir ve kronik semptomlarda iyileşme sağlar ancak ishal, karın ağrısı, kramp, bulantı ve artmış idrar sıklığı, idrara sıkışma nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.⁹⁹

Santral sempatolitik ajanlar, POTS'un santral hiperadrenerjik formunda yararlı olabilir, ancak Nöropatik POTS'taki kadar iyi tolere edilmeyebilir. Klonidin, yüksek sempatik sinir sistemi tutulumu olan hastalarda hemodinamiyi stabilize eden alfa-2 agonistidir. Metildopa bazen daha iyi tolere edilir.¹ Ancak her iki ilaçta hastalarda uyuklama, yorgunluk ve zihin bulanıklığı yapabilmektedir. Modafinil, yorgunluk ve zihin bulanıklığı için POTS hastalarında kullanılabilir; ancak Modafinil taşikardi semptomlarını kötüleştirir.¹⁰⁰

İnvaziv Yaklaşımlar

POTS'ta sinüs taşikardisi için Radyofrekans sinüs nod modifikasyonu önerilmemektedir. Çünkü semptomları kötüleştirmekte ve hastalarda pacemaker kullanımına neden olmaktadır.¹⁰¹ Bazı POTS hastalarında serebellar tonsil herniasyonu (Chiari I) bulunmuş olsa da serebellar tonsil herniasyonu ile POTS arasında bir ilişki yoktur.¹⁰² Yine de bazı nörocerrahi merkezleri POTS'u tedavi etmek için serebellar tonsilleri dekompresyon etmektedir. Bu yaklaşım uzun dönem kontrollü çalışmalarla kanıtlanmadıkça önerilmemektedir.¹⁰³

Prognoz

Birçok POTS tanılı hasta iyi prognoza sahiptir. 58 hastalık bir çalışmada bir yıl izlem süresinin sonunda birçok hastanın semptomları iyileşmiştir ve üçte birinden fazlası

POTS'un tanı kriterlerini karşılamaktan çıkmıştır.⁶⁴ POTS için adölesan ve genç erişkin verileri azdır. POTS'un heterojen dağılımı gözönüne alındığında, POTS alt tipi ve eşlik eden yandaş hastalıklar uzun süreli prognozu etkiler.¹⁰⁴ 172 POTS tanılı adölesan hastanın olduğu bir çalışmada ilk tedaviden 5 yıl sonra (92±41 ay) hastaların şikayetlerinin olmadığı/iyileştiği veya aralıklı semptomlar olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁵

2.2. Mast Hücre Hastalıkları (MHH)

2.2.1. Tanım

Mast hücre hastalıkları (MHH), mast hücrelerinin sayılarının artması veya aktivitelerinin artması ya da her iki durumun birlikte bulunması olarak tanımlanabilir. Mast hücreleri, tüm vaskülerize organların bağ dokusu içinde ve mukozal dokularda bulunur. Mast hücreleri ciltte, solunum ve bağırsak yollarındaki mukozal dokularda çok sayıdadır. Sayıları ve yoğunlukları, sentinel olarak davrandıkları iç ve dış ortamlar arasındaki arayüzlerde en yüksektir ve yabancı organizmalara, antijenlere ve toksinlere hızla cevap verebilirler. Mast hücreleri toksinlere, parazitlere ve bakteriyel enfeksiyonlara hızlı tepki vermede en faydalı hücrelerdir.¹⁰⁶

Mast hücreleri aktive olduğunda, triptaz ve histamin gibi çeşitli vazoaktif mediatörleri dakikalar içinde sitoplazmik granüllerden ve membran lipitlerinden salgırlar ve ayrıca saatlerce sitokin ve kemokinleri üretirler. Bu mediatörler, kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstrüksiyon, artmış vasküler geçirgenlik ve anafilaksi dahil alerjik reaksiyonların ve alerjik hastalıkların belirtileri ve semptomlarından sorumludur. Bu semptomlar çeşitli mast hücre bozukluklarında da görülür. MHH'de etkilenen doku ve organlara göre belirti ve bulgular görülür.^{107,108}

- Deri ve yumuşak doku: Sıklıkla histamin ve diğer mediatörlerin vazodilatör etkilerinden dolayı deride kızarıklık gözlemlenir. Kızarıklık, egzersiz, alkol, sıcaklık değişiklikleri ve duygusal olaylardan kaynaklanabilir. MHH'de kızarıklık epizodiktir, çoğunlukla terleme eşlik etmez saatler boyu devam edebilir. Sadece boyun üst kısmında lokalize izole kızarıklık pek görülmez.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem veya dermografizm de görülebilir.
- Üst ve alt solunum yolu: Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hırıltı-hışıltı, nefes darlığı görülebilir. Göz akıntısı, göz kaşıntısı eşlik edebilir.

- Kardiyovasküler sistem: Hipotansiyona bağlı baş dönmesi ve senkop görülebilir. Aritmiler eşlik edebilir. Nedeni açıklanamayan hipotansif ataklar; kızarıklık, bulantı-kusma, karın ağrısı veya ishal birlikteliğinde aklımıza MHH gelmelidir.
- Gastrointestinal sistem: Karın ağrısı, ishal, retrosternal yanma, bulantı ve kusma görülebilir. Mide ekşimesi ve bulantı, mast hücre yükü artmış hastalarda histamin tarafından uyarılabilen parietal hücrelerden gastrik asit aşırı salgılanmasından kaynaklanabilir. Histamin ve lipit kaynaklı mast hücre mediatörleri (lökotrienler gibi) karın ağrısı ve ishale katkıda bulunur.
- Nöropsikiyatrik bulgular: Konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı veya algıda bozukluk gibi nörolojik veya psikiyatrik belirtiler görülebilir.

Tablo 7. Mast hücre hastalıkları nedenleri

<ul style="list-style-type: none"> • Primer MHH <ul style="list-style-type: none"> Mastositozis Sistemik Kutanöz Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu • Sekonder MHH <ul style="list-style-type: none"> Alerjik hastalıklar Fiziksel ürtikerler Kronik inflamasyon veya neoplaziler ile birlikte olan mast hücre aktivasyonu • İdiyopatik MHH <ul style="list-style-type: none"> İdiyopatik anafilaksi İdiyopatik ürtiker İdiyopatik histaminerjik ürtiker İdiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu

2.2.2. Epidemiyoloji

Mastositozis, tüm formlarında nadir görülen bir hastalıktır. Kesin görülme oranı bilinmemektedir. Mastositozis, erkekleri ve kadınları eşit oranda etkiler, çocuklukta hafif bir erkek baskınlığı vardır.¹¹⁰ Çocuklarda mastositozis vakalarının %80'i yaşamın ilk yılında ortaya çıkar ve çoğunluğu cilt ile sınırlıdır. Ergenlik döneminde tamamen

düzelir.¹¹¹⁻¹¹³ Mastositozis gelişen yetişkinler daha çok hastalığın sistemik formlarına sahiptir ve bu bozukluklar devam etme eğilimindedir.¹¹⁴ Kutanöz hastalıklar yetişkin vakaların %5'inden azını oluşturur.

2.2.3. Patogenez

Tüm mastositozis formlarının patogenezini, bir veya daha fazla dokuda hem kronik hem de epizodik mast hücre mediatör salınımı ve aşırı mast hücre birikiminden kaynaklanır. Mast hücreleri çeşitli vazoaaktif mediatörler içerir ve normal olarak vücudu mikrobiyal istilacılardan korumak için enflamasyonu uyarır. Mast hücrelerinden salınan araçlar arasında, tümör nekroz faktörü de dahil olmak üzere histamin, heparin, lökotrienler, prostaglandinler, trombosit aktive edici faktör, proteazlar ve sitokinler bulunur. Ani ve geniş mast hücre mediatör salınımı ile ilişkili belirti ve semptomlar, alerjik ve anafilaktik reaksiyonlarla ilişkilidir. Bazı ileri mastositozis formları, mast hücreleri tarafından dokuya sızmasından kaynaklanan belirti ve semptomları, bu hücrelerin lokal birikimlerinin etkilerini ve ilişkili bir hematolojik neoplazmin varlığını içerebilir.

Darier işareti, mast hücrelerinin yoğun bir şekilde sızdığı cilt veya cilt lezyonlarının sürtünmesinden, çizilmesinden veya okşanmasından sonra (yaklaşık beş dakika içinde) lokalize ürtiker ve eritem gelişimi olarak tanımlanır.¹¹⁵

Ürtikerya pigmentozası (Makülopapüler kutanöz mastositoz (MPCM) olarak da bilinir), çocuklarda ve yetişkinlerde mastositozisun en sık görülen belirtisidir.¹¹⁶ MPCM lezyonları, küçük sarı-kahverengi ila kırmızımsı kahverengi maküller veya hafifçe yükselmiş papüller ile karakterizedir. Bunlar başlangıçta çiller ile karıştırılabilir. Plak benzeri lezyonlar ve nodüller de oluşabilir. Üst ve alt ekstremiteler en sık etkilenir, bunu toraks ve karın takip eder. Yetişkinlerde, avuç içi, taban, yüz, kafa derisi ve güneşe maruz kalan diğer bölgelerde genellikle lezyonlar görülür. Çocuklarda, yüz ve kafa derisi tutulabilir.

2.2.4. Mast Hücre Hastalıkları Nedenleri

2.2.4.1. Primer MHH

Primer mast hücre hastalıkları nadirdir. Spesifik bozukluklar mastositozis (hem kutanöz hem de sistemik) ve monoklonal mast hücre aktivasyon sendromudur. Birincil mast hücre bozuklukları, etkilenen bir progenitörden kaynaklanan anormal genetik ve yüzey belirteçleri gösteren mast hücre klonal popülasyonları ile karakterizedir. İlgili moleküler

defektler mast hücre çoğalmasını veya aktivasyon yollarını etkiler. En iyi karakterize edilmiş primer mast hücre bozukluğu mastositozistir. Hastalığın hem sistemik hem de kutanöz formları mevcuttur ve her iki form da mast hücre mediatörlerinin salınması nedeniyle sistemik belirti ve semptomlarla ilişkili olabilir, bu nedenle hastalığın ciltle mi sınırlı yoksa sistemik mi olduğunu tek başına belirlemek zordur. Mastositozis, bir veya daha fazla dokuda aşırı mast hücre birikimi ile karakterize edilen bir grup bozukluğu ifade eder. Mastositozis iki hastalık grubuna bölünmüştür.^{109,117}

2.2.4.1.1. Mastositozis

2.2.4.1.1.1. Sistemik Mastositozis(SM):

Deri, kemik iliği veya diğer sistemik organların anormal mast hücreleri tarafından infiltre edilmesine bağlı olarak oluşur. En sık kemik iliğini ve bazı durumlarda gastrointestinal sistemi tutar.¹¹⁸ Kızarıklık, karın ağrısı ve hipotansiyon görülür. Bu semptomlar birkaç dakika ile birkaç saate kadar sürebilir. Bazen açıklanamayan tekrarlayan anafilaksi atakları gözlenebilir. Semptomları tetikleyen birçok faktör olabilir. Bunlara arı ve yılan sokmaları, ilaçlar (morfin, kodein, aspirin, NSAİ ilaçlar, antibiyotikler (vankomisin), radyokontrast maddeler), alkol, bazı gıdalar (baharatlı gıdalar özellikle) örnek verilebilir. Sıcağa veya soğuğa maruziyet, mekanik travma, cerrahi girişim veya emosyonel durum değişikliği ile mast hücrelerini aktive olabilir.^{109,119}

Popülasyonda prevalansı her yaşta 10.000-20.000'de 1 dir. SM'li erişkin hastaların çoğunluğu (yaklaşık %80'i) aynı zamanda makülopapüler kutanöz mastositozis (MPCM) olarak da adlandırılan ürtikerya pigmentozası (UP) olan karakteristik bir cilt görülür.¹²⁰ SM ayrıca dört tipi mevcuttur: indolent (yavaş ilerleyen) sistemik mastositozis (ISM), hematolojik neoplazmla ilişkili mastositozis, agresif sistemik mastositozis ve mast hücreli lösemi ile sistemik mastositozis

2.2.4.1.1.2. Kutanöz Mastositozis:

Genellikle infant ve küçük çocuklarda görülür ve çoğunlukla adolesan dönemde kendiliğinden kaybolur. Tahmini insidans, popülasyonda (her yaşta) 20.000'de 1'den azdır.¹²¹ Organ tutumu görülmez, mast hücresi deride birikir; ancak sistemik dolaşıma geçen mediyatörler sistemik semptomlar neden olabilir. Diffüz kutanöz mastositozda anafilaksi, kaşıntı, karın ağrısı ve ishal görülebilir.¹²⁰

2.2.4.1.2. Monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu

Kızarıklık, karın ağrısı ve hipotansiyon atakları ile karakterize tipik olarak erişkinlerde görülen mast hücre hastalığıdır.^{122,123}

2.2.4.2. Sekonder MHH:

Normal sayı ve fonksiyondaki mast hücrelerinin çeşitli uyaranlarla aktive olduğu durumlardır.

Alerjik hastalıklar

Yiyeceklere, ilaçlara ve kişinin sistematik olarak maruz kaldığı çeşitli diğer alerjenlere karşı Ig E aracılı tüm reaksiyonları kapsamaktadır.

Fiziksel uyaranlar

Fiziksel faktörler, cilt üzerinde basınç veya titreşim, sıcaklıktaki ani değişiklikler, egzersiz ve ultraviyole (UV) ışığına maruz kalmak atopik bireylerde mast hücre aktivasyonuna neden olabilir.

Kronik inflamasyon veya neoplaziler ile birlikte olan mast hücre aktivasyonu

Semptomlara neden olan mast hücre sayısındaki ikincil artışlar ve etkilenen dokulara sıızan kronik enflamatuvar/otoimmün hastalıklar (örneğin, romatoid artrit, lupus, sedef hastalığı, atopik dermatit, pulmoner fibroz) veya neoplastik durumlarda görülür. Bazı doku biyopsilerinde artan mast hücreleriyle ilişkili neoplazmlar arasında katı tümörler (Meme kanseri), Hodgkin lenfoması ve cilt-bağ dokusu tümörleri bulunur. Ek olarak, aplastik anemi, artan stem cell faktör (SCF) ekspresyonu ile değişkenlik gösterir ve kemik iliğinde mast hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Hipereozinofilik sendromların bazı miyeloproliferatif varyantlarında yükselmiş triptaz seviyeleri görülür. Mast hücreleri sayıca artarak kaşıntı, ürtiker gibi semptomlara neden olabilir.

Sekonder mast hücre bozukluklarında, doku biyopsilerinde mast hücreleri genellikle olgun bir görünüme (yuvarlak şekilli ve tamamen granüle) sahiptir ve primer mast hücre bozukluklarında bulunan iğ şekli ve yüzey belirleyici anormallikleri yoktur.

2.2.4.3. İdiyopatik MHH

Mast hücre sayısı ve klonal çoğalması görülmez ve aktivasyona neden olan tetikleyiciler gösterilemez. Tanımlanmamış genetik defektlere bağlı olduğu düşünülmektedir.^{107,109,122,124}

2.2.4.4. Mast hücre aktivasyon sendromu

Mast hücre aktivasyon sendromu (MHAS) ilk olarak 2010'da bir idiyopatik hastalık olarak tanımlandı.^{109,122} (109) (122). MHAS, mast hücre mediatör salınımı nedeniyle

oluşan ve mediatörlere hedef alan tedaviler (antihistaminler, kromolin sodyum, antileukotrien ajanlar) ile düzelen epizodik semptomlarla ortaya çıkar. Semptomları izleyen dönemlerde yükselen serumda triptaz düzeyi veya idrardaki mast hücre mediatörleri, epizodlar arasında normale seviyelere döner. MHAS tanısı için aşağıdaki üç kriterin hepsi olmalıdır:^{107,122}

- En az iki organ sistemini içeren mast hücre aktivasyonu ile tutarlı epizodik, objektif belirti ve bulgular
- Geçici olarak semptomların varlığına karşılık gelen sistemik mast hücre-mediatör salınımının kanıtı: Triptaz mast hücresi aktivasyonu için en spesifik olanıdır, ancak serum triptaz tahlilleri mevcut değilse diğer mediatörler de kullanılabilir.¹²⁵
- Mast hücresi mediatörlerinin etkilerini önleyen ilaçlara verilen cevap, tanı için destekleyici kanıt olarak kabul edilebilir.

Mast hücre aktivasyonunun klinik olarak kullanışlı bir göstergesi olarak kabul edilmeyen kromogranin A veya heparin gibi mediatörlerdeki yükselmelere dayanarak MHAS tanısı konulması uygun değildir.¹²⁶

2.2.5. Tanı

Kızarıklık, ürtiker, ishal, karın ağrısı, hışıltı, senkop gibi semptomlarının birkaçının birlikte olması durumunda MHH düşünülmelidir. Tanı klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile konur.

2.2.5.1 Triptaz

Triptaz hem mast hücreleri hem de bazofiller tarafından üretilen bir proteinazdır. Mast hücreleri bazofillere göre yaklaşık 500 kat daha fazla triptaz üretebilir.¹²⁷ Bu nedenle triptaz mast hücrelerine özgü olarak kabul edilebilir. Serum triptaz düzeyi; mast hücre sayısı, dağılımı ve aktivasyonu hakkında bilgi verir.¹²⁴

Triptazın alfa-triptaz ve beta-triptaz olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Triptaz genleri 16. Kromozom üzerinde bulunur. Dimorfik triptaz alfa/beta 1 (TPSAB1) geni alfa-veya beta- triptazı kodlarken; monomorfik TPSB2 geni sadece beta- triptazı kodlar.¹²⁸

Serum triptaz ölçümü mast hücre aktivasyonunu gösteren en spesifik belirteçtir. 11,4 ng/ml' nin üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Klinik olarak şüphelenilen hastalardan bazal triptaz düzeyi ölçülür. Bazal düzeyin normal olduğu hastalarda semptomlardan sonra

bakılan triptaz düzeyi ($1,2 \times \text{bazal düzey} + 2 \text{ ng/ml}$ 'den büyük değer) mast hücre aktivasyonunu gösterecektir.

Triptaz bazal düzeyi iki farklı ölçümde 20 ng/ml 'nin üzerinde ise sistemik mastositozis düşünülmelidir. Aktivasyon semptomları sonrasında alınan kan tetkikinde değer yüksek saptanırsa semptomsuz dönemde tekrar ölçüm yapılmalıdır. Yapılan ikinci ölçümde triptaz düzeyi normal sınırlarda saptanırsa mast hücre sayısında artma olmadan mast hücre aktivasyonu olduğunu gösterir.

Kan tetkiki örneği semptomlar ortaya çıktıktan 15 dakika ile 3 saat arasında alınmalı ve serum -20 santigrat derecede saklanmalıdır.¹²⁴ Oda sıcaklığında bir veya iki günden daha fazla saklanan numunelerde hatalı düşük değerler saptanabilir.

Karakteristik deri lezyonları kutanöz veya sistemik mastositozisi düşündürür. İnfant ve çocuklarda mastositozis genellikle deride sınırlı iken erişkinlerde tekrarlayan anafilaksi atakları görülür.

Hastanın primer mast hücre bozukluğu veya idiyopatik mast hücre aktivasyon sendromunu düşündüren semptomları veya laboratuvar bulguları olduğu tespit edilirse, mast hücre hastalığı araştırma merkezine sevk edilmesi önerilmektedir. Mast hücre bozuklukları ile ilgilenen uzmanlar genellikle alerji/immünoloji veya hematoloji uzmanlarıdır. Sistemik mastositoz, monoklonal mast hücre aktivasyon sendromu, idiyopatik mast hücre aktivasyon sendromu ve idiyopatik anafilaksi arasında ayırım yapmak zor olabilir.

Tartışmalı bir konu, mast hücre aktivasyon semptomlarının Ehlers Danlos sendromu-hipermobilite tipi, POTS ve disotonomi ile ilişkisidir.¹²⁹ Bununla birlikte, bu hastalarda mast hücre aktivasyonunu kanıtlamak için kesin bir çalışma yayınlanmamıştır.

2.2.6. Tedavi

Hastalar, kesin bir tanı konmamış olsa bile, mast hücrelerinden salınan çeşitli mediatörlere karşı geliştirilmiş bir veya daha fazla ilaç ile tedavi edilebilir.¹²³ Terapiler hastanın semptomlarına göre seçilir:

- **Anafilaksi, hipotansiyon, senkop:** Herhangi bir anafilaksi veya hava yolu veya kardiyovasküler sistemi etkileyen semptomları olan hastalara epinefrin otoenjektörleri verilmeli ve nasıl ve ne zaman kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

- **Kaşıntı veya ürtiker:** H1 antihistaminikler, kaşıntı veya ürtiker hastaları için uygundur. Yaygın olarak kullanılan H1 antihistaminleri oral setirizin, feksofenadin, loratadin veya levosetirizin içerir.¹³⁰ Bu ajanların her biri, çocuklarda yaş/kiloya uygun dozlarda kullanılabilir. Bazı hastalarda, iki veya daha fazla H1 antihistamininin bir kombinasyonu tek bir ajan kullanımından daha iyi semptom kontrolü sağlayabilir. H1 ve H2 antihistaminiklerine cevap vermeyen bronkospazmı, kızarma, kaşıntı ve karın krampları olan hastalarda antilökotrien ajanlar eklenebilir.¹³¹ Spesifik ajanlar montelukast, zafirlukast ve zileuton içerir.
- **Gastrointestinal semptomlar:** H2 antihistaminikler, hiperasidite ve diğer gastrointestinal semptomları (GI) olan hastalar için faydalı olabilir. Spesifik ajanlar oral ranitidin, famotidin ve simetidin içerir.¹²⁸ Ranitidin ve famotidin, çocuklarda yaş/ağırlığa uygun dozlarda kullanılabilir. Kromolin sodyum mast hücreyi ve eozinofil membranları in vitro olarak stabilize eder ve oral formülasyonu GI semptomları olan bazı hastalarda yardımcı olur.¹³² Oral formülasyonun dozajı günde dört kata kadardır, ancak tedavi doz aralığının alt düzeyinden başlatılmalı ve minimal bağırsaktan emildiğinden ve ozmotik ishale neden olabileceğinden kademeli olarak artırılmalıdır.
- **Antimediator tedavilerine cevap:** Mast hücre mediatörlerini hedef alan ilaçlarla semptomların iyileştirilmesi, hastalık sürecine mast hücre tutulumu ile ilgili destekleyici kanıtlar sağlar. Tedaviye cevap, mast hücre aktivasyon sendromu tanısının bir bileşenidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Alerji-İmmünoloji bilim dalları tarafından, Kasım 2018 - Ağustos 2019 tarihleri arasında yapıldı. Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne presenkop veya senkop kliniği ile başvuran ve eğik masa testi yapılan hastaların verileri prospektif olarak değerlendirildi.

Hasta dosyaları ve hastane otomasyon programı (Nucleus uygulaması) kapsamındaki tıbbi kayıtlar, laboratuvar, EKG, EKO ve eğik masa testi sonuçları incelendi. Hastaların onamı alınarak serum triptaz düzeyi bakıldı.

Çalışmamızda hastalar cinsiyet, yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), başvuru şikayeti, başvuru sırasındaki vital bulgular (kalp tepe atımı (KTA), kan basıncı (KB), pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu (SpO₂)) ve fizik muayene bulguları kayıt edildi. Hastaların prodromal belirtileri, olay sırasında ve sonrasındaki semptomları, mast hücre aktivasyonu semptomları ve serum triptaz düzeyleri incelendi. Hastaların tam kan sayımı, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, serum B12, ferritin ve triptaz düzeyleri, EKG ve EKO incelemeleri ile eğik masa testi sonuçları değerlendirildi.

Araştırmamız için 28/11/2019 tarihinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı, proje numarası 2018/339'dur.

3.1. Yöntem

Kasım 2018 - Ağustos 2019 tarihleri arasında kliniğimizde senkop-presenkop nedeniyle başvuran ve eğik masa testi yapılan hastalar çalışma kapsamına alındı. Yapısal kalp hastalığı ya da kronik hastalığa sahip olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların test öncesi 12 derivasyonlu EKG ve EKO kayıtları alındı. Eğik masa testi öncesinde tüm hastalardan serum triptaz düzeyi gönderildi, POTS tanısı tablo 8' deki kriterlere göre konuldu. POTS tanısı alan hastalardan eğik masa testi sonrası da serum triptaz düzeyleri çalışıldı. Eğik masa testinde POTS saptanan hastalardan ortalama 45-60 dakika sonra ikinci serum triptaz örneği alındı. Alınan örnekler -20 santigrat derece sıcaklıkta saklandı, Düzen Laboratuvarlar grubunda çalışıldı. POTS tanısı alan hastalar grup I, diğer hastalar ise grup II olarak sınıflandırıldı.

3.2. Eğik masa testi (Tilt table testi)

Test için, Enraf Nomus Manumed eğik masa testi cihazı, kan basıncı monitörizasyonu için GE Dash 3000 model monitör ve test esnasında EKG monitörizasyonu için Nihon Kohden Actibiphasic Cardiolife defibrilatör kullanıldı.

Tablo 8. KOÜ Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı Eğik masa testi sonuçları değerlendirme kılavuzu

- Tip 1 mikst tip: Bradikardi ve hipotansiyon birlikte dir. Kalp hızı senkop esnasında dakikada 40 atımın altına inmez veya inse bile bu 10 saniyeden kısa sürebilir. Asistoli görülebilir fakat üç saniyeden kısa süreli dir. Tansiyon kalp hızından önce düşer.
- Tip 2A asistolisiz kardiyoinhibitör tip: Senkop esnasında kalp hızı 10 saniyeden daha uzun süre dakikada 40 atımın altındadır ve üç saniyeden kısa süreli asistoli olabilir. Tansiyon kalp hızından daha önce düşer.
- Tip 2B asistolili kardiyoinhibitör tip: Senkop esnasında kalp hızı 10 saniyeden daha uzun dakikada 40 atımın altındadır ve üç saniyeden uzun süreli asistoli gelişebilir. Tansiyon kalp hızıyla aynı anda veya daha önce düşer.
- Tip 3 vazodepresör tip: Kalp hızı senkopun en belirgin olduğu anda bile başlangıç değerinin %10'undan daha fazla düşmez. Ancak tansiyon düşüşü çok belirgindir.
- Postür al Ortostatik Taşikardi Sendromu: Testin ilk 10 dakikasında, 30 saniyeden daha uzun bir süre boyunca kalp hızında ≥ 30 atım/dakika artış olması (12 ile 19 yaş arasındaki bireylerde ≥ 40 atım/dk artış olması) ya da kalp hızının ≥ 120 /dakika olması ve ortostatik hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncında 20 mmHg'dan fazla düşüş olmaması)
- Ortostatik hipotansiyon: Testin ilk 3 dakikas ı içinde sistolik kan basıncının ≥ 20 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 10 mmHg'dan fazla düşmesidir.

Çalışmamızda uluslararası çalışmalarda kabul gören protokol olan İtalyan Protokolü¹³³ eğik masa test protokolü olarak uygulandı. Hastalara işlem öncesi damar yolu açıldı ve bazal serum triptaz düzeyi alındı. Acil durum ve ihtiyaç halinde kullanmak üzere serum fizyolojik, serum seti, adrenalin, pozitif basınçlı balon maske, defibrilatör hazırda bekletildi. Hastalar yatar pozisyonda 10 dakika dinlendikten sonra masa 70 derece eğim pozisyonuna getirildi ve 20 dakika provokasyonsuz (pasif) faz uygulandı. Tüm test boyunca ve dinleme fazında pulse oksimetri ve EKG monitorizasyonu yapıldı. Testin ilk 3

dakikasında dakikada bir kan basıncı (KB) ölçümü yapıldı, daha sonra testin 5-10-15-20. dakikalarında 5 dakikada bir aynı ölçümler tekrarlandı. Pasif fazda POTS tanısı alan hastalardan (28 hasta) 45-60 dakika sonra ikinci (eğik masa testi sonrası) serum triptaz örneği alınıp -20 santigrat derecede muhafaza edildi. Semptom olmayan ve POTS tanısı almayan hastalarda ikinci aşamaya (provokasyonlu veya aktif faz) geçildi. Hasta sırtüstü yatar pozisyona getirilip diltatı nitrogliserin verildi ve tekrar 70 derece eğim pozisyonuna getirildi. 20 dakika boyunca teste devam edildi. 5 dakikada bir KB ölçümü yapıldı. 20 dakika sonunda hasta 0 derece eğim pozisyonuna getirildi ve dinlenme fazında KB ve nabız ölçümü yapıldı. Sonuçlar kayıt altına alındı.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Farklı zamanlardaki ölçümlerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi ve Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Kasım 2018 - Ağustos 2019 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne presenkop veya senkop kliniği ile başvuran, eğik masa testi yapılan 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 38'i kız (%65,5), 20'si erkek (%34,5) olup kız-erkek oranı 1,9 idi. Hastaların yaş ortalaması 14,46±2 yıl, vücut ağırlık ortalaması 51,7±10,45 kg, boy ortalaması 161,8±10,09 cm, VKİ ortalaması 19,61±2,9 kg/m² idi.

Yapılan eğik masa testi sonucunda 28 hasta (%48,2) POTS tanısı aldı. Kontrol grubu kabul edilen 30 hastanın (%51,7) 4'ü pasif, 3'ü ise aktif fazda vazovagal senkop tanısı aldı. Bu olguların 3'ü mikst tip, 2'si vazodepresör ve diğer 2'si kardiyoinhibitör tipte vazovagal senkoptu. Geri kalan 23 hastada ise POTS ya da senkop gözlenmedi.

POTS olan hastaların 17'si kız (%60,7), 11'i erkekti (%39,3). Kız/erkek oranı 1,55/1 idi. Hastaların yaş ortalaması 14,47±1.91 yıl, vücut ağırlığı ortalaması 51,62±10,68 kg, boy ortalaması 164,41±10,44 cm (ortanca: 165 cm; 161,75-170 cm), VKİ ortalaması 18,88±2,23 kg/m² idi. Hastaların özgeçmiş özellikleri sorgulandığında kronik bir hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Hastaların %10,7'sinin (3 hasta) ailesinde kardiyak hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların 1'inde ailede ani kardiyak ölüm, 2'sinde ailede ritm bozuklukluğu öyküsü tespit edildi.

Kontrol grubunun 21'i kız (%70), 9'u erkekti (%30). Kız/erkek oranı 2,33/1'di. Hastaların yaş ortalaması 14,43±2,05 yıl, vücut ağırlığı ortalaması 51,78±10,41 kg, boy ortalaması 159,36±9,28 cm (ortanca: 158,5 cm; 155-164,25 cm), VKİ ortalaması 20,28±3,3 kg/m² idi. Hastaların özgeçmiş özellikleri sorgulandığında kronik bir hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Hastaların %16,7'sinin (5 hasta) ailesinde kardiyak hastalık veya senkop öyküsü mevcuttu. Hastaların 4'ünde ailede senkop öyküsü, 1'inde aile biküspid aorta tanısı bulunmaktaydı.

İki grup arasında cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve aile öyküsü açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların demografik özellikleri

	POTS (n=28) Ortalama±SS/ Medyan (25-75 p) n (%)	Kontrol (n=30) Ortalama±SS/ Medyan (25-75 p) n (%)	p
Yaş	14,49±1,97	14,43±2,05	0,876
Ağırlık (kg)	51,62±10,68	51,78±10,41	0,955
Boy (cm)	165,5 (161,25-170)	158,5 (155-164,25)	0,057
VKİ (kg/m²)	18,88±2,23	20,28±3,3	0,068
Cinsiyet			0,640
Kız	17 (60,7)	21 (70)	
Erkek	11 (39,3)	9 (30)	
Kız/erkek	1,55 / 1	2,33 / 1	
Nörolojik öykü	0 (0)	0 (0)	-
Alkol kullanımı	0 (0)	0 (0)	-
Aile hikayesi	3(10,7)	5 (16,7)	0,707

POTS tanımlı hastalardan 17'si sadece bayılma (%60,7), 4'ü bayılma+ göğüs ağrısı (%14,3), 2'si bayılma+ baş dönmesi+göz kararması (%7,1), 1'i bayılma ve çarpıntı (%3,6), 1'i bayılma+ baş dönmesi (%3,6), 1'i bayılma+ baş ağrısı (%3,6), 1'i bayılma+ morarma (%3,6), 1'si bayılma+ göz kararması (%3,6) şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

Hastaların yapılan fizik muayenesinde KTA ortancası 88/dk (81-99), SKB ortalaması 117±15 mmHg, DKB ortancası 62 mmHg (59-69), spO₂ ortancası 99 (98-100) idi, 2 hastada 2-3/6 mezokardiyak odak kısa sistolik üfürüm (%7,1), 1 hastada apekte kısa sistolik üfürüm (%3,6), 1 hastada aort odakta 1/6 sistolik üfürüm (%3,6) mevcuttu.

Kontrol grubundaki hastalardan 17'si sadece bayılma (%56,7), 5'i bayılma+ baş dönmesi (%16,7), 3'ü bayılma+ çarpıntı (%10), 1'i bayılma+ göğüs ağrısı (%3,3), 1'i bayılma+ göğüs ağrısı+ sol kol ağrısı (%3,3), 1'i bayılma+kusma (%3,3), 1'i bayılma+göz kararması (%3,3), 1'i göz kararması+baş dönmesi (%3,3) şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastaların yapılan fizik muayenesinde KTA ortancası 85/dk (80-95), SKB ortalaması 117±14 mmHg, DKB ortancası 64 mmHg (59-71), spO₂ ortancası %100 (98-100) idi, 1 hastada aort odakta 2/6 sistolik masum üfürüm (%3,3), 1 hastada apekte masum üfürüm (%3,3), 1 hastada apekte 2-3/6 midsistolik klik geç sistolik üfürüm (%3,3) mevcuttu. İki grup arasında fizik muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların poliklinik fizik muayene bulguları

	POTS (n=28) Ortalama±SS/ Medyan (25-75 p) n (%)	Kontrol (n=30) Ortalama±SS/ Medyan (25-75 p) n (%)	p
KTA (/dk)	88 (81-99)	85 (80-95)	0,457
SKB (mmHg)	117±15	117±14	0,957
DKB (mmHg)	62 (59-69)	64 (59-71)	0,858
spO₂ (%)	99 (98-100)	100 (98-100)	0,319
FM üfürüm	4 (14,3)	3 (10)	0,701

Hastaların bayılma atağı öncesi pozisyonları sorgulandı. POTS olan hastalardan 22'si ayakta durma (%78,6), 14'ü oturma (%50), 4'ü sırtüstü yatarken (%14,3) pozisyonunda idi. Kontrol grubu olan hastalardan 23'ü ayakta durma (%76,7), 12'si oturma (%40), 2'si sırtüstü yatar (%6,7) pozisyonunda idi. İki grup arasında senkop öncesi durum ve pozisyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Atak öncesi durum/pozisyon

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Ayakta durma	22 (78,6)	23 (76,7)	1,000
Oturma	14 (50)	12 (40)	0,616
Sırtüstü yatar pozisyon	4 (14,3)	2 (6,7)	0,415

Hastaların bayılma atağı öncesi aktiviteleri sorgulandı. POTS olan hastaların 16'sında postüral değişiklik (%57,1), 5'inde egzersiz (%17,9), 3'ünde defekasyon (%10,7), 2'sinde öksürük (%7,1), 2'sinde istirahat (%7,1), 1'inde miksiyon (%3,6) aktivitesi mevcuttu, hastaların 13'ünün yakınma sırasında aç olduğu öğrenildi (%46,4). Kontrol grubu olan hastaların 15'inde postüral değişiklik (%50), 6'sında egzersiz (%20), aktivitesi, 4'ünde istirahat (%13,3) durumu mevcuttu, hastaların 7'sinin yakınma sırasında aç olduğu öğrenildi (%23,3). İki grup arasında atak öncesi durum/aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Atak öncesi durum/aktivite

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Postural değişiklik	16 (57,1)	15 (50)	0,778
Açlık	13 (46,4)	7 (23,3)	0,116
Egzersiz	5 (17,9)	6 (20)	1,000
Defekasyon	3 (10,7)	0 (0)	0,106
İstirahat	2 (7,1)	4 (13,3)	0,671
Öksürük	2 (7,1)	0 (0)	0,229
Miksiyon	1 (3,6)	0 (0)	0,483
Yutkunma	0 (0)	0 (0)	-

Hastalarda bayılma atağına yatkınlık oluşturan faktörler ve olaylar sorgulandı. POTS tanılı hastaların 12'sinde sürekli ayakta durma (%42,9), 10'unda sıcak ortam (%35,7), 7'sinde kalabalık (%25), 2'sinde postprandiyal dönem (%7,1) predispozan faktördü, hastaların 3'ünde korku (%10,7), 2'sinde aşırı ağrı (%7,1) yatkınlaştırıcı olay olarak görüldü. Kontrol grubunun 14'ünde sürekli ayakta durma (%46,7), 12'sinde kalabalık (%40), 8'inde sıcak ortam (%26,7) predizpozan faktördü, hastaların 8'sinde korku (%26,7), 4'ünde boyun hareketleri (%13,3), 3'ünde aşırı ağrı (%10) yatkınlaştırıcı olay olarak görüldü. İki grup arasında predispozan faktörler ve yatkınlaştırıcı olaylar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Predizpozan faktörler ve yatkınlaştırıcı olaylar

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
sıcak ortam	10 (35,7)	8 (26,7)	0,645
sürekli ayakta durma	12 (42,9)	14 (46,7)	0,978
kalabalık	7 (25)	12 (40)	0,349
korku	3 (10,7)	8 (26,7)	0,225
aşırı ağrı	2 (7,1)	3 (10)	1,000
postprandiyal periyot	2 (7,1)	0 (0)	0,229
boyun hareketleri	0 (0)	4 (13,3)	0,113

Hastalarda bayılma atağı başlangıcında görülen durumlar sorgulandı. POTS hastalarının 22'sinde baş dönmesi (%78,6), 20'sinde görmede bulanıklık (%71,4), 11'inde çarpıntı (%39,3), 10'unda bulantı (%35,7), 6'sında üşüme hissi (%21,4), 5'inde terleme (%17,9), 3'ünde karın ağrısı (%10,7), 3'ünde boyun-omuzda ağrı (%10,7), 1'inde kusma (%3,6) mevcuttu. Kontrol grubu olan hastaların 25'inde baş dönmesi (%83,3), 23'ünde görmede bulanıklık (%76,7), 15'inde çarpıntı (%50), 11'inde bulantı (%36,7), 7'sinde boyun-omuzda ağrı (%23,3), 5'inde terleme (%16,7), 4'ünde üşüme hissi (%13,3), 2'sinde karın ağrısı (%6,7), 2'sinde kusma (%6,7) mevcuttu. İki grup arasında atak başlangıcında görülen durumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Atak başlangıcında görülen durumlar

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Baş dönmesi	22 (78,6)	25 (83,3)	0,899
Görmede bulanıklık	20 (71,4)	23 (76,7)	0,877
Çarpıntı	11 (39,3)	15 (50)	0,578
Bulantı	10 (35,7)	11 (36,7)	1,000
Üşüme hissi	6 (21,4)	4 (13,3)	0,499
Terleme	5 (17,9)	5 (16,7)	1,000
Boyun omuzda ağrı	3 (10,7)	7 (23,3)	0,301
Karın ağrısı	3 (10,7)	2 (6,7)	0,665
Kusma	1 (3,6)	2 (6,7)	1,000

Hastaların atak esnasındaki zaman, düşme şekli, cilt rengi, bilinç kaybı olup olmadığı, bilinç kaybı olduysa süresi, nefes alma şekli, hareketleri ve travma öyküsü sorgulandı. POTS olan hastalardan 11'inin öğlen (%39,3), 10'unun akşamüstü (%35,7), 9'unun sabah (%32,1), 4'ünün gece (%14,3) bayıldığı öğrenildi. Düşme şekli hastaların 23'ünde devrilmek (%82,1), 3'ünde dizleri üzerine yığılmak (%10,7) şeklindeydi. Kontrol grubu olan hastalardan 14'ünün öğlen (%46,7), 10'unun sabah (%33,3), 10'unun akşamüstü (%33,3), 1'inin gece(%3,3) bayıldığı öğrenildi. Düşme şekli hastaların 22'sinde devrilmek (%73,3), 7'sinde dizleri üzerine yığılmak (%23,3) şeklindeydi. İki grup arasında atak zamanı, düşme şekli, atak esnasında bilinç kaybı ve süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Atak zamanı, düşme şekli, bilinç kaybı öyküsü

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Sabah	9 (32,1)	10 (33,3)	1,000
Öğlen	11 (39,3)	14 (46,7)	0,763
Akşamüstü	10 (35,7)	10 (33,3)	1,000
Gece	4 (14,3)	1 (3,3)	0,187
Devrilmek	23 (82,1)	22 (73,3)	0,625
Dizleri üzerine yığılmak	3 (10,7)	7 (23,3)	0,301
Bilinç kaybı öyküsü	28 (100)	30 (100)	-

POTS'lu hastaların cilt rengi 14'ünde solgun (%50), 12'sinde normal (%42,9), 1'inde siyanoze (%3,6), 1'inde kızarıklık (%3,6) idi. Nefes alma şekli, hastaların 20'sinde normal (%71,4), 4'ünde yavaş (%14,3), 4'ünde hızlıydı (%14,3). 4 hastada tonik kasılma hareketi (%14,3) öyküsü vardı. Hastaların 17'sinde travma öyküsü yoktu (%60,7). Hastaların 9'unda baş çarpma (%32,1), 1'inde dil ısırma+baş çarpma (%3,6), 1'inde bacaklarda morarma (%3,6) travma öyküsü vardı.

Kontrol grubu hastaların cilt rengi 18'inde solgun (%60), 11'inde normal (%36,7), 1'inde kızarıklık (%3,3) idi. Nefes alma şekli, hastaların 18'inde normal (%60), 8'inde hızlı (%26,7), 4'ünde yavaş (%13,3) idi. 4 hastada tonik kasılma hareketi (%13,3) öyküsü vardı. Hastaların 24'ünde travma öyküsü yoktu (%80). Hastaların 6'sında baş çarpma (%20) travma öyküsü vardı. İki grup arasında cilt rengi, nefes alma şekli, senkop sırasındaki hareketler, travma öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Cilt rengi, nefes alma şekli, hareketler, travma öyküsü

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Cilt rengi			0,527
Normal	12 (42,9)	11 (36,7)	
Solgun	14 (50)	18 (60)	
Siyonize	1 (3,6)	0 (0)	
Kızarıklık	1 (3,6)	1 (3,3)	
Nefes Alma Şekli			0,534
Normal	20 (71,4)	18 (60)	
Yavaş	4 (14,3)	4 (13,3)	
Hızlı	4 (14,3)	8 (26,7)	
Hareketler			1,000
Yok	24 (85,7)	26 (86,7)	
Tonik	4 (14,3)	4 (13,3)	
Travma			0,231
Yok	17 (60,7)	24 (80)	
Baş çarpma	9 (32,1)	6 (20)	
Dil ısırma+baş çarpma	1 (3,6)	0 (0)	
Bacaklarda morarma	1 (3,6)	0(0)	

Hastaların laboratuvar bulguları ortalaması- standart sapması ya da ortancası- 25 ve 75 persantil değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

POTS grubundaki hastaların nötrofil sayısı değerleri kontrol grubundaki hastaların nötrofil sayısı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu (p: 0,009).

Tablo 17. Hastaların laboratuvar bulguları

	POTS (n=28) Ortalama±SS/ Medyan (25-75 p)	Kontrol (n=30) Ortalama±SS/ Medyan (25-75 p)	p
Hemoglobin(g/dL)*	13,19±1,1	13,4±1,5	0,567
Hematokrit (%)*	39,39±3,16	39,81±4,2	0,684
Beyaz küre(/mm³)*	6.275 (5.343,5-6.843,5)	7.084 (5.576-8.200)	0,145
Nötrofil (/mm³)**	3.029 (2.423-3.773)	3.762,5 (3.127,5-4.607)	0,009
Lenfosit (/mm³)**	6.275 (5.343,5-6.843,5)	7.084 (5.576-8.200)	0,947
Trombosit (/mm³***)	250.300 (201.100-318675)	276.000 (236.000-326.225)	0,563
MCV (fL)*	82,75±5,45	84,1±5,88	0,398
Eosinofil (%)**	1,94 (1,23-4,59)	1,51 (1-3,01)	0,184
Açlık kan şekeri (mg/dL)****	94,08±13,67	89,84±15,52	0,325
Sodyum (mmol/L)*****	140,66±2,22	140,21±3,61	0,580
Potasyum (mmol/L)*****	4,24±0,4	4,39±0,42	0,189
Kalsiyum (mg/dL)**	9,83±0,36	9,83±0,46	0,991
B12 (pg/mL)**	225 (171-313,25)	209 (132,5-277,5)	0,304
Ferritin (ng/mL)*	25,22±13,78	22,65±15,57	0,532
T4 (ng/dL)*	0,91±0,33	0,9±0,2	0,836
TSH (µu/mL)*	1,56 (1,23-2,25)	1,3 (1,08-1,89)	0,166

*Hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, MCV, ferritin, t4, TSH 58 hastamızın 52 sinin verilerine ulaşıldı

** Nötrofil, lenfosit, eosinofil, kalsiyum, B12 58 hastamızın 51'nin verilerine ulaşıldı

*** Trombosit 58 hastamızın 50'sinin verilerine ulaşıldı

**** Açlık kan şekeri 58 hastamızın 48'inin verilerine ulaşıldı

***** Sodyum 58 hastamızın 55'inin verilerine ulaşıldı

***** Potasyum 58 hastamızın 54'ünün verilerine ulaşıldı

Hastaların eğik masa testi bulguları ve sonuçları kayıt altına alındı. POTS olan hastaların 7'inde presenkop (%25), 2'sinde senkop (%7,1) görüldü. Hastaların 13'ünde baş dönmesi (%46,4), 11'inde mide bulantısı (%39,3), 7'sinde kendini kötü hissetme (%25), 6'sında göz kararması (%21,4) görüldü. Diğer bulgular tablo 18' de verilmiştir. Kontrol grubunun 11'inde presenkop (%36,7), 7'sinde senkop (%23,3), görüldü. Hastaların 14'ünde baş dönmesi (%46,7), 13'ünde göz kararması (%43,3), 11'inde mide bulantısı (%36,7), 10'unda kendini kötü hissetme (%33,3), 7'sinde baş ağrısı (%23,3), 3'ünde terleme (%10), 3'ünde göğüs ağrısı (%10) görüldü. Diğer bulgular tablo 18' de verilmiştir. İki grup arasında eğik masa testi görülen semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Eğik masa testi sonuçları ve testte görülen semptomlar

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Senkop ve presenkop	9 (32,1)	18 (60)	0,063
Baş dönmesi	13 (46,4)	14 (46,7)	1,000
Mide bulantısı	11 (39,3)	11 (36,7)	1,000
Kendini kötü hissetme	7 (25)	10 (33,3)	0,683
Göz kararması	6 (21,4)	13 (43,3)	0,135
Baş ağrısı	2 (7,1)	7 (23,3)	0,147
Ayaklarda uyuşma	2 (7,1)	1 (3,3)	0,605
Terleme	1 (3,6)	3 (10)	0,612
Nefes darlığı	1 (3,6)	1 (3,3)	1,000
Karın ağrısı	1 (3,6)	1 (3,3)	1,000
Yorgunluk	1 (3,6)	1 (3,3)	1,000
Göğüs ağrısı	0 (0)	3 (10)	0,238
Ayaklarda titreme	0 (0)	1 (3,3)	1,000
Sol kol ağrısı	0 (0)	1 (3,3)	1,000
Konvülsiyon	0 (0)	1 (3,3)	1,000

Hastaların eğik masa testi KTA, SKB, DKB ortanca ve 25-75 persantil değerleri Tablo 19'da gösterilmiştir. Test sonrası dinlenme fazı DKB ortalaması POTS ile kontrol grubu kıyaslandığında, kontrol grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p:0,012). Maksimum kalp hızı (MKH) POTS'lu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0,009). MKH DKB ortalaması POTS olan hastalarda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. (p:0,017).

Tablo 19. Hastaların eğik masa testi değerleri

	POTS (n=28) Ortalama±SS Medyan (25-75 p)	Kontrol (n=30) Ortalama±SS Medyan (25-75 p)	p
Başlangıç KTA (/dk)	82±12 83 (72-95)	81±16 80 (68-90)	0,595
Başlangıç SKB (mmHg)	113±12 112 (105-120)	113±15 111 (101-120)	0,995
Başlangıç DKB (mmHg)	65±7 63 (60-67)	63±9 62 (57-70)	0,591
Dinlenme fazı KTA (/dk)	85±18 76 (72-103)	80±17 78 (68-89)	0,484
Dinlenme fazı SKB (mmHg)	113±14 116 (102-124)	112±15 109 (102-117)	0,702
Dinlenme fazı DKB (mmHg)	64±8 62 (57-70)	59±7 58 (54-63)	0,012
MKH (/dk)	124±10 124 (118-131)	116±23 115 (105-122)	0,009
MKH SKB (mmHg)	106±21 106 (91-123)	106±23 105 (90-120)	0,973
MKH DKB (mmHg)	68±13 71 (60-79)	60±12 61 (54-70)	0,017

Hastalar mast hücre hastalıkları semptomları kaşıntı, flushing, ürtiker-anjioödem, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, göz kaşıntısı, göz akıntısı, nefes darlığı, hırıltı-

hışıltı, boğazda takılma hissi, ses kısıklığı, hipotansiyon, baş dönmesi, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, anafilaksi açısından sorgulandı. Hastalar sistem bulgularına göre cilt (deri), üst solunum yolu, alt solunum yolu, göz, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve diğer sistem bulguları olarak incelendi. Hastalarda mast hücre hastalıkları sistem bulguları ve en az kaç semptom olduğu Tablo 20-21’de gösterilmiştir. İki grup arasında mast hücre hastalıkları semptomları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tablo 22’de gösterilmiştir. Tablo 20-21’de verilen semptomlar senkoptan bağımsız retrospektif olarak elde edilen yaşamın herhangi bir döneminde görülen bulgulardır.

Tablo 20. Mast hücre aktivasyonu sistem bulguları

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Diğer	20 (71,4)	25 (83,3)	0,440
Kardiyovasküler sistem	15 (53,6)	15 (50)	0,993
Üst solunum yolu	10 (35,7)	14 (46,7)	0,562
Gastrointestinal sistem	8 (28,6)	14 (46,7)	0,251
Cilt	8 (28,6)	12 (40)	0,523
Alt solunum yolu	7 (25)	11 (36,7)	0,499
Göz	3 (10,7)	8 (26,7)	0,225

Tablo 21. Mast hücresi hastalıkları semptomları

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
Baş dönmesi	18 (64,3)	21 (70)	0,854
Yorgunluk	13 (46,4)	16 (53,3)	0,793
Taşikardi	12 (42,9)	13 (43,3)	1,000
Konsantrasyon bozukluğu	10 (35,7)	11 (36,7)	1,000
Baş ağrısı	9 (32,1)	17 (56,7)	0,107
Burun tıkanıklığı	8 (28,6)	9 (30)	1,000
Flushing	7 (25)	6 (20)	0,888
Hipotansiyon	6 (21,4)	3 (10)	0,290
Bulantı	6 (21,4)	11 (36,7)	0,324
Burun akıntısı	5 (17,9)	7 (23,3)	0,849
Nefes darlığı	4 (14,3)	9 (30)	0,263
Burun kaşıntısı	4 (14,3)	6 (20)	0,732
Boğazda takılma hissi	4 (14,3)	1 (3,3)	0,187
Kaşıntı	4 (14,3)	6 (20)	0,732
Hırıltı-hışıltı	3 (10,7)	2 (6,7)	0,665
Ürtiker-anjiödem	3 (10,7)	3 (10)	1,000
İshal	3 (10,7)	0 (0)	0,106
Göz kaşıntısı	2 (7,1)	7 (23,3)	0,147
Karın ağrısı	2 (7,1)	6 (20)	0,256
Göz akıntısı	1 (3,6)	2 (6,7)	1,000
Ses kısıklığı	0 (0)	4 (13,3)	0,113
Kusma	0 (0)	2 (6,7)	0,492
Anafilaksi	0 (0)	0 (0)	-

Tablo 22. Mast hücre aktivasyonu semptomu sayısına göre hasta dağılımı

Bulgu sayısı	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)	p
0	7 (25)	3 (10)	0,173
En az 1	21 (75)	27 (90)	0,173
En az 2	18 (64,3)	22 (73,3)	0,645
En az 3	15 (53,6)	20(66,7)	0,453
En az 4	9 (32,1)	15(50)	0,266
En az 5	6 (21,4)	10 (33,3)	0,472
En az 6	2 (7,1)	3 (10)	1,000

Çalışmamızda bütün hastalara 12 derivasyonlu EKG çekildi. EKG’lerde ritm sinüs ritmi, aks normal olarak saptandı; WPW, iskemi, hipertrofi, dal bloğu bulgusu görülmedi. Hastaların EKG PR mesafesi ortalaması 0,12±0,01 s, QTc ortalaması 390±2 ms saptandı. İki grup arasında EKG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. EKG bulguları

	POTS (n=28) Medyan (25-75 p)	Kontrol (n=30) Medyan (25-75 p)	p
Kalp Hızı (/dk)	88 (81-99)	85 (80-95)	0,457
EKG PR (s)	0,12 (0,12-0,12)	0,12 (0,12-0,12)	0,421
EKG QTc (ms)	390 (380-400)	400 (370-410)	0,783

Çalışmamızda bütün hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. EKO bulguları Tablo 24’te gösterilmiştir.

Tablo 24. Ekokardiyografi bulguları

	POTS (n=28) n (%)	Kontrol (n=30) n (%)
Normal	24 (75,7)	24 (80)
Atriyal septal defekt (sekundum küçük)	2 (7,1)	5 (16,7)
Sağ arkus aorta	1 (3,6)	0 (0)
Mitral yetersizliği (eser)	1 (3,6)	0 (0)
Aort yetersizliği (eser)	0 (0)	1 (3,3)

POTS gelişen dakika/POTS’un testin kaçınıcı dakikasında geliştiği, o sıradaki KTA, KTA artış sayısı (/dk), artış yüzdesi, SKB ve DKB verileri Tablo 25’te gösterilmiştir.

Tablo 25. POTS tanısı sırasındaki bulgular

	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum
POTS		
Dakika	4,92±3,26	1-10
KTA (/dk)	120±9	101-140
KTA artış sayısı	38±6	30-50
KTA artış yüzdesi (%)	47,05±15,65	24-80
SKB (mmHg)	109±17	75-140
DKB (mmHg)	70±9	62-76

Bütün hastalardan bazal serum triptaz değeri alındı. POTS grubundaki hastalardan KTA artışından 45-60 dakika sonra eğik masa testi sonrası serum triptaz testi bakıldı. Eğik masa testi öncesi POTS ve kontrol grubu arasında bakılan serum triptaz değerleri arasında fark saptanmadı (p:0.129) (Tablo 26). POTS olan hastaların eğik masa testi öncesi bazal serum triptaz ortalaması 3,2 ±1,3 ng/ml, eğik masa testinde POTS atağı sonrası serum triptaz ortalaması 3,05±1,28 ng/ml saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,009).

Tablo 26. Hastaların serum triptaz düzeyi

	POTS (n=28) Ortalama±SS	Kontrol (n=30) Ortalama±SS	p
Tilt testi öncesi bazal Triptaz (ng/ml)	3,2 ±1,3	3,84±1,78	0,129
Tilt testi atak sonrası Triptaz (ng/ml)	3,05±1,28	-----	
p	0.009		

Hastaların 56'sı farmakolojik olmayan konservatif tedaviler ile poliklinik takibine alındı. Bu tedavilere rağmen atakları devam eden POTS tanılı 1 (% 3,6) ve kontrol grubundaki 1 hastaya (% 3,3) oral propranolol başlandı.

POTS grubundaki hastalar başlangıç KTA, POTS sırasındaki KTA, maksimum kalp hızı (MKH) ve dinlenme fazındaki KTA karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: <0.001). POTS grubunda başlangıç KTA göre POTS sırasındaki KTA ve MKH değerleri artarken, POTS sırasındaki KTA ve MKH'ye göre dinlenme fazındaki KTA azalmıştır (Tablo 28).

Tablo 27. POTS ve Kontrol grubunda eğik masa testi sürecinde KTA-SKB-DKB değerleri

	Başlangıç fazı ortalama±SS Medyan(25-75 p)	POTS sırasındaki ortalama±SS Medyan(25-75 p)	MKH ortalama±SS Medyan(25-75 p)	Dinlenme fazı ortalama±SS Medyan(25-75 p)
POTS				
KTA (/dk)	83±13 83 (72-95)	120±9 120 (113-127)	124±10 124 (118-131)	85±18 76 (72-103)
SKB (mmHg)	113±12 112 (105-120)	109±17 111 (95-122)	106±21 106 (91-123)	113±14 116 (102-124)
DKB (mmHg)	65±7 63 (60-67)	70±10 71 (62-76)	68±13 71 (60-79)	64±8 62 (57-70)
Kontrol				
KTA (/dk)	81±16 80 (68-90)		116±23 115 (105-122)	80,46±16,81 78 (68-89)
SKB (mmHg)	113±16 111 (101-120)		106±23 105 (90-120)	112±15 109 (102-117)
DKB (mmHg)	63±9 62 (57-70)		60±12 60 (54-70)	59±7 58 (54-63)

Tablo 28. POTS grubunda tilt testi sürecinde KTA değişikliklerinin kıyaslanması

POTS KTA	p
Başlangıç – Dinlenme fazı	1,000
Başlangıç - POTS sırasındaki	<0,001
Başlangıç - MKH	<0,001
Dinlenme fazı - POTS anı	<0,001
Dinlenme fazı - MKH	<0,001
POTS anı - MKH	1,000

POTS grubundaki hastalar başlangıç SKB, POTS sırasındaki SKB, MKH SKB ve dinlenme fazı SKB karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptandı (p: 0,007). POTS grubu değerlendirildiğinde başlangıç SKB'ye göre MKH sırasındaki SKB değerleri azalmıştır (p:0,022) (Tablo 29).

Tablo 29. POTS grubunda tilt testi sürecinde SKB değişikliklerinin kıyaslanması

POTS SKB	p
Başlangıç – Dinlenme fazı	1,000
Başlangıç - POTS sırasındaki	0,271
Başlangıç - MKH	0,022
Dinlenme fazı - POTS anı	0,614
Dinlenme fazı - MKH	0,068
POTS anı - MKH	1,000

POTS grubundaki hastalar başlangıç DKB, POTS sırasındaki DKB, MKH DKB ve dinlenme fazı DKB karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptandı (p:0,002). Ayrıca POTS sırasındaki DKB; başlangıç ve dinlenme fazı DKB ile

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla p:0,016, p:0,019) (Tablo30).

Tablo 30. POTS grubunda tilt testi sürecinde DKB değişikliklerinin kıyaslanması

POTS DKB	p
Başlangıç – Dinlenme fazı	1,000
Başlangıç - POTS sırasındaki	0,016
Başlangıç - MKH	0,161
Dinlenme fazı - POTS anı	0,019
Dinlenme fazı - MKH	0,184
POTS anı - MKH	1,000

Kontrol grubu değerlendirildiğinde MKH; başlangıç ve dinlenme fazındaki KTA'ya göre istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla p: <0,001, p:<0,001) (Tablo31).

Tablo 31. Kontrol grubunda tilt testi sürecinde KTA değişikliklerinin kıyaslanması

Kontrol KTA	p
Başlangıç – Dinlenme fazı	1,000
Başlangıç - MKH	<0,001
Dinlenme fazı - MKH	<0,001

Kontrol grubunun başlangıç, MKH sırasındaki ve dinlenme fazındaki SKB'leri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,205).

Kontrol grubunda ise dinlenme fazındaki DKB değerleri başlangıç DKB'ye göre artmış bulundu (p:0,048). Diğer fazlarda farklılık yoktu.(Tablo32).

Tablo 32. Kontrol grubunda tilt testi sürecinde DKB değişikliklerinin kıyaslanması

Kontrol DKB	p
Başlangıç – Dinlenme fazı	0,048
Başlangıç - MKH	0,687
Dinlenme fazı - MKH	0,687

Tablo 33. POTS ve Kontrol grubunda tilt testi sürecinde KTA-SKB-DKB değişikliklerinin kıyaslanması

POTS		p	
POTS	KTA	Başlangıç – Dinlenme fazı	1,000
		Başlangıç - POTS sırasındaki	<0,001
		Başlangıç - MKH	<0,001
		Dinlenme fazı - POTS anı	<0,001
		Dinlenme fazı - MKH	<0,001
		POTS anı - MKH	1,000
	SKB	Başlangıç – Dinlenme fazı	1,000
		Başlangıç - POTS sırasındaki	0,271
		Başlangıç - MKH	0,022
		Dinlenme fazı - POTS anı	0,614
		Dinlenme fazı - MKH	0,068
		POTS anı - MKH	1,000
	DKB	Başlangıç – Dinlenme fazı	0,002
		Başlangıç - POTS sırasındaki	1,000
		Başlangıç - MKH	0,016
Dinlenme fazı - POTS anı		0,161	
Dinlenme fazı - MKH		0,019	
POTS anı - MKH		0,184	
Kontrol		p	
KTA	Başlangıç – Dinlenme fazı	<0,001	
	Başlangıç - MKH	1,000	
	Dinlenme fazı - MKH	<0,001	
DKB	Başlangıç – Dinlenme fazı	<0,001	
	Başlangıç - MKH	0,040	
	Dinlenme fazı - MKH	0,687	
		0,687	

5. TARTIŞMA

Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS), sıklıkla genç adölesanlarda görülen, birkaç sistemi etkileyen otonom fonksiyon bozukluğudur. Özellikle ayakta durmakla ortaya çıkan sersemlik hissi, çarpıntı, tremor, güçsüzlük, bulanık görme, egzersiz intoleransı, yorgunluk ve ortostatik taşikardi ile karakterize bir klinik tablodur.⁵³ Eğik masa testinde; testin ilk 10 dakikasında, yatay pozisyondan dikey pozisyona geçildiğinde, 30 saniyeden daha uzun bir süre boyunca kalp hızında ≥ 30 atım/dakika artış olması (12 ile 19 yaş arasındaki bireylerde ≥ 40 atım/dk artış olması) ya da kalp hızının ≥ 120 /dakika olması ve ortostatik hipotansiyonun olmaması (sistolik kan basıncı 20 mmHg'dan fazla düşüş olmaması) ile POTS tanısı konulmaktadır.^{21,54} POTS etiolojisinde otonomik denervasyon, hipovolemi, hiperadrenarjik uyarı, kondisyon düşüklüğü ve hipervijilans gibi birçok mekanizma tanımlanmıştır.⁶⁷

POTS, en sık görülen ortostatik tolerans bozukluğudur. 15-25 yaş aralığında daha sık görülmektedir. Çalışmamızda POTS grubu yaş ortalaması $14,47 \pm 1,91$ yıl olup literatürle uyumlu bulundu. Literatürdeki bu konu ile ilgili çalışmalar genellikle erişkin yaş grubu ile yapılmış olup çoğu çalışmada kadınlarda görülme oranı belirgin olarak sık saptanmıştır. Olguların %75'den fazlası kadın olup kadın/erkek oranı 4-5/1'dir.⁶²⁻⁶⁴ Stewart ve ark. 15 erişkin hastada yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranı 6,5, Kimpinski ve ark. 58 POTS tanılı erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada ise bu oran 5,4 saptanmıştır.^{64,134} Ancak Crnošijave ark. bu oranı 1,4 gibi daha düşük bulmuşlardır.¹³⁵ Zhang ve ark.¹³⁶ 37 POTS tanılı çocuk ve adölesan hastada yaptıkları çalışmada kız/erkek oranı 1,64 saptanmışlardır. Bu oran çalışmamızda elde ettiğimiz 1.55 oranı ile uyumludur.

Low ve ark.¹³⁷ yaptıkları çalışmada POTS'lu hastalarda %78 baş dönmesi, %75 çarpıntı, %48 yorgunluk, %39 bulantı, %28 nefes darlığı, %18 ishal, %15 kabızlık, %15 karın ağrısı, %9 kusma, %5 terleme; Deb ve ark.¹³⁸ yaptıkları 39 POTS tanılı hastanın olduğu çalışmada ise %92 çarpıntı, %90 yorgunluk, %87 baş dönmesi, %87 baş ağrısı, %77 konsantrasyon bozukluğu, %69 görmede bulanıklık, %64 nefes darlığı yakınmaları saptanmışlardır. Zhang ve ark.¹³⁶ yaptıkları 37 POTS tanılı çocuk ve adölesan hastadan oluşan çalışmada baş dönmesi %100, yorgunluk %85 en sık görülen semptomlar olarak saptanmışlardır. Çalışmamızda POTS tanılı hastalarda %78,6 baş dönmesi, %71,4 görmede bulanıklık, %46,4 yorgunluk, %39,3 çarpıntı, %35,7 konsantrasyon bozukluğu, %35,7

bulantı, %32,1 baş ağrısı, %21,4 üşüme hissi, %17,9 terleme, %10,7 karın ağrısı, %10,7 boyun-omuzda ağrı, %10,7 ishal, %3,6 kusma saptanmış olup en sık yakınma literatür ile uyumlu olarak baş dönmesi idi. Gastrointestinal yakınmalar çalışmamızda literatür ile benzer sıklıktaydı.

Hastaların atak öncesi pozisyonları incelendiğinde; POTS tanılı hastalardan 22'si ayakta durma (%78,6), 14'ü oturma (%50), 4'ü sırtüstü yatarken (%14,3) pozisyonunda olup POTS semptomlarının en sık ayakta dururken görüldüğü tespit edildi. Hastaların POTS atağının sıklıkla ayakta dururken gerçekleşmesi POTS'un önemli özelliklerden biridir ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.¹³⁹

Hastaların atak öncesi aktiviteleri incelendiğinde POTS olan hastaların 16'sı postüral değişiklik (%57,1), 5'i egzersiz (%17,9), 3'ü defakasyon (%10,7), 2'si istirahat (%7,1), 2'si öksürük (%7,1), 1'i miksiyon (%3,6) sonrası atak saptanmıştı, hastaların 13'ü açtı (%46,4). POTS olan hastalarda en sık postural değişiklik POTS atağını tetiklemekte idi. Açlığın olguların neredeyse yarısında atağı tetiklediği gösterildi (Tablo 12).

Hastaların predizpozan faktör ve yatıklaştırıcı olaylar ile ilgili bulguları incelendiğinde POTS olan hastaların 7'sinde kalabalık (%25), 10'unda sıcak ortam (%35,7), 12'sinde sürekli ayakta durma (%42,9), 2'sinde postprandiyal dönem (%7,1) predizpozan faktördü, hastaların 3'ünde korku (%10,7), 2'sinde aşırı ağrı (%7,1) yatıklaştırıcı olay olarak görüldü. Literatür ile uyumlu olarak sürekli ayakta durmanın predizpozan faktörler içinde en çok saptanan neden olduğu tespit edildi (Tablo 13).

POTS'lu hastaların cilt rengi 14'ünde solgun (%50), 12'sinde normal (%42,9), 1'inde siyanoze olup (%3,6), 1 hastada atak sırasında kızarıklık (%3,6) vardı. Atak sırasındaki nefes alma şekli, hastaların 20'sinde normal (%71,4), 4'ünde yavaş (%14,3), 4'ünde hızlı olarak belirtilmişti (%14,3). 4 hastada tonik şekilde kasılma (%14,3) tariflendi. Hastaların 17'sinde travma öyküsü yoktu (%60,7). Hastaların 9'unda baş çarpma (%32,1), 1'inde dil ısırma ve baş çarpma (%3,6), 1'inde bacaklarda morarma (%3,6) gibi travma öyküsü vardı (Tablo16). Literatür incelendiğinde senkop sonrası acil servise kaldırılan hastaların %29,1'inde minör; %4,7'sinde majör travma bildirilmiştir. En yüksek travma prevalansı (%43) karotis sinüs sendromlu yaşlı hastalarda görülmüştür.¹⁴⁰ Olgularımızın çoğunda travma öyküsünün olmaması literatür ile benzerlik göstermekteydi.

Çalışmamızda POTS grubundaki hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde nötrofil sayısı değerleri kontrol grubundaki hastaların nötrofil sayısı değerlerine göre

istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu. (p:0,009). Literatür gözden geçirildiğinde POTS tanılı hastalarda nötrofil sayısı açısından değerlendirme yapılmadığı görüldü. Ancak, viral enfeksiyonların POTS etiyojisinde tetikleyici rol oynaması, nötrofil sayılarındaki düşüklüğü açıklayabilir.^{63,136,141}

Mast hücre hastalıkları (MHH), mast hücrelerinin sayılarının artması veya aktivitelerinin artması ya da her iki durumun birlikte bulunması olarak tanımlananmasına rağmen sekonder MHH'de normal sayı ve fonksiyondaki mast hücreleri görülür. Mast hücreleri ve eozinofiller aynı pluripotent hematopoetik kök hücrelerden (CD 34+, CD 117+) köken alırlar. SM'de genellikle tam kan sayımı(eozinofil) normal saptanır.¹⁴² Çalışmamızda POTS grubundaki hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; bazal eozinofil sayısı değerlerinde kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı fark bulunmadı (p:0,184) (Tablo 17). Çalışmamızda eozinofil sayıları normal değerler aralığında saptandı.

POTS tanılı hastalarda senkop sıklıkla gözlenmez, hastaların yaklaşık % 40'ında görülür.⁸⁵ Ojha ve ark.⁸⁵ yaptıkları çalışmada POTS tanılı 185 hastanın % 38'inde eğik masa testi ile senkop saptamışlardır (P <0,001). Çalışmamızda eğik masa testi ile POTS tanısı alan hastaların sadece 7'inde presenkop (%25), 2'sinde senkop (%7,1) görülmesi bu durumu desteklemektedir (Tablo17).

Shibao ve ark.¹ yaptıkları çalışmada, POTS'lu hastalarda eğik masa testinde başlangıç KTA 79±4 /dk, dik pozisyon KTA 111±4/dk; başlangıç SKB 117±5 mmHg, dik pozisyonda SKB 126±7 mmHg; başlangıç DKB 70±3 mmHg, dik pozisyonda DKB 80±5 mmHg saptamışlardır. Tao ve ark.¹⁴³ yaptıkları 26 POTS tanılı hastayı içeren eğik masa testi çalışmasında sistolik kan basıncı (p<0.001) anlamlı derecede azaldığı, kalp hızının ise belirgin şekilde arttığı gösterilmiş (p <0.001), ancak diyastolik kan basıncında (p: 0.113) anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirilmişlerdir. Çalışmamızda POTS'lu hastalarda başlangıç KTA 82±12/dk, dik pozisyon aşamasında KTA 120±9/dk; başlangıç SKB 113±12 mmHg, dik pozisyonda 109±17 mmHg; başlangıç DKB 65±7 mmHg, dik pozisyonda 70±9mmHg saptanmıştır. KTA literatürle uyumlu olarak supine pozisyonundan dik pozisyona geçerken artış görülmüştür. SKB Tao ve ark.¹⁴³ yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak azalmış, DKB Shibao ve ark.¹ yaptıkları çalışma ile uyumlu artmış olarak saptandı (Tablo 18,25). Dik pozisyonunda kan basıncı artışı, hiperadrenarjik POTS formunda görülen abartılı sempatik vazokonstriksiyon yanıtına bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Zhang ve ark.¹³⁶ yaptıkları 37 POTS tanılı çocuk ve adölesan hastadan oluşan çalışmada supine pozisyondan (başlangıç) (KTA: 73.78 ± 10.15 /dk) dik pozisyona (KTA: 127.47 ± 13.07/dk) geçerken KTA artmıştır. Çalışmamızda POTS grubundaki hastalar başlangıç KTA, POTS sırasındaki KTA, dinlenme fazındaki KTA, maksimum kalp hızı (MKH) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p: <0.001).

Zhang ve ark.¹³⁶ yaptıkları 37 POTS tanılı çocuk ve adölesan hastadan oluşan çalışmada supine pozisyondan (başlangıç) (DKB: 57.28 ± 7.71 mmHg) dik pozisyona (DKB: 66.67 ± 6.25 mmHg) geçtiğinde DKB’de artış gözlenmiş. Çalışmamızda POTS grubundaki hastaların başlangıç, POTS sırasında, MKH sırasında ve dinlenme fazındaki DKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,002). Ayrıca POTS sırasındaki DKB; başlangıç ve dinlenme fazı DKB ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla p:0,016, p:0,019). Literatürdeki benzer sonucun gözlemlendiği çalışmalar da incelendiğinde çalışmamızdaki dik pozisyona geçildiğindeki DKB’deki artışın nedeninin hiperadrenarjik POTS formunda beyin ve transvers barorefleks mekanizmaları tetiklemesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.¹³⁶ Hiperadrenarjik POTS formunda beyin ve tranvers barorefleks mekanizmaları tetiklemesi sonucu olarak nöradrenalin ve nöropeptid Y salınımı olur.¹ Nöropatik ve sempatik aktivite artışı ile ortostatik taşikardi ve vasküler kontraksiyon oluşur. Sonuç olarak kalp hızı artar, kan basıncı da artar, anksiyete ve baş ağrısı görülür.

Çalışmamızda kontrol grubunun başlangıç KTA, MKH ve dinlenme fazındaki KTA testin sürecinde istatistiksel anlamlı olarak farklı saptandı (p: <0.001). MKH; başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak artmış bulunmakla birlikte bu artış POTS tanı kriterlerini karşılamamaktaydı.

12 derivasyonlu EKG’de, belirli bulgular tanısız olmasına rağmen, nadiren aritmilere bağlı gelişen senkopun saptanmasını sağlar.¹⁴ Çalışmamızda bütün hastalara 12 derivasyonlu EKG çekildi. Tüm EKG’lerde sinüs ritmi ve normal aks mevcuttu. WPW, iskemi, hipertrofi, dal bloğu bulgusu saptanmadı. Hastaların EKG PR mesafesi ortancası 0,12 (0,12-0,12) sn, QTc ortancası 390 (380-410) msn saptandı. Gruplar arasında EKG parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Presenkop ya da senkop nedeniyle başvuran, yapısal kalp hastalığı durumu belirsiz, muayene ve EKG’de yapısal kalp hastalığı düşündürülen bulguları olan hastalarda transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. Ek tanısız değerlendirme, şüpheli senkop

etiyojisi ve hastanın klinik özelliklerine göre planlanabilir.^{8,13} Çalışmamızda bütün hastalara ekokardiyografik inceleme yapıldı. POTS grubundaki hastaların %75,7'inin ekokardiyografisi normal olup % 7,1'inde eser mitral yetersizlik, %3,6'sında eser aort yetersizliği saptandı (Tablo 24). Mevcut ekokardiyografi bulguları hastaların klinik bulgularını açıklamamaktaydı.

Mast hücre aktivasyon anormallikleri bazı POTS hastalarında görülen bir mekanizma olup serum triptaz ya da idrar metilhistamin düzeyinde anormal artışlarla ilişkili flushing epizodları ile karakterizedir.¹ Mast hücreleri aktive olduğunda, triptaz ve histamin gibi çeşitli vazoaaktif mediatörleri dakikalar içinde sitoplazmik granüllerden ve membran lipitlerinden salgırlar ve ayrıca saatlerce sitokin ve kemokinleri üretirler. MHH'de etkilenen doku ve organlara göre, mediatörlerin neden olduğu belirti ve bulgular görülür.^{107,108}

Çalışmamızda hastalar mast hücre hastalıkları semptomları olan kaşıntı, flushing, ürtiker-anjioödem, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, göz kaşıntısı, göz akıntısı, nefes darlığı, hırıltı-hışıltı, boğazda takılma hissi, ses kısıklığı, hipotansiyon, baş dönmesi, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, anafilaksi açısından sorgulandı. Hastalar sistem bulgularına göre cilt (deri), üst solunum yolu, alt solunum yolu, göz, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve diğer sistem bulguları olarak kategorize edildi. Çalışmamızda mast hücre aktivasyonu düşündüren herhangi bir semptom görülme oranı %75 idi. Olgularımızda %64 oranında iki, %64 oranında üç, %60 oranında dört ve %42 oranında beş farklı semptom varlığı söz konusuydu (Tablo 21). Ancak POTS dışında vazovagal senkop tanısı alan diğer hastalarda da bu oranlar benzerdi. Bu benzerlik, hastalar ve ailelerinden retrospektif olarak alınan bilgilere göre semptom varlığının değerlendirilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Serum triptaz ölçümü mast hücre aktivasyonunu gösteren en spesifik belirteçtir. Çalışmamızda bütün hastalardan bazal serum triptaz düzeyi alınmış olup POTS tanısı alanlardan KTA artışından 45-60 dakika sonra eğik masa testi sonrası serum triptaz düzeyi bakıldı. Bazal dönemde POTS ve POTS olmayan gruplara arasındna serum triptaz düzeyleri farklı bulunmadı. Ayrıca POTS grubunda POTS atağı öncesi ve sonrasında bakılan serum triptaz ölçümleri de benzer bulundu. Literatürde POTS grubunda mast hücre aktivasyonunu göstermeye yönelik spesifik bir belirteç olan triptaz düzeyi ölçümü ile ilgili veriye rastlanılmamıştır. Ancak Shibao ve arkadaşları erişkinlerde idrar metilhistamin

düzeyi çalışılarak mast hücre aktivasyonunu değerlendirdikleri çalışmada mast hücre aktivasyonu olan olgularda idrar metilhistamin düzeyi diğer gruplara göre yüksek bulunmuş. Bu çalışmada POTS olgularının üçte birinde mast hücre aktivasyonu gösterilmiştir. POTS'a yol açacak mekanizmalardan birinin mast hücre aktivasyonu olduğu düşünülerek yaptığımız bu çalışmada söz konusu hipotez serum triptaz düzeyleri ölçülmesi ile desteklenememiştir. Nitekim Shibo ve ark.¹ da hastalarının üçte 2 sinde mast hücre aktivasyonunu gösterememiştir. Ancak POTS patofizyolojisinde sadece mast hücre aktivasyonu rol oynamamaktadır. Çalışmamız kapsamına alınan bu hastalarda nöropatik ve hipovolemik POTS gibi diğer mekanizmaların aktif olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızda gerek eğik masa testi öncesinde ve gerekse eğik masa testinde POTS atağı sonrasında çalışılan serum triptaz düzeyleri hastaların hiçbirinde sınır değer olan 11.4 ng/ml' nin üzerinde saptanmamıştır. Ancak POTS grubunda eğik masa testi öncesinde ve eğik masa testindeki atak sonrasında çalışılan serum triptaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Ancak bu farklılık mast hücre aktivasyonunda olmasını beklediğimiz yükselmeden çok düşüş olarak belirlenmiştir. Tespit edilen bu bulgunun klinik olarak anlamlı olup olmadığı bugünkü serum triptaz düşüklüğü ile ilgili temel bilgilerle açıklanamamıştır. Bu nedenle serum triptaz düzeyindeki düşüşle ilgili ilişkiyi ortaya koyabilecek daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Herşeye rağmen POTS, tanısı kolay ancak tedavisi kolay olmayan bir hastalıktır. POTS mekanizmalarının anlaşılması tedavide yol gösterici olacaktır. POTS mekanizmalarının aktive olmasını tetikleyecek faktörlerden uzak durmak, mekanizmaları kırmak, tuz ve sıvı alımını arttırarak kan volümünün arttırılmasını sağlamak, kafein tüketimini azaltmak, elastik destek çorabı kullanılmasını önermek, kondisyon kaybını önlemek ve aerobik antrenman programlarını önermek tedavide temeldir. Mast hücre aktivasyonu semptomlarının sorgulanması ve şüpheli vakalarda mast hücre aktivasyonunu gerektiğinde daha ayrıntılı irdelenmesi ile mast hücre aktivasyonu düşünülen hastalarda mast hücrelerine yönelik spesifik tedavi verilmesi bu hasta grubunda tedaviye ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki hastaların 38'i kız (%65,5), 20'si erkek (%34,5) olup erkek-kız oranı 1,9 bulundu. POTS olan olguların 17'si kız (%60,7), 11'i erkekti (%39,3). Kız/erkek oranı 1,55/1 idi.
2. Hastaların ortalama yaşları $14,46 \pm 2$ yıl olarak bulundu. POTS olan hastaların ortalama yaşı $14,47 \pm 1,91$ yıl olarak bulundu.
3. Çalışmamızda POTS tanılı hastalarda %78,6 baş dönmesi, %71,4 görmede bulanıklık, %46,4 yorgunluk, %39,3 çarpıntı, %35,7 konsantrasyon bozukluğu, %35,7 bulantı, %32,1 baş ağrısı, %21,4 üşüme hissi, %17,9 terleme, %10,7 karın ağrısı, %10,7 boyun-omuzda ağrı, %10,7 ishal, %3,6 kusma saptanmış olup en sık yakınma literatür ile uyumlu olarak baş dönmesi idi. Gastrointestinal yakınmalar çalışmamızda literatür ile benzer sıklıktaydı.
4. Hastaların atak öncesi pozisyonları incelendiği POTS semptomlarının en çok ayakta durma pozisyonunda görüldüğü tespit edildi.
5. Hastaların atak öncesi aktiviteleri incelendiğinde POTS olan hastalarda postural değişiklik ve açlığın en çok atağa neden olan aktivite/durum olduğu tespit edildi
6. Hastaların predizpozan faktör ve yatıklaştırıcı olaylar ile ilgili bulguları incelendiğinde POTS olan hastalarda sürekli ayakta durmanın predizpozan faktörler içinde en çok saptanan neden olduğu tespit edildi
7. Çalışmamızda POTS grubundaki hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde nötrofil sayısı değerleri kontrol grubundaki hastaların nötrofil sayısı değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu ($p:0,009$).
8. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak POTS'lu hastalarda eğik masa testinde senkop sıklığı az bulunmuştur (%7,1).
9. Çalışmamızda POTS'lu hastalarda başlangıç KTA 82 ± 12 /dk, dik pozisyon KTA 120 ± 9 /dk; başlangıç SKB 113 ± 12 mmHg, dik pozisyonda SKB 109 ± 17 mmHg; başlangıç DKB 65 ± 7 mmHg, dik pozisyonda DKB 70 ± 9 mmHg saptanmıştır. KTA literatürle uyumlu olarak supine pozisyonundan dik pozisyona geçerken artış görülmüştür.
10. Çalışmamızda POTS grubu değerlendirildiğinde dinlenme fazındaki KTA; POTS sırasındaki KTA ve MKH'ye göre düşüş gösterdi.

11. Çalışmamızda POTS grubu başlangıç, POTS sırasında, MKH sırasında ve dinlenme fazındaki SKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak farklılık saptandı (p: 0,007). MKH sırasındaki SKB değerleri başlangıç değerlerine göre azalmıştır (p:0,022).
12. Çalışmamızda POTS grubundaki hastaların başlangıç, POTS sırasında, MKH sırasında ve dinlenme fazındaki DKB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p:0,002). Ayrıca POTS sırasındaki DKB; başlangıç ve dinlenme fazı DKB ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu (sırasıyla p:0,016, p:0,019).
13. Çalışmamızda Kontrol grubu değerlendirildiğinde MKH'ye göre başlangıç KTA ve dinlenme fazı KTA değerleri azalmıştır (p: <0.001).
14. Hastaların EKG PR mesafesi ortancası 0,12 (0,12-0,12) sn, QTc ortancası 0,39 (0,38-0,41) saptandı. Gruplar arasında fark saptanmadı.
15. Mast hücre aktivasyonu düşündürecek herhangi bir semptom oranı %75 tir. İki semptom oranı %64, üç semptom oranı %53, dört semptom oranı %32, beş semptom oranı %21, altı semptom oranı %7 bulunmuştur.
16. Eğik masa testi öncesi bazal serum triptaz değerleri POTS grubunda ve POTS olmayan grupta benzer saptanmıştır (3,2 ±1,3 ng/ml; 3,84±1,78 ng/mL; P: 0.129)
17. POTS olan hastaların eğik masa testi öncesi bazal serum triptaz ortalaması 3,2 ±1,3 ng/ml, eğik masa testinde POTS atağı sonrası serum triptaz ortalaması 3,05±1,28 ng/ml saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,009).
18. Hastaların 56'sı ilaç dışı tedavi ile poliklinik takibine alındı. Farmakolojik olmayan tedavilere rağmen atakları devam eden POTS olan 1 hasta (%3,6) ve kontrol grubundaki 1 hastaya (%3,3) düşük doz propranolol tedavisi düzenlendi.
19. POTS'a yol açacak mekanizmalardan birinin mast hücre aktivasyonu olduğu düşünülerek yapılan bu çalışmada söz konusu hipotez serum triptaz düzeyleri ölçülmesi ile desteklenememiştir. Ancak hastaların % 64'ünde ikiden fazla mast hücre aktivasyonu belirtisi izlenmiştir. Çalışma kapsamına alınan bu hastalarda nöropatik ve hipovolemik POTS gibi diğer mekanizmaların aktif olabileceği düşünülmeyle birlikte, POTS hastalarında mast hücre aktivasyonuna ait semptomlar rutin sorgulanmalıdır.

7. ÖZET

Giriş ve amaç: Postüral ortostatik taşikardi sendromu (POTS) tanısı alan hastaların öyküsünde epizodik olarak flushing, kaşıntı, burun akıntısı-tıkanıklığı, taşikardi, öksürük olduğu tespit edilmiş ve bazı çalışmalarda, bu yakınmaların mast hücresi aktivasyonu sendromu (MHAS) ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Literatürde MHAS ve POTS ilişkisi üzerine erişkin dönemde yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda ise bu konu ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu bilgiler ışığında kliniğimizde POTS tanısı alan hastalarda semptomatoloji yanında MAS için spesifik belirteç olan serum triptaz düzeyleri ölçülerek POTS-mast hücre aktivasyonu ilişkisinin prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kasım 2018 - Ağustos 2019 tarihleri arasında kliniğimizde senkop-presenkop nedeniyle başvuran ve eğik masa testi yapılan hastalar çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Yapısal kalp hastalığı ya da kronik hastalığa sahip olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Eğik masa testi öncesinde tüm hastalardan serum triptaz düzeyi gönderilmiş ve ayrıca POTS tanısı alan hastalardan test sonrası da serum triptaz düzeyleri çalışılmıştır. Postüral ortostatik taşikardi sendromu tanısı alan hastalar grup I, diğer hastalar ise grup II olarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 58 hastadan (ortalama: 14.4±2.0 yıl; 38 kız, 20 erkek) 28'i POTS tanısı aldı. Bu grupta mast hücre aktivasyonu düşündürecek herhangi bir semptom oranı %75, İki ve daha fazla semptom oranı ise %64 idi. Kontrol grubunu oluşturan geri kalan 30 hastanın 4 ü provokasyonsuz fazda, 3 tanesi ise provokasyon fazında vazodepresör ya da kardiyoinhibitör tipte vazovagal senkop tanısı aldı. Postüral ortostatik taşikardi sendromu tanısı alan hastaların test sırasında kalp hızı artışı ortalama 38±6/dk, artış oranı ise %47,05±15,65 olarak bulunmuştur. Bazal serum triptaz düzeyleri, POTS grubu ve kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır (sırasıyla; 3,2±1,3 ng/ml ve 3,84±1,78 ng/ml; p: 0,129). Çalışma grubunda bazal serum triptaz düzeyleri ile test bitiminden yaklaşık 1 saat sonra alınan serum triptaz düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir düşüş saptanmakla birlikte bu sonuç klinik bir anlamlılık lehine yorumlanmadı (Sırasıyla 3,2±1,3 ng/ml ve 3,05±1,28 ng/ml; p:0,009). Eozinofil oranı bazal dönemde iki grup arasında farklı bulunmamıştır ve tüm hastalarda normal sınırlarda saptanmıştır.

SONUÇ: Postüral ortostatik taşikardi sendromuna yol açacak mekanizmalardan birinin mast hücre aktivasyonu olduğu düşünülerek yapılan bu çalışmada söz konusu hipotez

serum triptaz düzeyleri ölçülmesi ile desteklenememiştir. Ancak hastaların %64'ünde ikiden fazla mast hücre aktivasyonu belirtisi izlenmiştir. Çalışma kapsamına alınan bu hastalarda nöropatik ve hipovolemik POTS gibi diğer mekanizmaların aktif olabileceği düşünölmekle birlikte, POTS hastalarında mast hücre aktivasyonuna ait semptomlar rutin sorgulanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Postüral ortostatik taşikardi sendromu, Mast hücre aktivasyonu, Kocaeli, eğik masa testi, serum triptaz düzeyi



8. İNGİLİZCE ÖZET

SUMMARY

Introduction and aim: Patients with postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) were found to have episodic flushing, pruritus, runny nose, nasal congestion, tachycardia, cough, and in some studies, these complaints were associated with mast cell activation syndrome (MAS). There are few studies in the literature on the relationship between MAS and POTS in adulthood. However, data on children and adolescents are limited. In the light of this information, we aimed to evaluate the relationship between POTS-mast cell activation by measuring serum tryptase levels, a specific marker for MAS, as well as symptomatology in patients diagnosed with POTS in our clinic.

Materials and Methods: Patients who were admitted to our clinic for syncope-presyncope between November 2018 - August 2019 and who underwent tilt test were included in the study. Patients with structural heart disease or chronic disease were not included in the study. Serum tryptase levels were obtained from all patients before tilt test and serum tryptase levels were also studied from patients diagnosed with POTS. Patients were diagnosed as POTS were classified as group I and other patients were diagnosed as group II.

Results: 28 of 58 patients included in the study (mean: 14.4 ± 2.0 years; 38 girls, 20 boys) were diagnosed with POTS. In this group, any symptom rate suggesting mast cell activation was 75% and two or more symptoms rate was 64%. Four patients of the remaining 30 patients in the control group in the non-provocation phase and 3 patients of the remaining 30 patients in the control group in the provocation phase were diagnosed as vasovagal syncope or vasodepressor or cardioinhibitor type. The mean heart rate increase during the test was 38 ± 6 / min and $47.05 \pm 15.65\%$ in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. Basal serum tryptase levels were not different between POTS and control groups (3.2 ± 1.3 ng / ml and 3.84 ± 1.78 ng / ml, respectively; p: 0.129). There was a statistically significant decrease between basal serum tryptase levels and serum tryptase levels taken 1 hour after the end of the test, but this result was not interpreted in favor of clinical significance (3.2 ± 1.3 ng / ml and 3.05 ± 1 , respectively; p: 0.009). The eosinophil ratio was not different between the two groups at baseline and was within normal limits in all patients.

Conclusion: In the present study, mast cell activation was considered to be one of the

mechanisms leading to postural orthostatic tachycardia syndrome and this hypothesis could not be supported by measuring serum tryptase levels. However, more than two mast cell activation signs were observed in 64% of the patients. Although other mechanisms such as neuropathic and hypovolemic POTS may be active in these patients, the symptoms of mast cell activation in POTS patients should be questioned routinely.

Key words: Postural orthostatic tachycardia syndrome, mast cell activation, Kocaeli, tilt-table test, serum tryptase level



9. KAYNAKLAR

1. Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension*. 2005;45:385-390.
2. Doherty TA, White AA. Postural orthostatic tachycardia syndrome and the potential role of mast cell activation. *Autonomic Neuroscience*. 2018;215:83-88.
3. Sapin SO. Autonomic syncope in pediatrics: a practice-oriented approach to classification, pathophysiology diagnosis and management. *Clinical Pediatrics*. 2004;43:17-23.
4. Noble R. The patient with syncope. *The Journal of the American Medical Association*. 1977;237:1372-1376.
5. Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatrics Clinical of North America*. 1999;46:205-219.
6. Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *Journal of Pediatrics*. 2013;163:896-901.
7. Chen LY, Shen WK, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Prevalence of syncope in a population aged more than 45 years. *The American Journal of Medicine*. 2006;119:1088.e1-7.
8. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136(5):e60-e122.
9. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *The New England Journal*. 2002;347:878-885.
10. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69:160.
11. Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *European Heart Journal*. 2016;37:1493-1498.
12. Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of cerebral circulation in man. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1943;50:510-528.

13. Linzer M, Yang EH, Estes NA, et al. Diagnosing syncope. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127:76-86.
14. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39:1883-1948.
15. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2011;21:69-72.
16. Wieling W, Ganzeboom KS, Krediet CT, Grundmeijer HG, Wilde AA, van Dijk JG. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2003;147:849-854.
17. Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R. Head up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*. 1986;1:1352-1355.
18. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:263-275.
19. Kula S, Olgunturk R, Tunaoglu S, Canter B. Circadian variation of QTc dispersion in children with vasovagal syncope. *International Journal of Cardiology*. 2004;407–410.
20. Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart*. 2000;83:564–569.
21. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12:e41-63.
22. Fredman CS, Bierrman KM, Patel V, et al. Transcranial doppler ultrasonography during head-up tilt table testing. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123:848-849.
23. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head up tilt protocol. *American Heart Journal*. 1995;129:901-906.
24. Grubb BP, Karas B. Diagnosis and management of neurocardiogenic syncope. *Current Opinion in Cardiology*. 1998;13:29-35.
25. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *American Journal of Cardiology*. 1995;76:267-272.

26. Van de Walle JP, Panagides D, Messier M, et al. Tilt table testing of young adult patients: Improved speed and sensitivity using an isoproterenol bolus and a continuous 60° tilt. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1998;21:494-498.
27. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1921-1928.
28. Pratt JL, Fleisher GR. Syncope in children and adolescents. *Pediatric Emergency Care*. 1989;5:80-82.
29. Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, et al. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *Journal of Pediatrics*. 2004; 145:223-228.
30. Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope. *European Heart Journal*. 2009;2631-2671.
31. Brown CM, Hainsworth R. Forearm vascular responses during orthostatic stress in control subjects and patients with posturally related syncope. *Clinical Autonomic Research*. 2000;10:57-61.
32. Mosquade-Garcia R, Furlan R, et al. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000;102:2898-2906.
33. Streeten DH, Scullard TF. Excessive gravitational blood pooling caused by impaired venous tone is the predominant non-cardiac mechanism of orthostatic intolerance. *Clinical Science*. 1996;90:277-285.
34. Van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clinical Autonomic Research*. 2008;18:167-169.
35. Buszko K, Kujawski S, Newton JL, Zalewski P. Hemodynamic Response to the Head-Up Tilt Test in Patients With Syncope as a Predictor of the Test Outcome: A Meta-Analysis Approach. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:184.
36. Heyer GL. Clinical features of prolonged tilt-induced hypotension with an apparent vasovagal mechanism, but without syncope. *Autonomic Neuroscience*. 2019;218:87-93.
37. Cheshire WP, Goldstein DS. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29:215-230.
38. Dockx K, Avau B, De Buck E, Vranckx P, Vandekerckhove P. Physical manoeuvres as a preventive intervention to manage vasovagal syncope: A systematic review. *PLOS ONE*. 2019;14 (2):e0212012.

39. Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, Morillo CA, Kltingenheben T, KrahnAD, Koshman ML, Ritchie D; Investigators of the Syncope Symptom Study andthe Prevention of Syncope Trial. Age of first faint in patients with vasovagalsyncope. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006;17:49-54.
40. Fenton AM, Hamil SC, Rea RF, et al. Vasovagal syncope. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133:714-725.
41. Julu POO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *The Journal of Physiology*. 2003;549:299-311.
42. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Krebs A, SraJS. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with nohistory of syncope or presyncope. *Circulation*. 1995;92:54–58.
43. Caruana P, Hughes AR, Lea RA, Lueck CJ. Australian driving restrictions: how well do neurologists know them? *Internal Medicine Journal*. 2018;48(9):1144-1149.
44. Golovina GA, Duplyakov DV. Key Points of the 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *Kardiologija*. 2018;8:89-100.
45. Williamson A, Muir S. Loss of consciousness, collapse and associated driving restrictions: a retrospective case note review - an important reminder regarding driving restrictions. *Scottish Medical Journal*. 2017;62(2):43-47.
46. Cubera K, Stryjewski PJ, Kuczaj A, Nessler J, Nowalany-Kozielska E, Pytko-Polończyk J. The impact of gender on the frequency of syncope provoking factors and prodromal signs in patients with vasovagal syncope. *Przegląd Lekarski*. 2017;74(4):147-149.
47. Yau L, Mukarram MA, Kim SM, Arcot K, Thavorn K, Stiell IG, Taljaard M, Rowe BH, Sivilotti MLA, Thiruganasambandamoorthy V. Outcomes and emergency medical services resource utilization among patients with syncope arriving to the emergency department by ambulance. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2019;21:499-504.
48. Furlan R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *The American Journal of Medicine*. 1997;102:357-364.
49. Kapoor WN. Evaluation and management of the patient with syncope. *The Journal of the American Medical Association*.1992;268:2553-2560.

50. Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ. Adenosine: Potential modulator for vasovagal syncope. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:146-154.
51. John G. BRADLEY, M.D., and KATHY A. DAVIS, R.N., Southern Illinois University School of Medicine, Decatur, Illinois. Orthostatic Hypotension. *American Family Physician*. 2003;68:2393-2399.
52. Stewart JM. Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics*. 2013;131:968-980.
53. Raj S.R. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation*. 2013;127:2336-2342.
54. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39:1883-1948.
55. Rea, N.A., Campbell, C.L., Cortez, M.M. Quantitative assessment of autonomic symptom burden in Postural tachycardia syndrome (POTS). *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;377:35-41.
56. Garland E.M., Celedonio J.E., Raj S.R. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15:60.
57. Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *The American Journal of Medicine*. 1999;317:75-77.
58. Garland EM, Raj SR, Black BK, et al. The hemodynamic and neurohumoral phenotype of postural tachycardia syndrome. *Neurology*. 2007;69:790-798.
59. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology*. 1995;45:S19-25.
60. Schondorf R, Benoit J, Wein T, Phaneuf D. Orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1999;75:192–201.
61. Robertson D. The Epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1999;317:75-77
62. Jacob G, Biaggioni I. Idiopathic orthostatic intolerance and postural tachycardia syndromes. *The American Journal of Medicine*. 1999;317:88-101.
63. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82:308-313.
64. Kimpinski K, Figueroa JJ, Singer W, et al. A prospective, 1-year follow-up study of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87:746-752.

65. Bonyhay I, Freeman R. Sympathetic neural activity, sex dimorphism, and postural tachycardia syndrome. *Annals of Neurology*. 2007;61:332-339.
66. Fu Q, Arbab-Zadeh A, Perhonen MA, et al. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2004;286:H449-H457.
67. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87:1214-1225.
68. Jacob G, Costa F, Shannon JR, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1008-1014.
69. Stewart JM, Montgomery LD. Regional blood volume and peripheral blood flow in postural tachycardia syndrome. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287:H1319-H1327.
70. Wallman D, Weinberg J, Hohler AD. Ehlers-Danlos Syndrome and Postural Tachycardia Syndrome: a relationship study. *Journal of the Neurology Sciences*. 2014;340:99-102.
71. Stewart JM, Ocon AJ, Clarke D, Taneja I, Medow MS. Defects in cutaneous angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) production in postural tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2009;53(5):767-774.
72. Misawa T., Mizusawa H. Anti-VGKC antibody-associated limbic encephalitis/Morvan syndrome [in Japanese]. *Brain and Nerve*. 2010;62(4):339-345.
73. Parsaik A, Allison TG, Singer W, Sletten DM, Joyner MJ, Benarroch EE, Low PA, Sandroni P. Deconditioning in patients with orthostatic intolerance. *Neurology*. 2012;79:1435-1439.
74. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP, Dietz NM, Benrud-Larson LM, Schrage WG, Curry TB, Sandroni P, Low PA, Joyner MJ. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102:896-903.
75. Masuki S., Eisenach J.H., Schrage W.G., et al. Reduced stroke volume during exercise in postural tachycardia syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(4):1128-1135.
76. Dyckman DJ, Sauder CL, Ray CA. Effects of short-term and prolonged bed rest on the vestibulosympathetic reflex. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2012;302(1):H368-H374.

77. Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, et al. Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation*. 2000;102:3086-3091.
78. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatric Research*. 2000;48:218-226.
79. Shannon JR, Flatter NL, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342:541-549.
80. Garland EM, Winker R, Williams SM, et al. Endothelial NO synthase polymorphisms and postural tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2005;46:1103-1110.
81. Nickander KK, Carlson PJ, Urrutia RA, et al. A screen of candidate genes and influence of beta2-adrenergic receptor genotypes in postural tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience*. 2005;120:97-103.
82. Nakao R, Tanaka H, Takitani K, Kajiura M, Okamoto N, Kanbara Y, Tamai H. GNB3 C825T polymorphism is associated with postural tachycardia syndrome in children. *Pediatric International*. 2012;54(6):829-837.
83. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, et al. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *The Journal of Pediatrics*. 2002;141:421-425.
84. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2003;115:33-40.
85. Ojha A, McNeeley K, Heller E, et al. Orthostatic syndromes differ in syncope frequency. *The American Journal of Medicine*. 2010;123:245-249.
86. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:793-801.
87. Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, Sánchez RA, AcunzoRS, Lago M, et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm*. 2006;3:1182-1186.
88. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Current Hypertension Reports*. 2004;6(6):477-484.

89. Raj Satish R, MSCIT MD he Postural Tachycardia Syndrome (POTS): Pathophysiology, Diagnosis & Management. *Indian Pacing Electrophysiology Journal*. 2006;6(2): 84–99.
90. Weimer LH. Neurogenic orthostatic hypotension and Autonomic Failure In: Rowland LP,ed. Merritt's Neurology. 11th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.971-973.
91. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2858-2868.
92. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005;111:1574-1582.
93. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;285:52-59.
94. Jacob G, Shannon JR, Black B, et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation*. 1997;96:575-580.
95. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009;120:725-734.
96. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, et al. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2011;58:167-175.
97. Barzilai M, Jacob G. The Effect of Ivabradine on the Heart Rate and Sympathovagal Balance in Postural Tachycardia Syndrome Patients.*Rambam Maimonides Medical Journal*. 2015;6(3): e0028.
98. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *EP Europace*. 2011;13:427-430.
99. Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, Elmer L, Kanjwal Y, Saeed B, Grubb BP. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a singlecenter experience. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34:750-755.

100. Taneja I, Bruehl S, Robertson D. Effect of modafinil on acute pain: a randomized double-blind crossover study. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;44:1425-1427.
101. Shen WK, Low PA, Jahangir A, Munger TM, Friedman PA, Osborn MJ, Stanton MS, Packer DL, Rea RF, Hammill SC. Is sinus node modification appropriate for inappropriate sinus tachycardia with features of postural orthostatic tachycardia syndrome? *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24:217-230.
102. Garland EM, Robertson D. Chiari I malformation as a cause of orthostatic intolerance symptoms: a media myth? *The American Journal of Medicine*. 2001;111:546-552.
103. Prilipko O, Dehdashti AR, Zaim S, Seeck M. Orthostatic intolerance and syncope associated with Chiari type I malformation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2005;76:1034-1036.
104. Heyer GL. Postural Tachycardia Syndrome: Diagnosis and Management in Adolescents and Young Adults. *Pediatric Annals*. 2017;46(4):e145-e154.
105. Bhatia R, Kizilbash SJ, Ahrens SP, Killian JM, Kimmes SA, Knoebel EE, Muppa P, Weaver AL. Outcomes of Adolescent-Onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2016;173:149-153.
106. Galli SJ. The Mast Cell-IgE Paradox: From Homeostasis to Anaphylaxis. *The American Journal of Pathology*. 2016;186:212-224.
107. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield Jh, Carter MC, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2012;157:215-225.
108. Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statement on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *European Journal of Clinical Investigation*. 2007;37:435-453.
109. Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annual Review of Medicine*. 2004;55:419-432.
110. Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *British Journal of Dermatology*. 2015;172:642-651.
111. Kirshenbaum AS, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Garriga MM. Mastocytosis in infants and children: recognition of patterns of skin disease. *Allergy Proceedings*. 1989;10:17-21.

112. Kettelhut BV, Parker RI, Travis WD, Metcalfe DD. Hematopathology of the bone marrow in pediatric cutaneous mastocytosis. A study of 17 patients. *American Journal of Clinical Pathology*. 1989;91:558-562.
113. Akoglu G, Erkin G, Cakir B, et al. Cutaneous mastocytosis: demographic aspects and clinical features of 55 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20:969-973.
114. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leukemia Research*. 2001;25:519-528.
115. Vano-Galvan S, Alvarez-Twose I, De las Heras E, et al. Dermoscopic features of skin lesions in patients with mastocytosis. *Archives Dermatology*. 2011;147:932-940.
116. CAPLAN RM. The natural course of urticaria pigmentosa. Analysis and follow-up of 112 cases. *Archives Dermatology*. 1963;87:146-157.
117. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;114:3-11.
118. Doyle LA, Sepehr GJ, Hamilton MJ, et al. A clinicopathologic study of 24 cases of systemic mastocytosis involving the gastrointestinal tract and assessment of mucosal mast cell density in irritable bowel syndrome and asymptomatic patients. *The American Journal of Surgery*. 2014;38(6):832-843.
119. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123:680-686.
120. Hartmann K, Ecriano L, Grattan C, Brockow K, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137:35-45.
121. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014;34:283-295.

122. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126:1099-104.e4.
123. Hamilton, M.J., Hornick, J.L., Akin, C., Castells, M.C., Greenberger, N.J. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(1):147-152.e2.
124. Valent P. Mast cell activation syndromes: definition and classification. *Allergy*. 2013;68:417-424.
125. Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ, et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organization Journal*. 2016;9:7.
126. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Mast cell activation syndrome: Importance of consensus criteria and call for research. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142:1008-1010.
127. Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, et al. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113:1086.
128. Soto D, Malmsten C, Blount JL, et al. Genetic deficiency of human mast cell alpha-tryptase. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002;32:1000.
129. Bonamichi-Santos R, Yoshimi-Kanamori K, Giavina-Bianchi P, Aun MV. Association of Postural Tachycardia Syndrome and Ehlers-Danlos Syndrome with Mast Cell Activation Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2018;38:497-504.
130. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematology/Oncology Clinics*. 2000;14:659-687.
131. Tolar J, Tope WD, Neglia JP. Leukotriene-receptor inhibition for the treatment of systemic mastocytosis. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350:735-736.
132. Soter NA, Austen KF, Wasserman SI. Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. *The New England Journal of Medicine*. 1979;301:465-469.
133. Bartoletti A1, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *EP Europace*. 2000;2(4):339-42.

134. Stewart JM. Pooling in chronic orthostatic intolerance: arterial vasoconstrictive but not venous compliance defects. *Circulation*. 2002;105:2274-2281.
135. Crnošija L, Krbot Skorić M, Adamec I, Lovrić M, Junaković A, Mišmaš A, Miletić V, Šprljan Alfirev R, Pavelić A, Habek M. Hemodynamic profile and heart rate variability in hyperadrenergic versus non-hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2016;127(2):1639-1644.
136. Zhang Q, Chen X, Li J, Du J. Clinical features of hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in children. *Pediatrics International*. 2014;56(6):813-816.
137. Low PA, Novak V, Spies JM, et al. Cerebrovascular regulation in the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *The American Journal of the Medical Sciences*. 1999;317:124-133.
138. Deb A., Morgenshtern, K., Culbertson, C. J., Wang, L. B., & Hohler, A. D., A survey-based analysis of symptoms in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *In Baylor University Medical Center Proceedings*. 2015;28:157-159.
139. Åberg I, Mattsson G, Magnusson P. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Lakartidningen*. 2018 Oct 9;115. pii: FAUW.
140. Neyzi O. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
141. Li H, Yu X, Liles C, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e000755.
142. De Wilde V, Roufosse F, Hermine O. Clonal eosinophil and mast cell diseases: different in the same way? *Expert Review Hematology*. 2016;9(12):1107-1109.
143. Tao CY, Li HX, Li XY, Tang CS, Jin HF, DU JB. Hemodynamic changes in standing-up test of children and adolescents with postural tachycardia syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(3):414-421.