

KARDİYAK ARİTMİLER II

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2017 • Sayı: 5 • Ay: Eylül - Ekim

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Ağustos 2019 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 38 SAYI: 5 YIL: 2017

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Merve ERDEM

Dr. Kübra CEBECİ

Dr. Görkem ABDİKAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Doç. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Deniz Doğru ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Uzun QT Sendromu 377

Dr. Mehmet GÜMÜŞTAŞ

Dr. Tevfik KARAGÖZ

Katekolaminerjik Polimorfik

Ventriküler Taşikardi..... 409

Dr. Derya DUMAN

Dr. İlker ERTUĞRUL

Brugada Sendromu 417

Dr. Canan AYABAKAN

Kısa QT Sendromu 431

Dr. Mehmet GÜMÜŞTAŞ

Dr. Tevfik KARAGÖZ

Çocuklarda Ani Ölüm..... 443

Dr. H. Hakan AYKAN

Aritmilerde Cihaz Tedavisi 457

Dr. Nilüfer ÇETİNER

Dr. Alpay ÇELİKER

ISSN 1300 - 4336

UZUN QT SENDROMU

Dr. Mehmet GÜMÜŞTAŞ*, Dr. Tefik KARAGÖZ**

GİRİŞ

Uzun QT sendromu (*Long QT syndrome*, LQTS) QT aralığının uzamasıyla artan aritmi eğilimi ve sağlıklı görünen genç bireylerde genellikle fiziksel veya duygusal stres altında ortaya çıkan ve sıklıkla kalp durması, ani ölümle sonuçlanan bayılma ataklarıyla karakterizedir. Gençlerde ani kardiyak ölümlerin başlıca nedenlerindendir. LQTS potansiyel olarak çok ölümcül olmasına karşın bu hastalığı taşıyan kimi bireyler tamamen belirtisizdir, bazıları yıllarca epilepsi olarak yanlış tanıyla izlenir, kimisi ise bu hastalık nedeniyle tanı alamadan ölmektedir.

Bu yüzden tanı için ısrarcı olmanın önemli bir başlangıç olduğu unutulmamalıdır. Klinik bulgularla veya rastlantısal LQTS tanısı koyulan bireylerde iyileştirici bir tedavi yaklaşımı henüz olmadığından; genetik değerlendirmeye dayanan hayat tarzı değişiklikleri, ilaç tedavileri, takılabilir kalp defibrilatörü ve cerrahi yöntemlerle aritmi riski önemli ölçüde azaltılmaya çalışılmaktadır.

Bu yazının amacı, klinikte karşılaştığımız her EKG kaydını QT aralığının doğru ölçümüyle kontrol etmenize ve klinik şüphenizin arttırılmasına katkı sağlamak olmuştur.

TARİHÇE VE SINIFLANDIRMA

LQTS'nin klinik ve elektrokardiyografik tanımı ilk kez 1957 yılında Anton Jervell ve Fred Lange-Nielsen tarafından Norveçli bir ailede do-

* Uzman Doktor, Ağrı Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, Ağrı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

ğumsal işitme kaybıyla bildirilmiştir. 1963 yılında İtalyan'dan Romano ve 1964'de İrlanda'dan Ward tekrarlayan senkop, ailede ani ölüm öyküsü ve işitme kaybı olmaksızın QT aralığının uzamasıyla karakterize olarak iki ayrı vakada tanımlamıştır.

Adını keşfeden kişilerden almış olan bu iki hastalık, 1995 yılında LQTS ile ilişkili başlıca genlerin belirlenmesi ve hastalığın bir kardiyak iyon kanal bozukluğu olarak patogenetik temelini aydınlatılmasıyla, günümüzde tek bir klinik özgün durum olan LQTS olarak tanımlanır.

Geçmişte kullanılan LQTS sınıflandırması kalıtım tipi ve sensörinöral işitme kaybının varlığı veya yokluğuna göre tanımlanan iki klinik fenotip Jervell ve Lange-Nielsen sendromu (JLN, yeni adıyla otozomal resesif LQTS) ve *Romano-Ward Sendromunun* (RWS, yeni adıyla otozomal dominant LQTS) homozigot veya heterozigot hastalık sunumuna dayandırılmıştır. Ancak güncel sınıflandırma **Tablo I**'de gösterildiği gibi genetik bulguları vurgulamaktadır.

Günümüzde otozomal dominant geçişli, işitme kaybı olmayan (kardiyak fenotip) RWS, LQTS mutasyonlarının herhangi birinden kaynaklanabilir; daha az yaygın, ancak daha agresif ve ani ölüm riski yüksek olan otozomal resesif geçişli, sensörinöral işitme kaybı olan JLN (şiddetli fenotip) ise sadece KCNQ1 (LQT1) veya KCNE1 (LQT5) mutasyonlarıyla tanımlanmıştır ve JLN'nin %90'ından fazlasında neden KCNQ1 gen mutasyonudur.

Ayrıca daha önce Andersen-Tawil (ATS) ve Timothy sendromu (TS) olarak anılan, kalp dışı çoklu sistem tutulumuyla değişken özelliklere sahip olan iki sendromik uzun QT varyantı sırasıyla; LQT7 ve LQT8 olarak sonraki genetik çalışmalarla tanımlanmıştır. LQT4 ise Ankyrin-B sendromu olarak da bilinen, çoklu sistem tutulumu izlenen diğer bir varyantıdır.

İlaça bağlı LQTS için ilk yayın 1964'de kinidin antiaritmik tedavisi ile ilişkili QT uzaması ve ventriküler aritmiler olmuştur. Ardından bir çok ilacın ve metabolik bozukluğun kardiyak iyon kanallarında fonksiyon bozukluğuna yol açarak edinsel LQTS'ye neden olduğu bildirilmiştir.

Bu yüzden çok sayıda ilaç kullanımdan çekilirken, üretimine devam edilen ve QT uzamasına yol açan ilaçlar için de uyarılar eklenmiştir.

Tablo 1. Uzun QT Sendromu, sınıflandırma

Gen/Tipi	Sendrom	Sıklık	Yeri	Protein (fonksiyonel etkisi)
<i>KCNQ1</i> (LQT1)	RWS, JLN	% 40-55	11p15.5	IK (↓)
<i>KCNH2</i> (LQT2)	RWS	% 30-45	7q35-36	IK (↓)
<i>SCN5A</i> (LQT3)	RWS	% 5-10	3p21-p24	NaV 1.5 (↑)
<i>ANKB</i> (LQT4)	RWS	% <1	4q25-q27	NaV 1.5 (↑)
<i>KCNE1</i> (LQT5)	RWS, JLN	% <1	21q22.1	IK (↓)
<i>KCNE2</i> (LQT6)	RWS	% <1	21q22.1	IK (↓)
<i>KCNJ2</i> (LQT7)	ATS	% <1	17q23	Kir 2.1 (↓)
<i>CACNA1C</i> (LQT8)	TS	% <1	12p13.3	L - tipi kalsiyum kanalı (↑)
<i>CAV3</i> (LQT9)	RWS	% <1	3p25	NaV 1.5 (↑)
<i>SCN4B</i> (LQT10)	RWS	% <1	11q23.3	NaV 1.5 (↑)
<i>AKAP9</i> (LQT11)	RWS	% <1	7q21-q22	IK (↓)
<i>SNTA1</i> (LQT12)	RWS	% <1	20q11.2	NaV 1.5 (↑)
<i>KCNJ5</i> (LQT13)	RWS	% <1	11q24	Kir 3.4 (↓)
<i>CALM1</i> (LQT14)	RWS	?	14q32.11	L - tipi kalsiyum kanalı (↑)
<i>CALM2</i> (LQT15)	RWS	?	2p21	L - tipi kalsiyum kanalı (↑)
<i>CALM3</i> (LQT16)	RWS	?	19q13.32	L - tipi kalsiyum kanalı (↑)
<i>TRDN</i> (LQT17)	Resesif LQTS	?	6q22.31	L - tipi kalsiyum kanalı (↑)

ATS, Andersen-Tawil sendromu; *JLN*, Jervell ve Lange-Nielsen sendromu; *RWS*, Romano-Ward sendromu; *TS*, Timothy sendromu. Fonksiyonel etki: hücrenin *in vitro* seviyede (↓) fonksiyon kaybı veya (↑) fonksiyon kazancı.

İlaça bağlı LQTS için ilk yayın 1964’de kinidin antiaritmik tedavisi ile ilişkili QT uzaması ve ventriküler aritmiler olmuştur. Ardından bir çok ilacın ve metabolik bozukluğun kardiyak iyon kanallarında fonksiyon bozukluğuna yol açarak edinsel LQTS’ye neden olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden çok sayıda ilaç kullanımdan çekilirken, üretimine devam edilen ve QT uzamasına yol açan ilaçlar için de uyarılar eklenmiştir.

ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

LQTS dışı yapı bulguları fenotipik olarak, anormal kardiyak repolarizasyon sonucu QT aralığında uzama, T dalga değişiklikleri ve hayatı tehdit eden karakteristik kardiyak aritmilere artmış eğilim ile tanımlanır. Miyokard aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını etkileyen iyon kanallarının işlev bozukluğu (kanalopati) olan LQTS’de iyon kanalları; kalıtsal (yapısal) veya edinsel (fonksiyonel) olarak etkilenebilir, bazı patofizyolojik farklılıklar olsada, her iki grupta kalıtsal ve çevresel etkenlerin karmaşık etkileşiminden doğan uzun süreli kardiyak repolarizasyon süresi ve buna bağlı torsades de pointes (TdP) olarak bilinen tipik polimorfik ventriküler taşikardi ve sonuçta ani kardiyak ölüm için artmış riskle ilişkilidir. LQTS klinik ve genetik olarak oldukça heterojendir, patofizyolojisi karmaşıktır, bireysel farklılıklar taşır ve tam olarak açıklanamamıştır. LQTS’de patolojik olarak uzun QT süresinde miyokardiyal hücrelerin yeni bir kalp döngüsüne hazır olması normal süreden daha uzun sürer, bazı hücrelerin henüz repolarize olamama ihtimali vardır, ancak yeni bir kalp döngüsü çoktan başlamıştır ve bu hücreler kontrolsüz gelişen depolarizasyon için risk taşır ve bu koşul ventriküler aritmileri tetikleyebilir. LQTS ile ilişkili kardiyak iyon kanalları, voltaj bağımlı olup, tek bir iyonu hücre zarından geçiren transmembran proteinlerdir. LQTS’de işlev bozukluğu iyon kanalının ana ve/veya düzenleyici yardımcı proteinlerinde izlenebilmektedir. İyon akışı bozukluklarındaki başlıca hipotezler: hücre dışına potasyum kanallarından çıkışın azalması ve aksiyon potansiyelinde faz 3 gecikmesi (ör. LQT1, LQT2, kinidin), hücre içine sodyum girişinin artışıyla faz 2 uzaması (ör. LQT3), hücre içine kalsiyum girişinin artışıyla faz 2 uzamasıdır (ör. Timothy sendromu) ve bu üç iyonik mekanizmada da net sonuç hücre dışına iyon akımında azalma ve repolarizasyondaki gecikme sonucunda tetiklenmiş aktivite şeklinde aksiyon potansiyelinde yeniden giriş noktalarının ortaya çıkması (erken ard depolarizasyona, EADs) ve bu zeminde TdP gelişmesidir. Kalıtsal LQTS’de, özellikle bazı genotiplerinde, TdP tipik olarak adrenerjik deşarj ile (katekolamin bağımlı) tetiklenir. Adrenerjik uyarı TdP’ye yol açan erken ard depolarizasyonları artırır. Bu durum kalbin sempatik innervasyonundaki bir dengesizliğin patogeneizde etkili olabileceğine işaret eder. Edinsel formda katekolamin bağımlı TdP görülmezken, özellikle ilaca bağlı TdP genellikle bradikardi ve duraklama (*pause*) bağımlıdır. Ancak iki grup arasındaki bu ayrım net değildir, örneğin kalıtsal formda da (ör. LQT2) duraklama bağımlı TdP

gelişebilir. Patofizyolojik koşullar iç içe olabilir, sonuçta kardiyak iyon kanallarında hem yapısal ve hem de fonksiyonel işlev bozukluğu bir arada izlenebilir, örneğin bazı edinsel LQTS hastalarında altta yatan atipik kalıtsal etkenler de vardır. Edinsel LQTS, sıklıkla ilaç tedavileri, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi ve bradiaritmilerden; subaraknoid veya intraserebral kanamadan (serebral T dalgalarıyla birlikte) ve miyokardiyal iskemiden kaynaklanır. Ayrıca bradikardi, hipokalemi ve hipomagnezemi ilaca bağlı LOTS riskini artırır. **Tablo II**'de LQTS'nin başlıca nedenleri bulunmaktadır.

Tablo II. Uzun QT Sendromu, başlıca nedenler

Kalıtsal	
Kanalopatiler Jervell ve Lange - Nielsen sendromu Romano - Ward sendromu İdiyopatik	
Edinsel	
a. Metabolik hastalıklar	d. Antihistaminik ilaçlar
Hipokalemi, Hipomagnezemi, Hipokalsemi Uzun süreli açlık, Anoreksiya nervoza Sıvı protein diyetleri Hipotiroidi	Hidroksizin
	e. Bronkodilatör ilaçlar
	Terbutalin
	f. Gastrointestinal ilaçlar
b. Bradikaritmiler	Metoklopramid, Ondansetron
	g. Psikotrop ilaçlar
Sinus nod disfonksiyonu 2. veya 3.derece AV blok	Haloperidol, Sitalopram, Fluoksetin
	h. Sedatif ilaçlar
c. Antiaritmik ilaçlar	Propofol
Kinidin Flekainid, Propafenon Amiodaron * Sotalol	i. GnRH agonist ve antagonistleri
	Leuprolid
	1. Diğerleri
ç. Anti-enfektif ilaçlar	Bitkisel takviyeler Madde kullanımı (ör. Kokain)
	Flukonazol, Vorikonazol Siprofloksasin Azitromisin, Eritromisin, Klaritromisin Metronidazol Efavirenz
Not: Daha kapsamlı bir ilaç listesini "Credible Meds" sitesinde bulabilirsiniz (www.crediblemeds.org).	

* Diğer sınıf III antiaritmik ilaçların aksine, Amiodaron torsades de pointes (TdP) ile nadiren ilişkilidir. Ancak LQTS'li hastalarda Amiodaron da kontraendikedir.

YAYGINLIK VE GENETİK TEMEL

LQTS yaklaşık 2000 sağlıklı doğumda bir görülür. Hastalığın heterojen özelliği ve belirtisiz hastalarda atlanan tanılar da dikkate alınırsa nadir görülen hastalıklar sınıfında olmadığı, çok daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Çok sayıda LQTS hastasının tedavisiz bile asemptomatik olabileceğinin bilinmesi klinikte tanısız şüphenin artışına ve böylece gerçek yaygınlık oranının belirlenmesine katkıda bulunacağı beklenmektedir. LQTS kardiyak iyon kanalopatilerinin en sık görülen tipidir, kalp yapısal olarak normaldir, genellikle otozomal dominant geçişli tek gen hastalığıdır (nadiren poligeniktir), %90 hastada ailesel geçişle, %10 hastada ise yeni mutasyonla gelişir. Şu ana kadar, en az 17 gen LQTS ile ilişkilendirilmektedir ve 17 farklı tip tanımlanmıştır (**Tablo I**). Ancak bir gende bile yüzlerce farklı mutasyon bildirilmiştir. 1995’de belirlenen KCNQ1, KCNH2 ve SCN5A genleri genotip pozitif vakaların büyük çoğunluğundan yaklaşık %80’ninden sorumlu olmaya devam etmektedir. Yaklaşık %20 hastada ise genetik köken henüz gösterilememiştir.

UZUN QT SENDROMU: BAŞLICA TİPLER

LQTS ile ilişkilendirilen 17 gen üç ana gruba ayrılabilir: potasyum dışı doğru akımını azaltanlar, sodyum içi doğru akımını arttıranlar ve kalsiyum içi doğru akımını arttıranlar.

Potasyuma Bağlı Uzun QT Sendromu

En sık görülen tipleri içerir. Kardiyak aksiyon potansiyeli faz 3’ten sorumlu olan dışı - doğru gecikmiş düzeltici potasyum akımı (IK): hızlı (IKr) ve yavaş (IKs) potasyum kanalları olmak üzere iki bağımsız bileşeni içerir ve repolarizasyonun önemli bir belirleyicisidir. KCNQ1 ve KCNE1 genleri, IKs akımını ileten potasyum kanallarının alt birimlerini kodlar. IKs akımı sempatik aktivasyon ve kalp hızı artışıyla artmaktadır ve QT adaptasyonu için gereklidir. IKs akımı kusurluysa, taşikardi sırasında QT aralığı uygun şekilde kısaltılamaz ve aritmojenik bir durum gelişir. KCNQ1 mutasyonları en sık görülen tip olan LQT1’e neden olur. LQT5, KCNE1 genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir varyanttır. KCNH2 ve KCNE2 genleri, IKr akımını içeren potasyum kanalının alt birimlerini kodlar ve sırasıyla

LQTS'nin LQT2 ve LQT6 varyantlarından sorumludurlar. LQT2, genotip pozitif LQTS'li hastaların %35-40'nı oluşturur ve en yaygın ikinci varyanttır. Çok nadir görülen diğer bir varyant LQT7 olarak sınıflandırılan ATS'dir. 1971'de Andersen tarafından aralıklı kas güçsüzlüğü, ekstrasistoller ve çoklu gelişimsel anomalilerle tanımlanan Andersen sendromu: 1994'de Tawil'in eşlik eden ölümcül kardiyak olayları ve tanısal kriterlerini belirlemesiyle Andersen - Tawil sendromu (ATS) olarak yeniden adlandırılmıştır. ATS'ye KCNJ2 gen mutasyonu (ATS Tip 1) neden olur, ancak %30 olguda mutasyon gösterilememiştir ve nedeni bilinmemektedir (ATS Tip 2). Mutasyon sonucu, ağırlıklı olarak kalp, beyin ve iskelet kasında yerleşik, içe doğru - düzeltici potasyum kanalında (Kir 2.1) fonksiyon kaybıyla potasyum akımı azalır ve repolarizasyon kusuru gelişir.

ATS otozomal dominant veya sporadik olarak ortaya çıkabilir; çift yönlü (bidireksiyonel) ventriküler taşikardi, potasyum duyarlı periyodik paralizi veya kas güçsüzlüğü ve dismorfik yüz özellikleri (düşük kulak, damak defektleri, hipertelorizm, mikrognati, diş anormallikleri) ve iskelet anomalileri (klino-daktili, sindaktili, kısa boy, skolyoz) ile karakterizedir. QT aralığında uzama ATS için ortak bir özellik değildir ve klinik bulguları klasik LQTS'den farklıdır, ancak temelde bir ventriküler repolarizasyon bozukluğudur. Göğüs derivasyonlarında anormal belirgin U dalgaları ve QU aralığının uzaması tipiktir. ATS'li bazı hastalarda egzersiz kardiyak olaylar için önemli bir tetikleyicidir ve beta blokerler tedavide yer alır.

Sodyuma Bağlı Uzun QT Sendromu

SCN5A geni kardiyak sodyum kanal proteinini kodlar. SCN5A mutasyonları, işlev kazanımına neden olarak, sodyumun hücre içine doğru akımını artırır ve sonuçta aksiyon potansiyeli süresi uzar. LQT3, genotip pozitif LQTS'li hastaların %10-15'ini oluşturur. Sodyumla ilişkili LQTS'nin diğer bir önemli özelliği, erişkin dönemde potasyumla ilişkili LQTS'den daha az görülmesine rağmen, ani açıklanamayan intrauterin fetal ölüm (*Intrauterine Fetal Death*, IUFD), ani bebek ölümü sendromu (SIDS) ve hayatın ilk yıllarındaki ölümcül aritmileri de içeren LQTS ilişkili perinatal mortalite ile ilişkili görülen tipleri en sık olarak içermesidir.

LQT4'de (Ankyrin-B sendromu) çoklu sistem tutulumu izlenir. Ankyrin-B (ANK2) gen mutasyonu sonucu plazma membran proteini olan Ankyrin-B etkilenir. Bu adaptör protein, iyon kanalı veya alt birimi olmamasına karşın, iyon kanallarını hücre iskeletine bağlar. Ankyrin-B'de fonksiyon kaybı hücre içi sodyum ve kalsiyum iyonlarında artışa yol açar ve sonuçta katekolamin yanıtı erken ve geç ard depolarizasyonlar oluşur; sinus nod disfonksiyonu, sinus bradikardisi, paroksizmal atriyal fibrilasyon izlenir. Ani ölüm fiziksel veya duygusal sıkıntı sonrası ortaya çıkar.

Kalsiyuma Bağlı Uzun QT Sendromu

En karmaşık ve tehlikeli tipleri içerir. Kalpte uzun süreli kalsiyum akımı repolarizasyonu geciktirir ve aritmi riskini artırır. Kalsiyuma bağlı LQTS'nin beş ana genetik formu tanımlanmıştır.

1- Timothy sendromu (CACNA1c): İlk kez 1992 yılında tanımlanan, kardiyak ve kalp dışı anomalileri içeren ve çok nadir görülen kalıtsal aritmojenik bozukluktur. LQT8 olarak sınıflandırılır. Bu varyanttan sorumlu CACNA1c geni, CaV 1.2 olarak da bilinen voltaja bağlı kardiyak L - tipi kalsiyum kanalını kodlar. Klinik sunumu oldukça karmaşıktır, santral sinir sistemi ve metabolik bozukluklarının yanı sıra iskelet anomalileri ve yapısal kalp hastalığını da içerir. QT aralığında belirgin uzama, çoğunlukla 2:1 fonksiyonel atriyoventriküler blok, makroskopik T dalga alternansı ve otizm, sindaktili ile ortaya çıkan oldukça agresif seyirli ve nadir bir varyanttır.

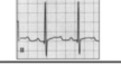
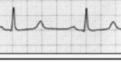
2- Kalmodulinopati (CALM1-3): LQT14 - 16'da, kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmodulin'in gen mutasyonları, L - tipi kalsiyum kanalı gibi bir çok iyon kanalının düzenlemesini etkiler ve repolarizasyonu geciktirir, oldukça agresif seyirli ve nadir izlenen üç varyantı içerir.

3- LQT17 (Triadin Knockout Syndrome): Kardiyak triadin proteini kalp kasında kalsiyum salınımının düzenlenmesinde kritik önem taşır. Triadin gen mutasyonu otozomal resesif geçişlidir; 5 yaş altı çocuklarda egzersize bağlı senkop ve kalp durmasıyla ortaya çıkar, EKG'de QT aralığında uzama, V1 - V4 derivasyonlarında geniş T dalga negatiflikleri ve hafif - orta dereceli iskelet kas güçsüzlüğünün eşlik ettiği çok nadir izlenen bir varyanttır.

GENETİK BULGULARIN KARDİYAK OLAYLARLA İLİŞKİSİ

LQTS genetik bulgular (genotip) ve ortaya çıkan klinik bulgular (fenotip) arasındaki sıkı bağıllık nedeniyle genetik aritmi sendromları içinde eşsiz bir örnektir. Kardiyak olaylar rastgele ortaya çıkmaz, altta yatan genlerle ilişkili olarak belli koşullarda izlenir, bu nedenle de genotipe özgü yaklaşım gerekir. LQTS'ye neden olduğu bilinen mutasyonların genetik analizle aranması zaman alıcı, zor yorumlanabilen ve pahalı tetkikler olmasına karşın; öncelikle tanısaldır, kardiyak olaylarla ilişkili tetikleyiciler için önlemlerin belirlenmesi, tedavi seçimi için ve sonuçta prognostik açıdan gereklidir. Gebelik öncesi genetik tanı amaçlı kullanılır. EKG'de belirgin QT uzaması olmayan asemptomatik taşıyıcı aile bireylerinde de genetik testler kritik bir önem taşır. Aynı patojenik mutasyona sahip asemptomatik aile bireylerinin ortaya çıkarılması tanı ve tedavi için gereklidir. Bu bireylerde belirgin QT uzaması olmasa da aritmilere karşı yatkınlık vardır ve tedavi başlanması gerekir. Genetik araştırmalardaki gelişmelerin altta yatan moleküler süreçleri aydınlatılmasıyla klinik farklılıklar daha anlaşılır hale gelmiştir ve en uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi sağlanmıştır. Bu sayede hastalık tipine göre risk değerlendirilmesi sağlanmıştır. Hastaların %80'nden sorumlu olan LQT1, LQT2 ve LQT3 için de ayrı ayrı önlemler ve tedaviler belirlenmiştir. Bu üç ana genotip için asıl patofizyolojik farklılık IK akımındadır. LQT2 ve LQT3'te normal bir IKs akımı varken; LQT1'deki IKs akım kusuru nedeniyle artan kalp hızına ve adrenerjik deşarja yanıt olarak repolarizasyon kısalmaz; öngörüldüğü gibi, kardiyak olaylarının çoğu da egzersiz (özellikle yüzme, dalma ile ilgili olaylar) veya sıkıntı sırasında meydana gelir. Aksine, LQT2'de kardiyak olayların çoğu, işitsel uyarılar (heyecan veya korkuya neden olan özellikle dinlenme sırasındaki ani gürültülü sesler ve telefon çalması, alarm saati vb.) gibi duygusal sıkıntı sırasındadır. LQT2, özellikle LQT3'te olayların çoğu uyku veya dinlenme esnasında gerçekleşmektedir. LQT2 ve LQT3'teki kardiyak olaylar için egzersiz çok daha düşük risk oluşturur, çünkü IKs akımı korunmuştur ve kalp atım hızındaki artışa yanıt olarak QT aralıklarını kısaltabilirler. LQT2 ve LQT3'te yarışmalı sporlar dışında bedensel aktivitelere izin verilirken, LQT1'de egzersiz kısıtlaması gerekmektedir. Bu kısıtlama kararının bir çocuk üzerindeki psikolojik etkileri tartışmasızdır ve kanıta dayalı alınma gereği açıktır. Diğer bir önemli nokta, beta bloker tedavi yanıtının altta yatan genotipten kuvvetle etkilenmesidir, LQT1'li hastalarda LQT2 veya LQT3'e göre daha üstün koruma sağlar. **Tablo III**'de en sık görülen üç tip ana özellikleriyle karşılaştırılmıştır.

Tablo III. Uzun QT sendromu, genotip ve fenotip ilişkisi

Gen	Genotip-EKG ilişkisi		Gene özgü aritmi tetikleyicileri	Beta blokerlere yanıt
KCNQ1 (UQT1)	Geniş tabanlı, erken başlangıçlı T dalgası		Efor, özellikle yüzme	+++
KCNH2 (UQT2)	Düşük amplitüdlü veya çentikli T dalgaları		İşitsel, özellikle gece olan gürültü ve postpartum dönem	++
SCN5A (UQT3)	Uzun ST segmentli, geç başlangıçlı, normal şekilli T dalgası		Uyku/dinlenme	++ Meksiletin için +++

(Not: 4, 17 ve 31 nolu kaynaklardan esinlenilerek oluşturuldu).

KLİNİK SUNUM VE TANISAL YAKLAŞIM

Klinik bulguları oldukça değişkendir. Ani bebek ölümüyle ortaya çıkabilir ya da yıllarca belirtisiz kalabilir. Belirtiler sıklıkla ilk üç dekatta ortaya çıkar, ortalama tanı yaşı 6,8'dir. Birçok hastada hiçbir belirti yokken; semptomatik hastalarda çarpıntı, presenkop, senkop (en sık), nöbetler, egzersiz veya duygusal tetikleyicilerle kardiyak arrest, ani kardiyak ölüm olabilmektedir. Genellikle stres altında, bazen de dinlenme sırasında gelişen senkop ataklar sıklıkla ventriküler fibrilasyona dönüşen TdP kaynaklıdır. Gelişen aritmiler geçici ve kısa süreli olduklarında senkop yerine çarpıntı veya presenkopa neden olurlar. Bununla birlikte ilk bulgunun aritmiye bağlı ani ölüm olabileceği de unutulmamalıdır. Ventriküler aritmilere bağlı senkop ataklarda tonik - klonik hareketler izlenmesi tanıyı zorlaştırabilir. Aynı gen mutasyonu hem LQTS hem de epilepsi patogeneğinde yer alabilir, etkilenen iyon kanalları uyarılabilir sinir dokusunda da disfonksiyona yol açtığında geçici klinik olaylarla izlenebilir. Buna ek olarak, kardiyak olaylara ikincil serebral hasar ve/veya komorbidite nedeniyle hastaların elektroensefalografi (EEG)'sinde epileptiform aktivite de izlenebilir.

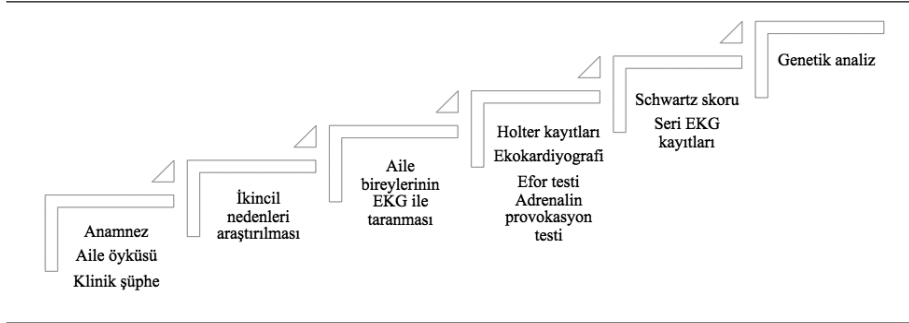
Nöbet veya nöbet benzeri olaylarla başvuran LQTS'li hastalarda ataklar epilepsi olarak yanlış tanı aldığında ölümcül sonuçlar doğabilir. Bu risk sodyum kanal blokeri (ör. fenitoin, karbamazepin, gababentin) özellikli anti-epileptik tedavilerde daha da belirgindir. Bu yüzden afebril nöbet ve senkop (vazovagal senkopta dahil) atakları sonrası EKG ile tarama gereklidir. Atakların öncesinde duygusal stres ya da fiziksel zorlanma olması LQTS ilişkili aritmileri düşündürür ve ailede ani ölüm öyküsü ayırıcı tanı için uyarıcı olabi-

lir. Klinik sunumun her zaman tipik olmaması ve belirtsiz hastaların sıklığı nedeniyle tanı için klinik şüphenin rolü tartışılmazdır. Asemptomatik hastalar başka bir nedenle çekilen EKG kaydıyla veya etkilenen bir aile bireyi varlığında tarama sırasında tanı alabileceği unutulmamalıdır. Ancak hastalığın en belirgin özelliği olan EKG’de QT uzaması, hastalığın hem penetrans hem de ekspresivite farklılıkları açısından heterojen özellik taşıması ve repolarizasyon süresini etkileyen çoklu faktör olması nedeniyle sıklıkla aralıklı (intermitan) özellik taşır. Dolayısıyla her zaman EKG’de anormal derecede uzun QT aralığı göstermeyebilir. Aritmi geliştirmeyen asemptomatik hastalar uzun QT aralıklara sahip olabilirlerken; semptomatik LQTS’li hastalarda da normal QTc aralıkları görülebilir (genotip pozitif / istirahat EKG’si negatif). Ayrıca normal sağlıklı bireylerde de nadiren QT aralığında uzama izlenebilir.

Hastaların ve sağlıklı bireylerin QTc dağılımında önemli ölçüde çakışma olması tanısallı güçlüğü artırır. Pek çok hasta QT aralığı normal ya da sınırda QT uzaması (440-460 msn) olan grupta yer alır. Aslında, genotip pozitif LQTS hastalarının yaklaşık %50’sinde normal bir istirahat QTc’si vardır. Bu durum genetik analizin kritik rolüne işaret eder. Bu gruptaki bireylerin saptanması ve aritmilerin engellenmesi için tedavi başlanması gerekir. Klinik şüphe duyulan, ancak QT aralığıyla tanı oluşturulamayan olguların farklı zamanlarda EKG kaydı ve diğer tetkiklerle değerlendirilmesi gerekir; efor testi, holter kayıtları, ekokardiyografi ve provokasyon testleri tanıda yardımcı bulgular sağlayabilir.

Kalıtsal LQTS düşünülen her olguda başlangıç değerlendirmesi olarak edinsel nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Aile bireylerinin EKG ile taranması önemlidir, birinci derece aile yakınlarından herhangi birinin etkilenmiş olması tanı için yol göstericidir. Ayrıca aile bireylerinde erken yaşta ani kardiyak ölüm (nedeni bilinmeyen boğulma ve trafik kazaları vb.), açıklanamayan intrauterin veya bebek ölümü öyküsü sorgulanmalıdır.

Aile bireylerinde senkopal atak, epilepsi varlığı da (tanısal hatayla LQTS hastaları epilepsi tanısıyla tedavi edilmiş olabilir) tanısal ipucu olabilir. **Tablo IV’de**, detaylı anamnezle başlayan klinik tanı, EKG bulguları, aile taraması, *Schwartz* skoru, efor testi, holter kayıtları, ekokardiyografi, provokasyon testleri ve genetik testleri de içeren tanısal yaklaşım basamakları şematize edilerek özetlenmeye çalışılmıştır.

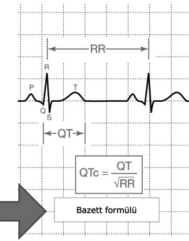
Tablo IV. Tanısal yaklaşım basamakları

QT ARALIĞININ DOĞRU ÖLÇÜMÜ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Asıl sorunun anormal kardiyak repolarizasyon olmasına karşın LQTS’de sadece repolarizasyon süresini, JT mesafesini, içeren yaygın bir tanısal yaklaşım yoktur. Çalışmalarda QT aralığı değerlendirilmiştir. QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasını içeren QT aralığı; hem depolarizasyon hem de repolarizasyon fazlarını içerir, ventriküllerin ne kadar hızla tekrar polarize olduğunu ve yeni bir kalp döngüsüne hazır hale gelişini gösterir. LQTS tanısı için EKG’de QT aralığının uzaması ve T dalga değişiklikleri tanınmalıdır. EKG’de QT aralığının doğru ölçümü en önemli tanısal adımdır ve prognostik önem taşır. Ancak doğru ölçüm için bir çok engel söz konusudur, QT uzamasını tanımlamak zor olabilir. Zorluklardan biri, normal QT aralığı değerlerinin yaş, cinsiyet ve kalp hızıyla değişkenlik göstermesidir. Kalp atım hızı arttıkça QT aralığı kısalırken, kalp yavaşladıkça QT aralığı uzar, böylece kalp atım hızı (veya RR aralığının süresi) için bir “normalizasyon” veya “düzeltme” gerektirir. Bu amaçla sıklıkla 1920’de Bazett tarafından yapılan formül kullanılır. Bu yöntemde kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (*corrected QT*, QTc), QT aralığının RR aralığının kareköküne bölünmesiyle hesaplanır (**Şekil 1**). Kalp hızı 60 atım/dakika iken RR aralığı 1 saniyedir ve QTc sonucu QT’ye eşittir. Böylece bu formülle 60 atım/dakika kalp hızı için QT aralığı normalize edilerek QTc hesaplanır. Bazett düzeltme formülüne alternatif olarak Fridericia, Framingham ve Hodges formülleri bulunmaktadır (**Şekil 1**). Hangi yöntemin en kullanışlı olduğu konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Bazett formülü’nün ana kısıtlılığı yüksek kalp hızlarında, infant ve çocuklarda olduğu gibi, aşırı QTc değerlerine ulaşır ve daha az güvenilir hale gelir. Buna karşın Fridericia yöntemi

yüksek kalp hızlarında (>100/dak) ve ventriküler uyarma (*pacing*) sırasında daha başarılıdır. Ancak düşük ve yüksek kalp hızlarındaki tüm kısıtlılıklarına rağmen, hesaplama kolaylığı nedeniyle sıklıkla Bazett formülü rutin klinik uygulamalarında tercih edilir. Bu yöntemler için internet erişimli ücretsiz (ör. <https://uptodate.com/contents/calculator-qt-interval-correction-ekg>, <https://clinigate.com/clinicalc/corrected-qt-interval-qtc.php>) veya akıllı telefon uygulamalarında (ör. *pediatric ECG stat*) hesaplayıcılar bulunabilir.

Yöntem	Formülü	Kısıtlılıkları
Hodges	QT + 1.75 (HR-60)	Doruk egzersizde aşırı düzeltme
Fridericia	$(QT_c = QT/\sqrt[3]{RR})$	Egzersiz sonrası erken dinlenme aşamasında yetersiz düzeltme
Framingham	QT + 0.154 (1-RR)	Egzersiz sonrası erken dinlenme aşamasında yetersiz düzeltme
Bazett	$(QT_c = QT/\sqrt{RR})$	Düşük kalp hızında yetersiz düzeltme; Doruk egzersizde aşırı düzeltme



Şekil 1. Kalp hızı için QT düzeltme yöntemleri ve Bazett formülüyle QTc hesaplanması

Not: Kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT için yaygın kullanılan yöntemlerin formülleri ve sınırlamaları gösterilmiştir (12, 20 nolu kaynaklardan esinlenilerek oluşturuldu).

QTc değerleri QT aralığının doğru ölçümüne dayanır. QT aralığının hesaplanmasındaki diğer bir güçlük T dalga sonlanımının belirlenmesindeki zorluktur. T dalgasının hesaplamaya nasıl katılacağı için farklı tanımların olması nedeniyle hekimler arasında uzlaşma yoktur. Çoğu uzman T dalgasının sonunu T dalgasının sonundaki en dik teğet çizgisinin (*tangent*) EKG'nin bazal hattıyla (izelektrik hat) en yüksek olan eğimi oluşturarak (en geniş açıyla) kesiştiği yer olarak tanımlar ve sıklıkla hesaplamalarda bu yöntem kullanılır (**Şekil 2**).

QT aralığının doğru ölçümü için yaklaşım basamaklarını özetleyecek olursak:

1- Hesaplama için DII, alternatif olarak V5 derivasyonu kullanılmalıdır. Çünkü bu derivasyonlarda genellikle belirgin bir T dalga sonlanması vardır ve olası bir U dalgasının etkisi en azdır. Ayrıca LQTS'li çocukların çoğunda QT aralığının en uzun olduğu derivasyon DII'dir.

2- EKG'nin bazal hattı için PR mesafesi tercih edilmelidir.

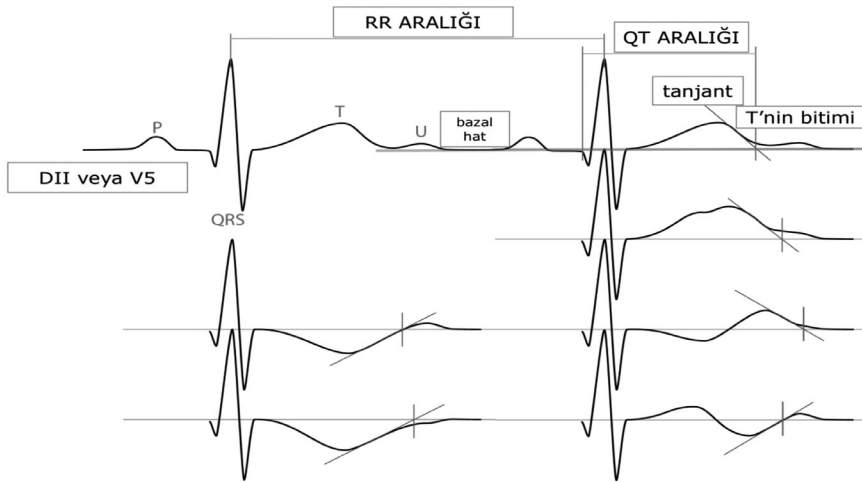
3- QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcında başlar: QRS kompleksinin başlangıcını negatif veya pozitif ilk sapma oluşturur.

4- T dalga sonlanması en dik kısmına karşı çizilen teğetle (*tanjant*) belirlenir. T dalgasında iki pozitif sapma varsa daha uzun olan (en büyük amplitüdlü) sapma seçilmelidir. T dalgası bifazikse daha uzun sapmanın sonu seçilmelidir (**Şekil 2**). U dalgası ile T dalgası iç içe ve T dalgasının %50'sinden büyükse T dalgasına dahil edilir.

5- Ventrikül depolarizasyon anormallikleri nedeniyle QRS süresi 120 msn'yi aşarsa (ör. dal blokları), 120 msn'yi aşan miktar QT aralığından düşülmelidir: $QT = QT - (QRS \text{ genişliği} - 120 \text{ msn})$.

6- Atımdan atıma RR aralığı ve/veya T dalgası değişebilir (ör. sinüs aritmisi), bu nedenle birkaç döngünün ortalama ölçümünü almak en doğru yaklaşımdır. Ortalama ölçüm yerine sadece en uzun QTc'ye sahip atım kullanılırsa çok fazla yanlış pozitif sonuçlara ulaşılır. Bu durumda en kısa RR aralığından hemen sonraki QT aralığının ölçüm için kullanılması da kabul edilebilir.

7- Hesap makinası kullanarak, Bazett formülü'yle kendiniz hesaplayınız. Düşük veya yüksek kalp hızlarındaki EKG kayıtlarından sakınınız.



Şekil 2. Tanjant yöntemi, eğim kesişimi

(Not: 13 nolu kaynaktan esinlenilerek oluşturuldu).

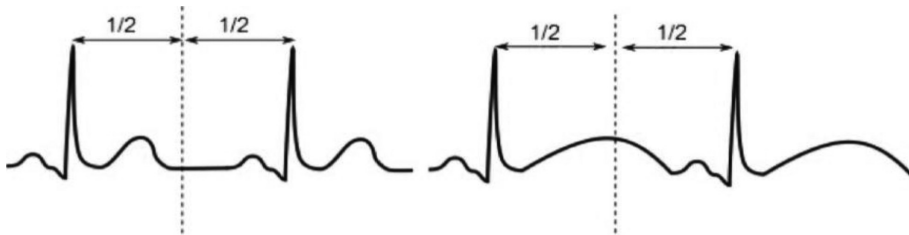
Kalp hızıyla düzeltilmiş QT aralığının normal sınırları 0,37 – 0,44 saniye olup, erkek ve kadınlarda, doğumdan geç ergenlik dönemine kadar benzerdir (**Tablo V**). Yetişkinlerde, kadınlar erkeklerden biraz daha uzun QT aralıklarına sahiptir ve bu durum hormonal değişikliklerle açıklanmaktadır.

Tablo V. Normal, sınırda uzun ve uzun düzeltilmiş QT aralığının (QTc) yaş ve cinsiyete göre saniye cinsinden tanımlanması

Derecelendirme	Yenidoğan	infant	1-15 yaş	erişkin erkek	erişkin kadın
Normal	< 0,44 sn	< 0,40 sn	< 0,44 sn	< 0,43 sn	< 0,45 sn
Sınırdan uzun	0,44 - 0,469 sn	0,40 - 0,44 sn	0,44 - 0,46 sn	0,43 - 0,45 sn	0,45 - 0,47 sn
Uzun	> 0,47 sn	> 0,44 sn * > 0,45 sn	> 0,46 sn	> 0,45 sn	> 0,47 sn

* 6 aydan küçük çocuklarda üst sınırdır.

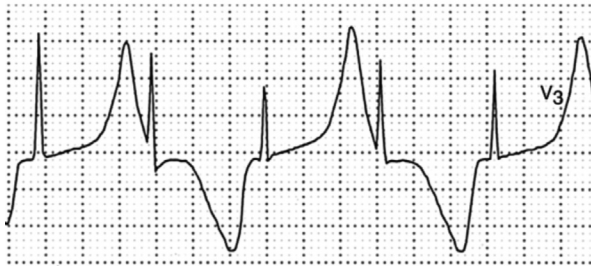
Klinikte karşılaşılan her EKG’de QTc değerlendirilmelidir. Ancak bu amaçla sıklıkla başvuru alan “hızlı yöntemler” çoğu kez hatalı bir değerlendirmeye yol açar. Örnek olarak EKG’nin görsel değerlendirmesinde: QT aralığı, RR aralığının ortasından geçen hayali sınırdan önce biterse, QTc muhtemelen normal, hattın diğer yarısına ulaşırsa QTc muhtemelen uzundur, sadece normal (60-100/dakika) kalp atım hızlarında tahmini olarak bilgi sağlar (**Şekil 3**), ancak sonuçlar çoğu kez aldatıcıdır. Modern EKG ve holter cihazlarının QTc hesabı da hızlı bir değerlendirme sağlayabilir, cihazların RR aralığı ölçümü güvenilir, ancak T dalgasının sonunu sıklıkla doğru belirleyemezler, bazı cihazlar kullanıcıya T dalgasının sonunu belirleme imkanı sağlar ve sonuçları düzeltebilir de, çoğu kez ham sonuçlar güvenilir değildir. Bu koşullarda düzeltilmiş QT aralığını kendinizin hesaplayarak kontrol etmeniz doğru ölçüm için gerekir ve kesinlikle kritik önem taşır.



Şekil 3. EKG'nin görsel değerlendirmesi

T DALGA DEĞİŞİKLİKLERİ

T dalgası ventrikül repolarizasyonunu gösterir. LQTS’de egzersizin kesilmesini takiben önemli repolarizasyon değişiklikleri sıklıkla izlenir. EKG’de özellikle göğüs derivasyonlarında izlenen genellikle bifazik veya çentikli T dalgası anormallikleri tanısallık katkı sağlar. Çentikli T dalgası daima bir patolojiye işaret etmese de semptomatik hastalarda daha sıktır. T dalga anormallikleri gene özgü var olabilir (genotip - EKG ilişkisi, **Tablo III**); LQT1’de yumuşak, geniş tabanlı T dalgaları izlenirken, LQT2’de sıklıkla düşük amplitüdlü ve çentikli T dalgaları vardır, LQT3’te ise daha karakteristik olarak geç başlayan T dalgası vardır. Bununla birlikte T dalga değişiklikleri oldukça heterojendir, aile bireylerinde bile farklılıklar izlenebilir. Atımdan atıma polarite veya amplitüd değişikliği olan T dalga alternansı ise LQTS için tanısaldır (**Şekil 4**). T dalga alternansı dinlenme halinde kısa süreli olabilirse de, genellikle duygusal ve fiziksel stres sırasında ortaya çıkar ve TdP’den önce gelebilir. Büyük bir elektriksel kararsızlığın işaretidir ve hastaların yüksek risk taşıdığını gösterir. LQTS tanısıyla tedavi alan hastalarda izlenmesi halinde tedavinin etkinliği yeniden değerlendirilmelidir.



Şekil 4. T dalga alternansı

VENTRİKÜL REPOLARİZASYONUNUN EKG’DE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzun QT aralığı gecikmiş (*delayed*) veya uzamış (*prolonged*) repolarizasyondan kaynaklanabilir. Gecikmiş repolarizasyonda T dalga süresi normal iken ST segment süresi uzundur ve daha çok metabolik anormalliklerde; özellikle düşük kalsiyum veya düşük magnezyum seviyelerinde izlenir. Gecikmiş repolarizasyondan kaynaklanan QT uzaması (uzun ST segmenti) aritmi, özellikle de TdP ile ilişkili değildir. Uzamış repolarizasyonda ise ST

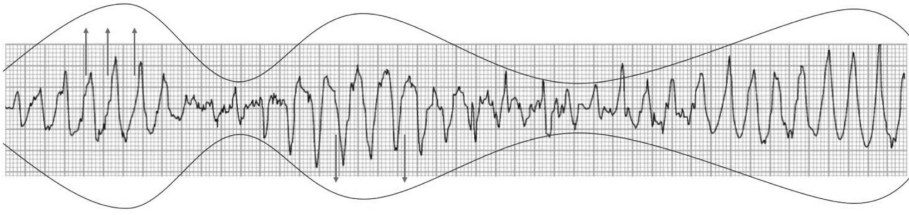
segmenti normaldir, ancak T dalgası geniş veya uzamıştır; ilaca bağlı LQTS veya kalıtsal LQTS’de izlenir. Kalıtsal LQTS’de T dalgasını kesen belirgin bir U dalgası (QT-U dalga) uzun QT nedeni olabilir.

ARİTMİ TİPLERİ

Aritmilerin çoğunluğu ventriküler aritmilerdir, daha az olarak bradikardi, 2:1 atriyoventriküler blok ve atriyal aritmiler izlenir. Bradiaritmiler, yaşamın ilk üç yılında çocuklarda daha sık görülmektedir, özellikle fetüslerde ve yenidoğanlarda bildirilmiştir, SCN5A mutasyonlarının neden olduğu (özellikle LQT3) varyantlarla daha sık ilişkilidir. Ayrıca sinüs duraklamaları (*pause*), özellikle SCN5A mutasyonları için bir uyarı sinyali olabilir. Ventriküler aritmilerden en sık polimorfik ventriküler taşikardi (*torsades de pointes*, TdP) ve bunu takiben multiform ventriküler erken atımlar, üniform ventriküler erken atımlar ve monomorfik ventriküler taşikardi izlenir.

Polimorfik Ventriküler Taşikardi / Torsades De Pointes (TdP)

TdP kalıtsal veya edinsel LQTS’de oluşan uzun QT aralığının neden olduğu polimorfik ventriküler taşikardi’nin tipik bir formudur. TdP atakları genellikle kısa sürelidir, ancak ataklar tekrarlama eğilimlidir ve ventriküler fibrilasyona dönüşerek ani kardiyak ölüm potansiyeli taşır. Makroskopik T dalga alternansı, yaklaşan TdP için önemli bir uyarıdır. Polimorfik ventriküler taşikardi, QRS aksının, biçiminin veya her ikisinin sıkça değiştiği, 100 atım/dakikadan daha hızlı bir ventriküler ritim olarak tanımlanır. Yüksek ve düşük genlikli QRS komplekslerinin zirve noktalarının izoelektrik hat üzerinde tipik burğu görünümü oluşturması nedeniyle *torsades de pointes* (noktaların bükülmesi) olarak adlandırılmıştır ve Fransızca’dır (*torsad dö pua*).



Şekil 5. Torsades de Pointes (TdP): QRS aksının (oklarla belirtilen), genlik ve biçiminin değiştiğine dikkat ediniz (4 nolu kaynaktan alıntıdır).

HOLTER KAYITLARI

QT aralığı ve LQTS'nin diğer EKG özellikleri aktiviteye göre ve gün içinde değişiklik gösterebilir, holter kayıtları dinamik bir değerlendirme sağlar ve T dalga değişiklikleri, eşlik eden aritmilerin belirlenmesi, ortalama kalp hızı için tanısız ek bulgular sağlar. Ayrıca beta bloker tedavi etkinliği açısından izlemde de yol göstericidir. Holter kayıtlarının QTc sonuçları cihazların hesaplama tutarsızlıkları (bk. QT aralığının doğru ölçümü ve değerlendirilmesi) ve otonomik duruma yanıt olarak gün içinde değişen QT aralığı nedeniyle düşük özgüllüğe (*spesifite*) sahiptir, yanıltıcı sonuçları olabilir ve dikkatli yorumlanmalıdır.

EKOKARDİYOĞRAFI

LQTS'li hastaların kasılma örneğinde ekokardiyografik olarak mekanik anormallikler olabileceği bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda da ekokardiyografik değerlendirme yardımcıdır; Aritmojenik İki Yaprakçık Mitral Kapak Prolapsusu sendromu (*arrhythmogenic bileaflet mitral valve prolapse syndrome*, aBiMVPS) iki yaprakçık MVP, minimal mitral kapak yetersizliği, inferolateral T dalgası negatifliği ve kompleks ventriküler ektopi ile karakterize yakın zamanda tanımlanan ve ani ölüme yatkınlık olan bir hastalıktır ve bu hastalık tanımlanmadan önce aBiMVPS hastaları sıklıkla atipik LQTS tanısıyla izlendiği bilinmektedir.

PROVOKASYON TESTLERİ (EFOR TESTİ, ADRENALİN TESTİ)

Gizlenmiş LQTS'li (*concealed*: genotip pozitif / istirahat EKG'si negatif) olguları ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalar provokasyon testleri olan efor testi ve epinefrin QT stres testini içerir.

Egzersiz Stres Testi (Efor Testi)

Eforla QT aralığını kısaltamama LQTS tanısına yaklaştıır. Bununla birlikte, egzersiz sırasında kısaltmadaki başarısızlık esas olarak LQT1'e spesifik bir cevaptır. Bu nedenle, egzersizle normal QT aralığı kısalması izlenmesi LQTS'yi dışlamaz. Efor testi başlangıç tanısız değerlendirmenin bir parçasıdır. Ayrıca tedavi izlemi için tekrarlanır, beta blokajın yeterliliğini değer-

lendirmek için doruk kalp hızındaki azalma ölçülür. Bu ölçüm kardiyak olay riskinden korunma hakkında yol göstermez, sadece blokajın varlığına işaret eder. Efor testi kalıtsal LQTS şüphesi olan hastalarda egzersizle ilişkili aritmileri, T dalga değişikliklerini ve dinlenme (*recovery*) evresinde azalma yerine uzayan paradoksik QT aralığını (LQT1 ve LQT2’de) değerlendirmek için yapılır. LQTS hastalarında egzersiz yanıtındaki değişkenlik genotiple ilişkilidir. Normalde egzersiz ve artan kalp hızı ile fizyolojik olarak QT süresi kısalır, LQT1’de bu kısalma olmaz, tam tersi egzersiz sonrası dinlenme fazı boyunca uzama olabilir (IKs akım kusuru nedeniyle). LQT1 hastalarında egzersiz sırasında QT aralığının kısaltılması ve kronotropik yanıtı azalırken, takiben egzersiz sonrası erken ve geç dönem (ör. 1. ve 4. dakika) dinlenme sırasında kalp atım hızı düştüğü için abartılı olarak QT aralığı uzayabilir. LQT2’li birçok hastada, istisnalar olmasına rağmen, egzersiz sırasında belirgin QT aralığı kısaltılması ve normal bir kronotropik yanıt bulunmaktadır, egzersiz sonrası geç dinlenme sırasında (ör. 4. dakika) kalp hızı düştüğü için QT aralığının abartılı uzaması vardır. Dinlenme fazında yetersiz adaptasyonun gösterilmesi: geç dinlenme sırasında (4. dakika) QTc değeri ≥ 445 msn ise, LQT1 veya LQT2 tanısı için (duyarlılık % 94, özgüllük % 90) anlamlıdır. Erken dinlenme sırasında (1. dakika) QTc < 460 msn olması, LQT2 tanısı için (duyarlılık % 92, özgüllük % 82) anlamlıdır. Dinlenme sırasında 2 - 5. dakika içinde QTc > 470 msn ise, LQT1 tanısı için oldukça anlamlıdır. LQT3’lü hastalar genel olarak, egzersiz için fizyolojik bir tepki gösterirler ve efor testinin tanısal değeri yok.

Vagal aktivitenin refleks aktivasyonunun bir göstergesi olan efor testi sonrası dinlenme fazının 1. dakikasında kalp atım hızındaki azalma derecesi LQT1 hastalarında artmış kardiyak olay riskinin bir işareti gibi görünmektedir, semptomatik hastalarda kalp atım hızı azalması daha belirgindir ve kardiyak olaylara maruz kalma riski daha yüksektir. Ani olarak kalp atım hızı değişikliği yapma yeteneği LQTS hastalarında koruyucu bir mekanizmadır. Çalışmalar canlı otonomik reflekslerin bu mekanizmayı azalttığını göstermektedir, yüksek bazal kalp hızı ve canlı otonomik reflekslerin asemptomatik hastaların semptomatik olma olasılığıyla ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla vagal refleksleri güçlendiren yoğun egzersiz eğitimleri LQT1 hastaları için uygun değildir. Efor testi sadece tanı için yararlı olan repolarizasyon değişikliklerini analiz etmek için değil, aynı zamanda LQT1 hastalarında risk belirlenmesine yardımcı olduğu için daima yapılmalıdır.

Katekolamin (Adrenalin / İsoptererenol) QT Stres Testi

Adrenalin, LQTS’de katekolamin stres testi için en sık kullanılan ilaçtır. Bebeklerde, küçük çocuklarda ve ortopedik yaralanma gibi efor testi yapamayanlarda uygulanabilir ve efor testine göre hareket artefaktının daha az olduğu bir kayıt sağlar. Adrenaline normal yanıt, daha hızlı bir kalp atımı ve bu nedenle de daha kısa QT aralığının gözlenmesidir. Standart dozla bolus infüzyon (*Shimizu* protokolü) ya da düşük dozdan yavaş artışlarla artan infüzyon (*Mayo* protokolü) ile, egzersiz stres testine benzer şekilde, beklenen yanıtın ziyade QT uzatılması ile karakterize edilen paradoksik bir yanıt aranır. Etkinlikleri benzerdir, Mayo protokolü sıklıkla kullanılır; düşük doz epinefrin infüzyonu sırasında ($\leq 0,1$ mcg/kg/dk), devamlı EKG izlemi sağlanarak QT aralığının (QTc değil) paradoksik uzamasının (işlemin başında ölçülen değere göre > 30 ms) varlığı gizlenmiş LQT1’i düşündürür.

Adrenalin QT stres testi ile QTc, özellikle LQT1 ve LQT2, daha az LQT3’de olmak üzere tüm LQTS varyantlarında uzarken (işlemin başında ölçülen değere göre > 65 ms) uzama olması anlamlıdır, “düzeltilmemiş” QT aralığı sadece LQT1’de uzar ve LQT2 veya LQT3’lü hastalarda ise QT aralığı kısalır. Bu nedenle düzeltilmemiş QT aralığının test izlemi için kullanımı, QTc kullanımına tercih edilir. Beta bloker tedavisinde olan hastalar ve test için yüksek doz adrenalin dozları testin tanısız değerini azaltmaktadır. Diğer bir kısıtlılık test sırasında izlenebilecek aritmi riskidir. Pozitif bir adrenalin QT stres testi (düşük doz epinefrin infüzyonu sırasında, 30 ms’lik paradoksik QT yanıtı), LQT1 için olası bir klinik tanı sağlar. Test sonucu pozitif prediktif bir değer taşımasına rağmen genetik testlerle birlikte değerlendirilmelidir. Düşük duyarlılık ve özgüllük ile LQT2 tanısında da yararlı olabilir. LQT3 ve diğer varyantlar için yararlı değildir.

SCHWARTZ TANI KRİTERLERİ

Moleküler tarama döneminden önce 1993’de geliştirilmiş, 2011’de bugünkü halini almıştır. Tanıda yardımcı kriterler olmakla birlikte klinik kullanım için duyarlılığı (sensitivitesi) düşüktür. Schwartz kriterleri sessiz mutasyon taşıyıcılarını tanımlamak için yararlı olmaz. Ancak başlangıç değerlendirmesi için gereklidir ve klinik olasılığın belirlenmesinde sıklıkla kullanılır. EKG bulgu-

larını (kalp hızı, QTc, TdP, T dalga alternansı, çentikli T dalgaları), kişisel ve ailesel öyküyü içeren bir puanlandırmayı içerir, olası puan aralığı 0-9 arasındadır (**Tablo VI**). 3 farklı seviyede olasılık ifade eder. Skorun düşük ve orta olasılıkta olması halinde LQTS tanısını kesinlikle ekarte etmek güçtür. Klinik şüphe olmasına karşın tanı oluşturulamayan bu olgularda seri EKG kayıtları, holter kayıtları, aile taraması ve diğer tetkikler yol gösterici olabilir.

Tablo VI. Uzun QT sendromu (LQTS) için Schwartz skoru tanısal kriterleri

KRİTER	PUAN
Elektrokardiyografik bulgular *	
A. QTc ¶	
▪ ≥ 480 msn	3
▪ 460-479 msn	2
▪ 450-459 msn (erkeklerde)	1
B. QTc ¶ efor testinin dinlenme (recovery) fazında 4. dakika ≥ 480 msn	1
C. Torsades de pointes Δ	2
D. T dalga alternansı	1
E. Çentikli T dalgası üç derivasyonda	1
F. Yaşa göre düşük kalp hızı $\diamond$	0,5
Klinik bulgular	
A. Senkop Δ	
▪ Sıkıntı ile	2
▪ Sıkıntı olmadan	1
B. Doğumsal sağırılık	0,5
Aile öyküsü §	
A. Kesin LQTS olan aile bireyi	1
B. Yakın aile bireylerinde 30 yaşın altında açıklanamayan ani kardiyak ölüm	0,5
Puan sayısı (skor)	
LQTS olasılığı	
Yüksek	$\geq 3,5$
Orta	1,5 – 3
Düşük	≤ 1

* Bu elektrokardiyografi özelliklerini etkilediği bilinen ilaçların veya bozuklukların yokluğunda.

¶ QTc, Bazett'in formülüyle hesaplanır (yüksek kalp hızlarında dikkatli yorumlanmalıdır).

Δ Eş zamanlı ise sadece biri sayılır.

$\diamond$ İstirahat kalp hızı yaşıya göre ikinci persentilin altında (çocuklarla sınırlıdır).

§ Aynı aile üyesi hem A ve hem de B için sayılmaz.

Kalp Ritim Derneği / Avrupa Kalp Ritim Birliği / Asya Pasifik Kalp Ritm Derneği (*Heart Rhythm Society*; HRS / *European Heart Rhythm Association*; EHRA / *Asia Pasific Heart Rhythm Society*; APHRS)'nin Uzman Uzlaşi Raporu'na göre LQTS tanısına ulaşmada üç ana yol bulunmaktadır:

1. Schwartz skorunun $\geq 3,5$ olması,
2. Kesin olarak patojen mutasyon varlığı ve/veya
3. İkincil neden yokken tekrarlanan 12 - derivasyonlu EKG'lerde ≥ 500 msn'lik bir QTc varlığıdır. Ayrıca QT uzaması için ikincil neden ve patojen mutasyon yokken, açıklanmayan senkop öyküsü olan hastada tekrarlanan 12 - derivasyonlu EKG'lerde 480 - 499 msn'lik bir QTc varlığı LQTS tanısı için anlamlıdır.

GENETİK TESTLER NE ZAMAN YAPILMALIDIR ?

Kesin tanı için genetik testler gereklidir. Klinik şüphe halinde her zaman moleküler tanı planlanmalıdır. Yüksek olasılıkla LQTS klinik tanısı varlığında (yani, *Schwartz skoru* $> 3,5$) genetik testlerin başarı oranı yüksektir, % 80'inde spesifik bir mutasyon saptanabilir. Mutasyon gösterilirse tüm aile üyelerinin hızlı taraması ve belirtsiz mutasyon taşıyıcı aile bireylerinin tanımlanması gerekir. Moleküler genetik analizler önemli tanısal katkı sağlar ve hangi genin dahil olduğunu belirleyerek tedavi seçiminde yararlı olur. Bununla birlikte, genetik testler ikili testler değildir, sadece olasılıkları gösterirler, sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Çünkü bazı mutasyonlar kesin hastalık nedeni mutasyonlar olurken bazı yeni genetik varyantlarınsa patojenik anlamı bilinmemeyebilir. Laboratuvar sonuçlarına dayanan klinik kararlar, gereksiz implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (*implantable cardioverter defibrillator*; ICD) uygulamalarına yol açabilir, bu nedenle genetik analizlerin yorumlanması uzmanlık gerektirir. LQTS'nin klinik ve genetik heterojen oluşu nedeniyle negatif bir genetik test sonucu hastalığı dışlamaz, ancak % 80'ini sınırlar, bu koşulda kalıtsal LQTS'nin klinik tanı doğruluğunun yeniden değerlendirilmesi doğru bir yaklaşımdır. Ancak klinik tanının kesin olduğu düşünülüyorsa, negatif bir genetik test tanı konusundaki güveni değiştirmez; genotip negatif kalıtsal LQTS hastaları, yani % 20'sinin dahil olduğu alt grupta olabilir, hasta ve ailesi, LQTS'nin genetik nedenini araştırmak için izlenmelidir. Tablo VII'da LQTS'de genel kabul gören genetik test endikasyonlar belirtilmiştir.

Tablo VII. Genetik test endikasyonları**LQTS'de genetik analiz için genel kabul gören (Sınıf 1) endikasyonlar ***

1- Tartışmasız ve açıklanmayan QT uzaması olanlar (ör. postpubertal ergen ve erişkinlerde $QTc \geq 500$ msn veya prepubertal çocuklarda ≥ 480 ms)

2- Bazal QTc değeri veya daha önce negatif eski nesil genetik test öyküsüne bakılmaksızın LQTS'den klinik olarak şüphelenilen kişilere (geçtiğimiz on yıldaki mutasyon tespit yöntemleri önemli ölçüde değişti ve yalancı negatiflikler gösterildi)

3- Genotip pozitif indeks vakanın tüm birinci derece akrabaları ve genetik izi takip ederek diğer akrabalarına

* Kalp Ritim Derneği: (Heart Rhythm; HRS) / Avrupa Kalp Ritim Birliği (European Heart Rhythm Association; EHRA) 'nın Uzman Uzlaş Raporu'na göre endikasyonlardır.

KALITSAL LQTS'DE TEDAVİ

Asemtomatik ve semptomatik LQTS'li tüm hastalar ventriküler taşikardi atakları, TdP ve ani ölümden korunmak için tedavi edilmelidir. Ani kardiyak ölüme neden olan aritmi ataklarının çoğu, sol *stellat* ganglionlardan gelen sempatik uyarıdaki ani artışla ortaya çıkar. Bu nedenle, beklendiği gibi antiadrenerjik tedaviler en üst düzeyde koruma sağlar. Kalıtsal LQTS'de sempatik sistemin miyokard üzerindeki etkisinin beta blokerlerle kesilmesi birinci basamak tedavidir. Bu tedavi diğer ilaçlarla, hayat tarzı değişiklikleri (ör. QT uzatan ilaçlardan kaçınma gibi) ile kombine edilir. LQTS'li semptomatik ve asemtomatik her hasta QT aralığını uzatan ilaçlardan kaçınmalıdır. Ayrıca fiziksel aktivitenin sınırlandırılması, özellikle yarışmalı sporlardan ve yoğun egzersizlerden de kaçınılması gerekir. Buna ek olarak, hipokalemiye neden olabilecek kusma, diyare durumunda yeterli hidrasyon ve elektrolit gereksinimi karşılanmalıdır.

LQTS hastalarının çoğunluğu, girişimsel tedavilere gerek kalmadan tek başına beta blokerler ve hayat tarzı değişiklikleriyle tedavi edilebilir. Beta blokerler, senkop veya durdurulmuş kardiyak *arrest* olan hastalarda da etkilidir; senkop atak öyküsü olan hastalarda gelecekteki kardiyak olay riski düşükken, kardiyak *arrestten* dönen hastalarda tekrarlayan kardiyak olay riski oldukça yüksektir. Medikal tedaviye rağmen tekrarlayan kardiyak olay, ilaçlara dirençli aritmi varlığında kardiyak sempatik etkiyi azaltmak için cerrahi yöntem olan sol servikotorasik sempatektomi ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatörler belli endikasyonlarda tedaviye eklenmelidir.

Beta Blokerler

Koruyucu etkileri 1970’lerde bildirilmiştir. Beta blokerler asemptomatik, EKG’de QT uzaması olmayan genotip pozitif hastalarda bile ani ölüm riskini azaltırlar. Kontrendikasyon (Astım gibi) dışında, LQTS’li her hastada birinci seçenek tedavidir. Beta adrenerjik blokerler, propranolol ve nadolol halen en çok kullanılan ilaçlardır. Atenolol ve özellikle metoprolol için yüksek nüks oranları bildirilmiş olduğundan günümüzde tercih edilmemektedir.

Çocuklarda başlangıç tedavisi olarak genellikle propranolol tercih edilir; 0,5 - 1 mg/kg/gün, 3 dozda başlanarak, hedef doz olan 3 - 4 mg/kg/gün dozuna ulaşılır. Daha yüksek dozların (> 4 mg/kg/gün) kardiyak *arrest* öyküsü olan hastalarda tekrarlayan olayların görülme sıklığını azaltacağı net değildir. Beta blokerler QT aralığını değiştirmez. Ancak LQTS’de artmış olan ve TdP riski ile güçlü bağlantısı olan QT dispersiyonunu azaltırlar. Uygun doza ulaşıldığı efor testi ve holter kayıtlarında doruk kalp hızındaki azalma ile kontrol edilebilir. Beta blokerler özellikle yüksek dozlara hızlı çıkıldığında bradikardi (potansiyel olarak TdP’ye yatkınlık sağlar, teorik olarak proaritmik etkilidir), hipoglisemiye neden olabilir. Hangi beta blokerlerin daha etkili olduğu ilacın farmakolojik özellikleri yanı sıra genotip ile de ilişkilidir.

Gene Özgü Tedavi ve Yönetim

Tüm LQTS hastaları yarışmalı spor yapamaz. LQT1 hastaları sempatik aktivasyon sırasında (ör. egzersiz ve duygusal stres sırasında) daha yüksek risk altındadır ve kesinlikle yarışmalı sporlara katılmamalıdır. Yüzme özellikle tehlikelidir, LQT1 hastalarında aritmi ataklarının %99 yüzme veya dalış ile ilişkilidir. Yüzme ve dalma riskindeki artış, “dalış refleksi” olarak bilinen aktivitenin başlangıcında otonom fonksiyon değişikliklerine bağlı olabilir. LQT2 hastalarında daha çok aşırı ve ani heyecan veya korkuya yol açan yüksek sesler, gece gürültüleri veya duygusal sıkıntılar, daha az bir oranda egzersiz tetikleyici olduğundan uygun önlemler alınarak (örn. yatak odasında çalar saat, telefon olmamalıdır, çocuklar nazikçe uyandırılmalıdır vb.) bu koşullardan kaçınmaları gerekir. LQT2 hastaları hipokalemiye duyarlıdır ve potasyum seviyeleri izlenmelidir. LQT3’ü olan hastalar dinlenme veya uyku halindeyken en yüksek olay riski altındadırlar. LQT3’lü hastalar taşikardi ile

QT aralığını belirgin olarak kısaltabilirler ve katekolamin kaynaklı aritmilere daha az duyarlıdırlar. Bu hem beta blokerlerin etkinliğinin daha az oluşunu hem de egzersiz ya da sıkıntının tetiklediği olay oranının düşük oluşunu açıklayabilir. Ancak bu riskin tamamen sempatik uyarıdan bağımsız olduğu söylenemez, çünkü uykunun REM (*Rapid Eye Movement*) evresinde hem vagal hem de sempatik uyarı oldukça şiddetlidir. Ebeveynlerle aynı odada uyuma, uyku izlemi vb. önlemlerle gelişecek kardiyak olaya müdahale imkan sağlayabilir. Aile bireyleri için canlandırma eğitimi önerilebilir.

Beta blokerlerin etkinliği katekolaminerjik cevabı azaltmasıyla ilişkilidir ve özellikle egzersiz için yüksek risk altındaki LQT1 hastalarında etkinlik en belirgindir. LQT3'lü hastalarda ise etkinlik çok daha azdır. Beta blokerler, tercihen nadolol veya propranolol, LQT1 veya LQT2'ye sahip tüm hastalar için standart bir tedavidir. Nadolol uzun yarı ömrü nedeniyle (1 – 1,5 mg/kg/gün, günde 2 kez) sıklıkla kullanılır ve özellikle de LQT2'de oldukça etkilidir. LQT3 için meksiletin, flekainid veya ranolazin gibi geç sodyum akım blokerleriyle genotip hedefli tedavi propranolol ile eş zamanlı tedavi olarak düşünülebilir. JLN (Jervell ve Lange-Nielsen Sendromu) ve TS (Takotsubo Sendromu) hastalarında özellikle ilk bir yaşta kardiyak olaylardan korumada beta blokerler daha az etkilidir.

Sol Kardiyak Sempatik Denervasyon (SKSD)

Kalıtsal LQTS'de Tdp tetikleyicisi olarak genellikle sempatik tonusunda ani bir artışın (katekolamin bağımlı) gözlemlenmesi (edinsel formda görülemeyen bir özelliktir) kalıtsal LQTS'de kalbin sempatik innervasyonundaki bir dengesizlikten kaynaklanabileceği düşüncesine ve tedavide kardiyak sempatik etkiyi azaltma stratejilerine neden oldu. Bu amaçla Horner sendromu riski nedeniyle sefalik kısmı bırakılarak tek taraflı sol stellat ganglionektomi, yanı sıra ilk dört (T1-T4) veya beş torasik gangliyonun rezeksiyonu olan SKSD, kalp hızında azalma ve ventriküllerde norepinefrin salınımını azaltmasına ve kalıtsal LQTS'li hastalarda kardiyak olayları engellemek için nadiren de olsa başvurulan bir seçenek olmuştur.

Ana endikasyonlarını uygun ICD şoklarını sık alan hastalar, yeterli dozda beta bloke edici tedaviye rağmen tekrarlayan kardiyak olay varlığı, beta blokerle-

rin kontrendike olduğu koşullar (örneğin, astım veya aşırı bradikardi için), ilaç tedavisinin yeterince koruyucu olmayabileceği yüksek riskli genç hastalarda “ICD’ye köprü” olarak uygulanma olmuştur.

Kardiyak Uyarma (*Pacing*)

Beta blokerlere rağmen semptomatik kalan kalıtsal LQTS’li hastalarda, özellikle de bradikardinin TdP’yi kolaylaştırdığı hastalarda uygulanabilir, beta bloker dozunun arttırılmasına da olanak sağlar. Çoğu kez uyarma yeteneğine sahip ICD kullanılır.

İmplant Edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör (ICD)

ICD’ler uzun dönemde yüksek komplikasyon riski taşır ve ideal bir birinci basamak tedavi değildir. Ancak tedavi alsın ya da almasın dökümente kardiyak *arrest* varlığında doğrudan ICD takılması için genel bir fikir birliği vardır. ICD kullanımı günümüzde önemli derecede artmıştır, ancak geniş hasta serilerini içeren çalışmalar çoğu zaman gerekçelerin yetersiz olduğunu bildirmektedir. ICD için kabul edilebilir endikasyonlar:

- 1- Durdurulmuş kardiyak *arrest* sonrası (genotipe bakılmaksızın) ikincil koruma olarak,
- 2- Yeterli tıbbi tedaviye rağmen gelişen kardiyak olay varlığında,
- 3- Birincil farmakoterapiye intolerans halinde,
- 4- LQTS ile tetiklenen kardiyak olay öyküsü ve QTc > 550 msn (özellikle LQT2’li kadınlarda) olması halinde uygulanır.

JLN diğer LQTS varyantlarından farklıdır: daha ağır seyirlidir ve KCNQ1 mutasyonu varlığında klinik seyir daha da şiddetlidir, çok daha erken semptomatik hale gelir, tedavide β -blokerlerin sınırlı bir etkinliği vardır, sol kalp sempatik denervasyondan daha az fayda görürler ve ICD endikasyonu sıklıkla doğar. Benzer şekilde TS çok şiddetli bir fenotipe sahiptir ve birincil korumada ICD tedavisi muhtemelen endikedir.

EDİNSEL LQTS: TEDAVİ, GENEL ÖNLEMLER

Edinsel LQTS’de ventriküler aritmilerin spesifik tedavisi, kısmen, iki grup arasındaki patofizyolojik farklılıklardan dolayı kalıtsal LQTS’deki spesifik tedaviden farklıdır. Kalıtsal LQTS’de başlangıç tedavisi olan kalbin sempatik uyarılmasının beta blokajla kesilmesi, edinsel LQTS’de TdP’yi tetikleyen katetolamin deşarjı görülmemesi ve TdP oluşumunun genellikle bradikardi veya duraklama bağımlı olması nedeniyle tedavide yer almaz. Çoğu kez edinsel LQTS’de TdP, kalıtsal LQTS’in aksine, kalp atım hızını arttırılarak bastırılır.

QT’yi uzatan bir ilacın olası doz aşımı halinde hastalar TdP riski açısından değerlendirilmelidir. Burada temel yönetim, altta yatan etiyolojik nedenin tanımlanması; QT aralığını uzatan tetikleyici ilaçların kesilmesi ve hipokalemi, hipomagnezemi başta olmak üzere metabolik anormalliklerin agresif olarak düzeltilmesini içerir. QT aralığını uzatan ilaçların ortak mekanizması IKr (faz 3, hızlı potasyum kanalı) inhibisyonu olduğundan tüm bu ilaçlardan kaçınmak gerekir. Ayrıca düşük serum potasyum seviyeleri ilaca bağlı IKr akımı inhibisyonunun derecesini arttırdığından tedavide özellikle dikkat etmek gerekir. Edinsel LQTS düşünülen hastalarda, QTc başlangıç değerinden %25’ten fazla artış olması halinde endişe edilmelidir. İhtiyaç duyulan bir ilacın neden olduğu asemptomatik (TdP veya senkop olmaksızın) hafif QT uzaması tolere edilebilir. İlaç kesilmeden hasta ayaktan izlenebilir. Ancak bu durumdaki hastalar için EKG ve/veya holter kayıtlarıyla bireysel takip yöntemleri oluşturulmalıdır. Dökümente TdP olmaksızın senkop veya EKG’de instabilite bulguları (ventriküler ektopi, T dalga alternansı, AV blok veya QRS genişlemesi) olan uzun QT’li hastalarda, neden olan ilaç kesilmeli ve izlem altına alınarak varsa aritmi tedavisi için değerlendirilmelidir.

TdP TEDAVİSİ

Hemodinamik kararsız TdP olan hastalarda acilen non-senkronize elektriksel defibrilasyon endikasyonu vardır. Bilinci açık olan hastalarda kardiyoversiyon öncesi ilaç tedavisi yapılabilir. **Tablo VIII**’de ilaç tedavi seçenekleri belirtilmiştir. Damar yolu ile magnezyum sülfat birinci basamak tedavidir, uzun QT’ye bağlı ventrikül ektopik atımların veya TdP’nin hem tedavisi hem de nüksünün önlenmesi için son derece etkilidir. Magnezyum sülfat tedavisinin

faydası QT aralığını kısaltmaksızın ortaya çıkar ve başlangıçta serum magnezyum konsantrasyonları normal olan hastalarda bile görülür. Magnezyuma yanıt vermeyen hastalar için geçici transvenöz atriyal veya ventriküler daha yüksek kalp hızında uyarma (*overdrive pacing*) diğer bir seçenektir. TdP'in oluşumu edinsel LQTS'de genellikle bradikardi veya duraklama bağlıdır ve daha yüksek kalp hızında uyarma veya isoproterenol kullanımı gibi kalp frekansını arttıran yaklaşımlarla bastırılabilir.

Tablo VIII. Uzun QT sendromu (LQTS) kaynaklı Torsades de pointes (TdP) tedavisi

Kalıtsal LQTS	Edinsel LQTS
Farmakolojik	Farmakolojik
Beta blokörler	Magnezyum sülfat
Meksiletin	İsoproterenol
Farmakolojik olmayan	Lidokain
Geçici iki odacıklı kalp pili	Fenitoin
Sol kardiyak sempatik denervasyon	Sodyum bikarbonat (kinidine bağlı aritmiler için)
İmplant edilebilen Kardiyoverter-Defibrilatör (ICD)	Farmakolojik olmayan
	Geçici atriyal veya ventriküler uyarma (pacing)

PROGNOZ

LQTS ağır bir hastalıktır, tedavisiz ve semptomatik hastalarda ölüm oranı oldukça yüksektir; ilk senkop atağından sonra 1 yıl içerisinde %20'dir, 10 yıl için %50'dir. Tedaviyle LQTS ile ilişkili yıllık ölüm oranı yaklaşık % 1 ve yüksek risk taşıyanlarda yılda yaklaşık % 5-8 arasındadır.

Ani kardiyak ölüm için artmış risk belirteçleri: QTc > 500 msn, TdP aracılı senkop öyküsü, prepubertal erkekler, postpubertal kadınlar (hormonal değişiklikler nedeniyle), doğuştan sağırılık, ailede erken yaşta ani ölüm öyküsü olması, tedaviye uyumsuzluk ve yaşamın ilk yılında ortaya çıkan kardiyak olay varlığıdır. Genetik risk faktörleri: çoklu mutasyonlar (daha uzun QTc'ye sahiptirler), LQT2 veya LQT3 genotipi ve yüksek riskli mutasyonların (ör. *missense* mutasyonlar, LQT1'de transmembran ve LQT2'de *pore* bölge mu-

tasyonları ve kalsiyum akımını etkileyen mutasyonlar) varlığıdır. JLN ve TS gibi sendromik varyantlarda ani ölüm riski çok daha yüksektir.

MOLEKÜLER OTOPSİ

Ani ölümün ilk semptom olduğu vakalarda, ölüm sonrası alınan kan ve doku örneklerinde genetik analize yönelik çeşitli çalışmaları yeni adli kılavuzlar da desteklemektedir; ilişkili genlerin genetik analizi, olası ölüm nedenini tanımlayabilir ve genetik danışma için imkan sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart Rhythm*. 2017 Jan;14(1): e41-e44. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012. Epub 2016 Sep 19. PubMed PMID: 27659101.
2. Ackerman M, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8): 1308-39. doi: 10.1016/j.hrthm. 2011.05.020. PubMed PMID: 21787999.
3. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 23;12(10):e0185680. doi: 10.1371/journal.pone.0185680. eCollection 2017. PubMed PMID: 29059199; PubMed Central PMCID: PMC5653191.
4. Allen HD, Shaddy RE, Penny DJ, Feltes TF, Cetta F. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2016: 565-571.
5. Altmann HM, Tester DJ, Will ML, et al. Homozygous/Compound Heterozygous Triadin Mutations Associated With Autosomal-Recessive Long-QT Syndrome and Pediatric Sudden Cardiac Arrest: Elucidation of the Triadin Knockout Syndrome. *Circulation*. 2015 Jun 9; 131(23): 2051-60. doi: 10.1161/circulationaha. 115.015397. Epub 2015 Apr 28. PubMed PMID: 25922419.
6. Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, Peter van Tintelen J. Clinical cardiogenetics. 2nd ed. London: Springer, 2016: 155-175.
7. Berul CI. Congenital long-QT syndromes: who's at risk for sudden cardiac death? *Circulation*. 2008 Apr 29;117(17):2178-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772053. PubMed PMID: 18443247.

8. Bohnen MS, Peng G, Robey SH, et al. Molecular Pathophysiology of Congenital Long QT Syndrome. *Physiol Rev*. 2017 Jan;97(1):89-134. Review. PubMed PMID: 27807201; PubMed Central PMCID: PMC5539372.
9. Brink PA, Crotti L, Corfield V, et al. Phenotypic variability and unusual clinical severity of congenital long-QT syndrome in a founder population. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2602-10. PubMed PMID: 16246960.
10. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):2092-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.046. Epub 2012 Oct 17. PubMed PMID: 23083782; PubMed Central PMCID: PMC3515779.
11. Christopher Wren. *Concise Guide to Pediatric Arrhythmias*. Wiley-Blackwell. 2011: 99-107.
12. De Jong JS, Postema PG. Long QT Syndrome. Eriřim adresi: http://en.ecgpedia.org/index.php?title=Long_QT_Syndrome.
13. Giudicessi JR, Rohatgi RK, Bos MJ, et al. Concomitant Long QT Syndrome and Arrhythmogenic Bileaflet Mitral Valve Prolapse: Sentinel Description of a Rare and Malignant Clinical Entity. *Circulation*. 2017;136:A14918.
14. Kramer DB, Zimetbaum PJ. Long-QT syndrome. *Cardiol Rev*. 2011 Sep-Oct;19(5):217-25. doi: 10.1097/CRD.0b013 e3182203504. Review. PubMed PMID: 21808164.
15. Krych M, Biernacka EK, Ponińska J, et al. Andersen-Tawil syndrome: Clinical presentation and predictors of symptomatic arrhythmias-Possible role of polymorphisms K897T in KCNH2 and H558R in SCN5A gene. *J Cardiol*. 2017 Nov;70(5):504-510. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.01.009. Epub 2017 Mar 21. PubMed PMID: 28336205; PubMed Central PMCID: PMC5607087.
16. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 8;67(9):1053-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.033. PubMed PMID: 26940925; PubMed Central PMCID: PMC4773513.
17. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. [Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7): 739-52. Review. Spanish. PubMed PMID: 17663859.
18. Miyazaki A, Sakaguchi H, Aiba T, et al. Comorbid epilepsy and developmental disorders in congenital long QT syndrome with life-threatening perinatal arrhythmias. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 2016 2(3), 266-276.
19. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y, et al. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. *Circ J*. 2017 Apr 25;81(5):726-732. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0991. Epub 2017 Feb 18. PubMed PMID: 28216547.

20. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014 Aug;10(3): 287-94. Review. PubMed PMID: 24827793; PubMed Central PMCID: PMC4040880.
21. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation.* 1999 Feb 2;99(4): 529-33. PubMed PMID: 9927399.
22. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10: 1932-1963.
23. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. "HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes." *Journal of Arrhythmia.* 30.1(2014): 1-28.
24. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 25;70(4):453-462. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.046. PubMed PMID: 28728690.
25. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Congenital long QT syndrome: Epidemiology and clinical manifestations. 2017. https://uptodate.com/contents/congenital-long-qt-syndrome-epidemiology-and-clinicalmanifestations?source=see_link.
26. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AAM. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 16;62(3):169-180. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.044. Epub 2013 May 15. Review. PubMed PMID: 23684683; PubMed Central PMCID: PMC3710520.
27. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Wilde AAM. Channelopathies as Causes of Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017 Dec;9(4): 537-549. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.005. Review. PubMed PMID: 29173400.
28. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic denervation to prevent life-threatening arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Jun;11(6):346-53. doi: 10.1038/nrcardio.2014.19. Epub 2014 Mar 11. Review. PubMed PMID: 24614115.
29. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Aug 1;5(4): 868-77. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962019. Review. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Dec;5(6):e119-20. PubMed PMID: 22895603; PubMed Central PMCID: PMC3461497.
30. Schwartz PJ, Garson AJr, Paul T, et al. European Society of Cardiology. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002 Sep;23(17): 1329-44. PubMed PMID: 12269267.
31. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001 Jan 2;103(1): 89-95. PubMed PMID: 11136691.

32. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18): 1761-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209. Epub 2009 Oct 19. PubMed PMID: 19841298; PubMed Central PMCID: PMC2784143.
33. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 5;67(13):1639-1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063. Review. PubMed PMID: 27150690.
34. Shkolnikova MA, Podshivalova OY, Kalinin LA, et al. [Search for an Optimal Formula for Calculation of the Corrected QT Interval in Children Based on Data of Clinical-Epidemiological Study]. *Kardiologiya*. 2016 May;56(5): 51-55. Russian. PubMed PMID: 28294874.
35. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2187-94. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.111.028258. Epub 2011 Oct 31. PubMed PMID: 22042885.
36. Tuzcu, V. Ani Kardiyak Ölümlerde Genetiğin Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Genetics-Special Topics* 1.1 (2016): 101-104.
37. Van Niekerk C, Van Deventer BS, du Toit-Prinsloo L. Long QT syndrome and sudden unexpected infant death. *J Clin Pathol*. 2017 Sep;70(9):808-813. doi:10.1136/jclinpath-2016-204199. Epub 2017 Jun 29. PubMed PMID: 28663329.
38. Veldkamp MW, Wilders R, Baartscheer A, et al. Contribution of sodium channel mutations to bradycardia and sinus node dysfunction in LQT3 families. *Circ Res*. 2003 May 16;92(9):976-83. Epub 2003 Apr 3. PubMed PMID: 12676817.
39. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1385-92. Epub 2006 Mar 13. PubMed PMID: 16534005.
40. Wilde AAM, Moss AJ, Kaufman ES, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation*. 2016 Sep 20;134(12):872-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021823. Epub 2016 Aug 26. PubMed PMID: 27566755; PubMed Central PMCID: PMC5030177.
41. Yıldırım I, Karagöz T. Ailesel Ani Ölüm Öyküsü Olan Bir Hastaya Yaklaşım. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. Şubat 2009;7(1): 41-45.
42. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(31):2490-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehw072. Epub 2016 Mar 29. PubMed PMID: 27026747.
43. Zipes D, Jalife J, Stevenson W. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017: 106-112, 644-654, 893-904, 905-909, 910-916.

KATEKOLAMİNERJİK POLİMORFİK VENTRİKÜLER TAŞIKARDİ

Dr. Derya DUMAN*, Dr. İlker ERTUĞRUL**

Polimorfik ventriküler taşikardi elektrokardiyografi (EKG) kaydında sürekli değişen QRS morfolojisi ile karakterize ve ventriküler hızın dakikada 100 atım/dakikadan fazla olduğu bir durumdur. Polimorfik ventriküler taşikardiler normal veya uzamış QT intervaline göre gruplara ayrılırlar. Normal QT intervali olan; spontan başlangıçlı polimorfik ventriküler taşikardiler yapısal kalp hastalığı olmadan ve ailesel bir sendrom zemininde görülebilir.

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT) egzersiz ve/veya stresle indüklenebilen senkop ve/veya ani ölümle karakterize olan normal QT intervalli ölümcül bir aritmi sendromudur. KPVT *concealed* (gizli) tip 1 uzun QT sendromunu (*Long QT syndrome*, LQTS) taklit edebilir; ancak bu duruma göre prognozu daha kötüdür. LQTS olarak refere edilen hastaların %3-4'ü genetik olarak test edildiklerinde, bu hastalarda KPVT ilişkili mutasyonlar görülebilmektedir. Bu klinik durum tipik olarak çocukluk veya adolesan dönemde başlamakla beraber; 40 yaşlarında tanı alan az sayıda olgular da bildirilmiştir. Etkilenen bireylerde aile öyküsü (1/3 olguda juvenil ani ölüm veya stresin tetiklediği senkop, vb) olabileceği gibi; sporadik de novo mutasyonların olduğu olgularda aile öyküsü negatif olabilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hastaların dinlenme sırasında çekilen EKG'leri normal olduğu için ve kardiyak görüntülemenin de spesifik olmaması nedeni ile tanı koymak zor olabilmektedir. Sistematik bir ölçüm tanı koymadaki zorluklar nedeni ile yapılaş-

* Uzman Doktor, Yeni Hatay Devlet Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi

** Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

mıştır ve tahmini prevalansı 0,1:1000 olabilmekle beraber toplumdaki gerçek prevalansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

GENETİK

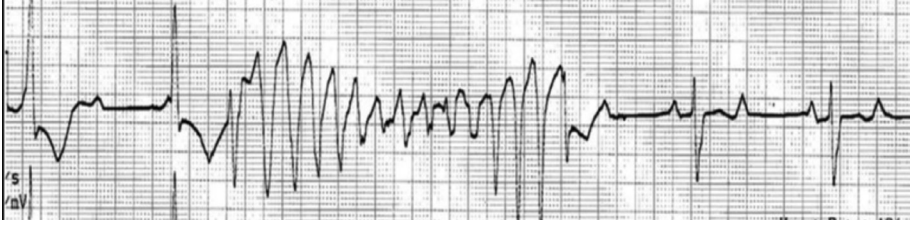
KPVT'nin iki genetik varyantı tanımlanmıştır. Birincisi ve en sık görülen formu (yaklaşık %60) KPVT1 olarak bilinen otozomal dominant kalıtılan kardiyak *riyanodin reseptörünü kodlayan gendeki* mutasyonla ilgili iken; diğeri KPVT2 olarak bilinen ; oldukça nadir görülen otozomal resesif kalıtılan *kalsequestrin 2 geni* ile ilgili genetik varyanttır. Her iki mutasyon da sarkoplazmik retikulumdan diastolik kalsiyum salınımını artırarak etki göstermektedirler. Bunun sonucunda artan intrasellüler kalsiyum yükü gecikmiş “afterdepolarizasyonlara” ve ventriküler taşikardi ile fibrilasyonları tetikleyen aktiviteye neden olmaktadır. Bu iki mutasyon oranının totalde %60'ı geçmemesi eşlik eden başka genlerdeki farklı mutasyonların olabileceğini de göstermektedir. *Andersen-Tawil sendromu* ile kısa QT sendromunda da görülen KCNJ2 genindeki mutasyonlar da oldukça nadir görülmekle beraber KPVT'ye yol açabilmektedirler.

EKG ÖZELLİKLERİ

Sinüs ritmi esnasında EKG genellikle normaldir. Polimorfik taşikardilerin iki tipi bulunmaktadır. Tipik polimorfik ventriküler taşikardide devamlı olarak QRS morfolojisi değişmekteyken; iki yönlü taşikardide (*bidirectional*) QRS komplekslerinin *alternansı* bulunmaktadır. EKG'deki en belirgin ayırtıcı özellik egzersiz veya isoproterenol sonrası ortaya çıkan; özellikle atımdan atıma değişen iki yönlü ventriküler taşikardidir (**Şekil 1 ve 2**). Ancak KPVT olan her hastada egzersiz testi anormal olmayabilir.



Şekil 1. Bidireksiyonel ventriküler taşikardi.



Şekil 2. Polimorfik ventriküler taşikardi.

KLİNİK

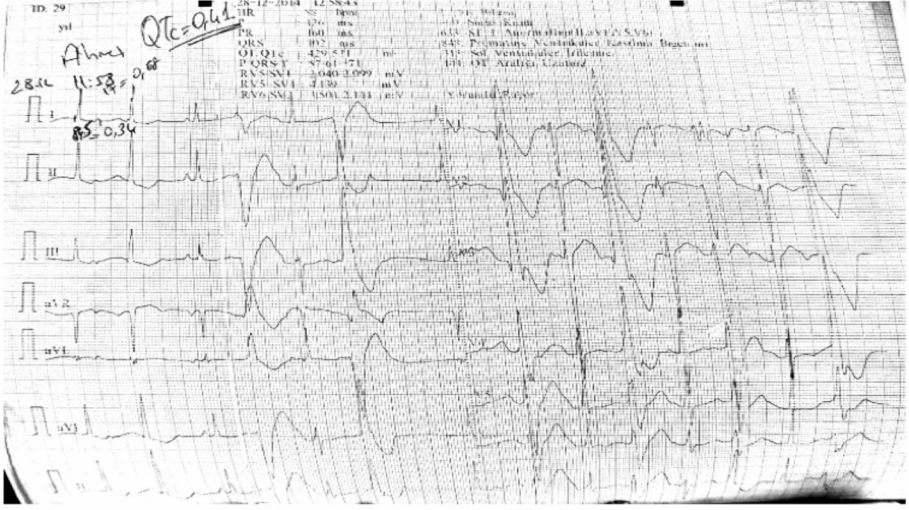
İlk klinik bulgu genellikle yaşamın birinci veya ikinci dekadında ortaya çıkan ve çoğunlukla fiziksel aktivite veya duygusal stres sonrası görülen bayılma veya ani ölüm olabilir. Bayılma; epileptik nöbet ile karıştırılırsa tanıda gecikme olabilir. Özellikle egzersizle indüklenen bayılmaları olan hastalarda epileptik nöbet demeden önce kardiyak aritmiler açısından da ayırıcı tanı yapılmalıdır.

TANI, AYIRICI TANI ve PROGNOZ

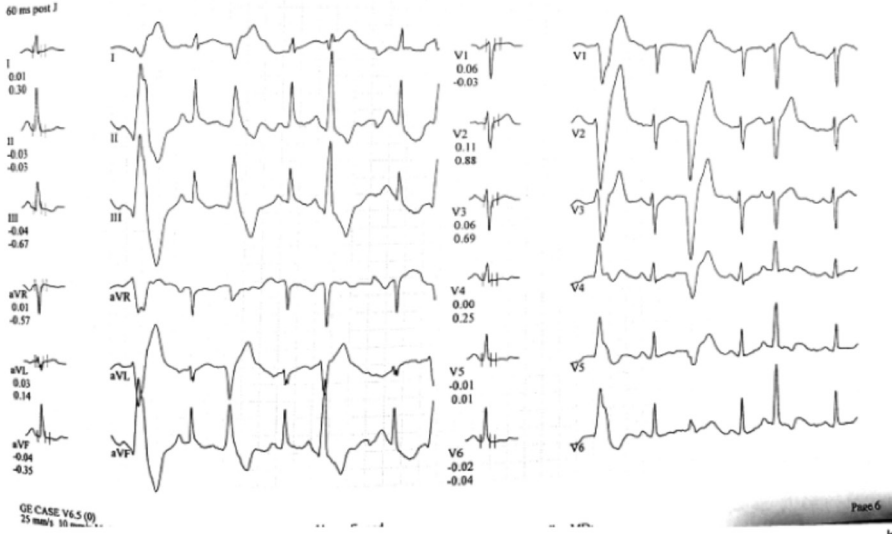
KPVT olan hastalarda dinlenme esnasında EKG normaldir. Hastanın kalp hızının egzersizle/stresle veya ilaçlarla artmış olduğu durumlarda ventriküler ektopik atımlar (VES) görülür ve kalp hızı arttıkça ilk başta monomorfik olarak görülen VES'ler polimorfik veya iki yönlü VES'lerle komplike olur (**Şekil 3 ve 4**). Holter monitorizasyonu, kardiyovasküler stres testi veya *implantable loop* kaydediciler tanı koymada önemli parametrelerdir.

Adrenerjik uyarı ile ortaya çıkan atriyal aritmiler (*prematür* atriyal atımlar, atriyal taşikardiler ve atriyal fibrilasyon) hastalığın önemli ortak bulguları olarak karşımıza çıkabilir.

Elektrofizyolojik çalışma esnasında yapılan programlı stimulasyon ise ventriküler taşikardiyi ortaya çıkarmamakla beraber tanıda ve prognozu belirlemede yeri olmayan bir uygulamadır. Efor testi yapamayan hastalarda ilaçlarla indüklenen (epinefrin veya isoproterenol) ventriküler aritmi tanı koydurucu olabilir.



Şekil 3. Katekolaminerjik polimorfik ventiküler taşikerdili hastada polimorfik ventriküler ekstrasistoller izleniyor:



Şekil 4. Eforla ortaya çıkan polimorfik ventriküler ekstrasistoller.

Ayrıcı tanıda LQTS gibi diğer ölümcül aritmiler; özellikle erişkin çağıdaki hastalarda iskemik koroner arter hastalıkları veya iskemik olmayan kardiyo-

miyopatiler akla getirilmelidir. Egzersizle indüklenen senkopu olan; dinlenme esnasında normal QT intervali görülen ve eforla indüklenen VES'leri olan hastalarda KPVT tanısı daha ön plandadır. Buna karşın özellikle erişkin çağdaki hastalarda ayırıcı tanıda koroner görüntüleme yapmak gerekebilir. Genetik çalışmalar LQTS ayırıcı tanısında; diğer hastalıkların ayırıcı tanısında ise EKG ve Ekokardiyografik bulgular ile yaş yol göstericidir (**Algoritm 1**).

Prognozu belirleyen çok sayıda risk faktörleri yoktur. Tanı öncesi ilk prezentasyonun kardiyak *arrest* olması aritmik epizodların yüksek riskli olabileceğine dair önemli bir bulgudur. Çocukluk döneminde tanı koyulması; beta blokör tedaviye dirençli olgular; tedavi başladıktan sonra efor testinde kompleks ektopinin devam etmesi kötü prognoz kriterlerindendir. Saptanan mutasyonların alt tipleri de prognozu belirler. RYR2 mutasyonunun C-terminal kanalını kodlayan parçasındaki mutasyonlarda *non-sustained* VT ataklarının daha fazla olduğu görülmüştür.

Eforla/stresle Senkop, ailede ani ölüm öyküsü, aile bireylerinde KPVT öyküsü
↓↓↓
EKG→Normal QT intervali (<440 msn)
↓↓↓
<u>Concelaed Uzun QT sendromu Tip 1? Veya KPVT?</u>
↓↓↓
<u>Holter</u>
↓↓↓
<u>Efor Testi</u> ı Polimorfik ventriküler taşikardi
↓↓↓
<u>Ön planda büyük olasılıkla KPVT</u>
↓
<u>Concelaed Uzun QT sendromu Tip 1?⇒ İhtimal düşük</u>
↓
<u>Genetik analiz</u>
<u>Tedavi (Her iki durumda da benzer) ⇒ Beta blokör – ICD?-Efor kısıtlaması</u>
Algoritm 1. Tanı ve Ayırıcı Tanıda Basamaklar

TEDAVİ

Beta Blokörler

Tanımdan anlaşılacağı üzere KPVT'li hastalarda ilk seçenek tedavi beta blokör tedavi ile birlikte egzersiz kısıtlamasıdır (*Klas I*). Uzun süre yarılanma ömrü olan nadololün profilaktik tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır. Dozu 1-2 mg/kg/gün olarak başlanabilir. Nadolol birçok ülkede bulunmayabilir; bu ne-

denle propranolol gibi *non-selektif* diğer beta blokörlerin kullanımı da eşdeğer etkinliğe sahiptir. Holter kayıtları ve efor testleri izlemde periyodik olarak tekrar edilmelidir. Bu sayede aritmilerin başlangıcı öncesi görülen sinüzal taşikardi atakları yakalanarak hastaların tedavileri düzenlenebilir. Hastaların tedaviye uyumu değerlendirilerek; bu konuda hastaları bilinçlendirmek gerekmektedir. Asemptomatik VES'ler holterde veya efor testinde görülmeye devam edebilir. Bunların tamamen kesilmesi tedavide hedeflenen bir durum olmamakla beraber *coupletlerin* varlığı veya efor testinde VES sıklığının artması gelecekteki aritmik olayların önlenmesi açısından tedavi yoğunluğunun artırılmasını gösteren önemli bir işarettir.

Beta blokörler ile monoterapi LQTS'a göre genellikle daha az efektif olduğu için; tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye verapamil gibi kalsiyum kanal blokörleri veya bir sodyum kanal blokörü olan ancak aynı zamanda kardiyak riyanodin reseptörlerini inhibe eden flekainid tedavisinin kombinasyon tedavisi olarak eklenmesi önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinde flekainid ilk seçenek olarak düşünülmelidir (*Klas 2a*).

Implantable Cardioverter Defibrilatörler (ICD)

Optimal medikal tedaviye cevap vermeyen ve sol kardiyak sempatetik denervasyonun uygulanamayacağı hastalarda ICD düşünülmelidir (*Klas 1*). ICD takıldıktan sonra da uygun medikal tedaviye aynı şekilde devam edilmelidir. Ani kardiyak *arrest* öyküsü olan her hastada beta blokör ve/veya flekainid tedavisi ile birlikte ICD implantasyonu yapılmalıdır (*Klas 1*). Özellikle çocuk hastalarda implantasyon tekniğinin zorluğu; uygunsuz şokların verebileceği düşük yaşam kalitesi ve ağrılar; proaritmojenik etki ve yaşam boyu devam edecek girişimsel müdahaleler gözden geçirilerek ICD için uygun endikasyonların konulması gerekmektedir.

ICD sonrası ağırlı şoklar sempatetik uyarıyı artırarak kısır bir döngü şeklinde aritmileri artırarak ölümcül bir döngüye (ICD fırtınası) neden olabilir ve hatta ölüme yol açabilir. Bu nedenlerle yüksek hız limitleri ile ayarlanarak şok sonrası uzun aralar olacak şekilde ICD ayarları yapılmalı ve medikal tedaviye muhakkak devam edilmelidir.

Sol Kardiyak Sempatetik Denervasyon (SKSD)

Bu konuda yapılmış çalışmalar küçük serileri içermekte ve kısa dönem sonuçlarını bildirmektedir. SKSD bu konuda uzman bir cerrah ve özel teknik

desteği gerektirdiği için her merkezde yapılamamaktadır. Yapılan maksimum medikal tedaviye karşın dirençli seyir gösteren olgularda SKSD önerilen bir uygulamadır (*Klas 2b*). Bu uygulama sonrası sol tarafta kuruluk, tek taraflı fasiyal kızarıklık, kontralateral hiperhidrosis gibi yan etkiler yapılan bir çalışmada %95 kadar yüksek olarak bulunmakla beraber hastaların çoğu uygulamadan memnun kalmakta ve kendilerini daha güvende hissetmektedirler.

Kateter Ablasyonu

Refraktör KPVT olan ve ventriküler fibrilasyonun tetiklenebildiği hastalarda kateter ablasyonu destekleyici bir tedavi olarak düşünülebilir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar oldukça azdır ve tedavi rehberlerinde şu anda yer almamaktadır (*Klas 3*).

DIĞER AİLE ÜYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta bireyde mutasyonun saptanması durumunda; klinik değerlendirme ile genetik test de yapılarak kardeşleri ve ebeveynleri içeren aile taraması yapılması; tanı almamış hastaları tespit etmek ve asemptomatik taşıyıcıları belirleyebilmek için zorunludur. Genetik taramada pozitif sonuçlar çıkan asemptomatik aile bireylerinin efor testi negatif çıksa da beta blokörler ile tedavi edilmesi önerilmektedir (*Klas 2a*).

KAYNAKLAR

1. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978;40(Suppl):28-37.
2. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation* 2015; 131:2185.
3. Eisenberg SJ, Scheinman MM, Dullet NK, et al. Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol* 1995; 75:687.
4. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117:e350.

5. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426–2434.
6. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001;69:1378–1384.
7. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512–1519.
8. Miyake CY, Webster G, Czossek RJ, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6:579.
9. Moss and Adams' Heart Disease In Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult. Volume I, 9th Edition. Cardiac Channelopathies, Syncope, and Sudden Death 2016;20:568–573.
10. Nam GB, Burashnikov A, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia. *Circulation* 2005; 111:2727.
11. Nguyen PT, Scheinman MM, Seger J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy, and the QT interval. *Circulation* 1986; 74:340.
12. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β -blockade. *Heart Rhythm* 2016; 13:609.
13. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69–74.
14. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196–200.
15. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10:1932.
16. Richter S, Gebauer R, Hindricks G, Brugada P. A classic electrocardiographic manifestation of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:560.
17. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:633.
18. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;89:66–70.
19. Van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244–2254.
20. Van der Werf C, Nederend I, Hofman N, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:748–756.

BRUGADA SENDROMU

Dr. Canan AYABAKAN*

Brugada Sendromu (BrS) yapısal olarak normal olan kalpte görülen, otozomal dominant geçişli genetik bir kanalopatidir. Kardiyak miyositte sodyum kanalını kodlayan genin mutasyonu sonucu oluşur. Değişken penetrans gösterdiği için aynı mutasyona sahip olan hastalar benzer klinik bulgular (fenotip) göstermeyebilir. Genetik olarak kadın ve erkekleri eşit etkilese de hastaların %80'ini genç erkeklerin oluşturması bu özelliğinden kaynaklanır. Kalpte aksiyon potansiyelini oluşturmada gerekli olan sodyum kanalındaki bozukluk, EKG'de sağ prekordiyal derivasyonlarda izlenen ST segment değişikliğine neden olur. Bu repolarizasyon bozukluğu polimorfik ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyona zemin hazırladığından hastalarda ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm sıktır.

Brugada sendromunun 1992'de Pedro ve Josep Brugada kardeşler tarafından tanımlanmasının ardından bildirilen olgu sayısının hızla artış göstermesi, hastalığın sanıldığından daha sık olduğunu düşündürmektedir. Günümüzde 40 yaşın altındaki erkeklerde, travmadan sonra en sık ikinci ölüm nedeni olarak bilinmektedir.

Epidemiyoloji ve Klinik Özellikleri

Brugada sendromu yeni tanımlanmış bir hastalık olduğundan kesin prevalansı henüz bilinmemekle birlikte dünyada her 10.000 kişiden 1-10'unu etkilediği tahmin edilmektedir. Güneydoğu Asya'da çok sık görülmektedir. Hastalığın tanımlanmasından önce dahi bu bölgede aynı hastalığı tarif eden yerel isimler olduğu anlaşılmaktadır. BrS'ye Filipinler'de "*bangungut*" (kabus), Tayland'da "*Lai Tai*" (uykuda ölüm), Japonya'da "*pokkuri*" (ani beklenmedik

* Profesör Doktor, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü

ölüm) denilmektedir. Ayrıca daha önce “açıklanamayan ani noktürnal ölüm (*sudden unexplained nocturnal death syndrome-SUNDS*)” olarak bilinen hastalığın BrS ile genetik ve klinik olarak aynı hastalık olduğu anlaşılmıştır.

Klinik bulgular sıklıkla 30-50 yaş arasındaki erkeklerde görülür. Tedavi edilmediği takdirde ventriküler aritmiler bayılma, nöbet veya ani ölüme yol açabilir. Ani ölüm tipik olarak 40 yaş civarında, uykuda veya istirahatatta görülse de her yaşta izlenebilir. Bebeklerde uykuda gelişen ani bebek ölümü sendromunun (*sudden infant death syndrome-SIDS*) da BrS ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Brugada sendromuna özgü aritmiler polimorfik ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyondur (VF) (**Şekil 1**). Monomorfik VT seyrek; daha çok bebeklerde ve çocuklarda izlenir ve genellikle yüksek ateşle tetiklenir. BrS’li hastaların %20-30’unda supraventriküler aritmiler de görülebilir. Hastaların %10-20’sinde atriyal fibrilasyon olduğu belirlenmiştir. Bunun dışında seyrek olarak hasta sinüs sendromu, atriyal durma (*standstill*), sağ atriyum ve sağ ventrikül çıkış yolunda ileti bozuklukları da bildirilmiştir.



A. Polimorfik ventriküler taşikardi (QRS morfolojisi değişkendir).

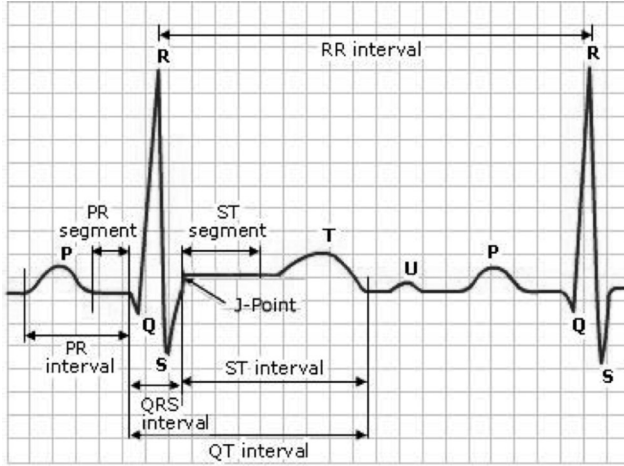


B. Monomorfik ventriküler taşikardi (QRS morfolojisi tüm atımlarda aynıdır).

Şekil 1. Monomorfik ve polimorfik ventriküler taşikardide EKG örnekleri yerleştirilmiştir.

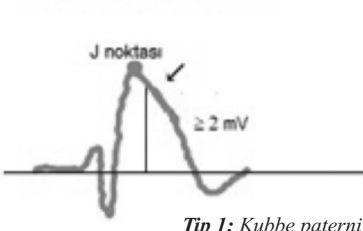
EKG Bulguları ve Tanı Kriterleri

Brugada sendromuna özgü üç farklı EKG tipi belirlenmiştir. Her üç tipte de inkomplet sağ dal bloğu ve sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1-V3) ST segment elevasyonu görülür (normal EKG’de vektörel dalga tanımlamaları **Şekil 2**’de gösterilmiştir).

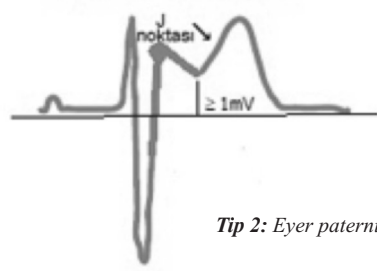


Şekil 2. Normal EKG.

Tip 1 EKG paterninde V1-V3 derivasyonlarda J noktasının ≥ 2 mm elevasyonu, kubbe şeklinde ST segment ve negatif T dalgası izlenir (**Şekil 3A**). Tip 2 EKG’de **eyer** şeklinde ve ≥ 2 mm ST elevasyonu vardır. ST’nin en alçak yeri izoelektrik hattın ≥ 1 mm üzerindedir. Bunu pozitif veya bifazik T dalgası izler (**Şekil 3B**). Tip 3 EKG’de kubbe şeklinde veya eğer şeklinde ST elevasyonu görülebilir, ancak yüksekliği < 1 mm’dir. EKG bulguları genetik olarak kanıtlanmış BrS’li hastalarda dahi değişkendir. Her üç EKG tipi aynı hastada farklı zamanlarda çekilmiş EKG’lerde görülebilir. Bu nedenle tekrarlayan EKG kayıtları almak tipik EKG bulgusunu yakalama olasılığını artırır. Nadir olarak ST değişiklikleri inferior veya lateral derivasyonlarda (aVF, II, III, V4-6) izlenebilir. Bu EKG bulgularının yanı sıra p dalga süresi, PR ve QT mesafesinde uzama, sağ ventrikül çıkış yolunda ileti gecikmesi gibi bulgular da izlenebilir. Her ne kadar BrS’de yapısal kalp anomali olmadığı yaygın olarak kabul edilse de, elektrofizyolojik değişikliklerin yanı sıra, atriyumlar ve sağ ventrikül çıkış yolunda belli belirsiz yapısal değişikliklerin de bulunduğu da gösterilmiştir.

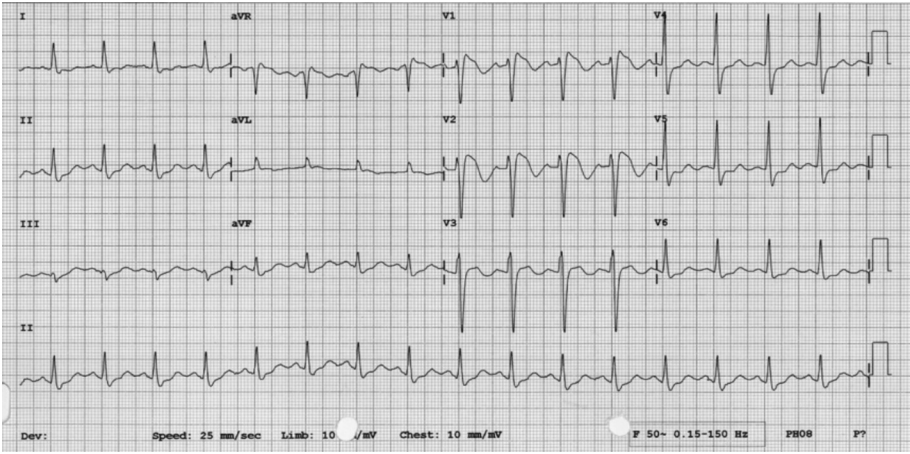


Tip 1: Kubbe paterni

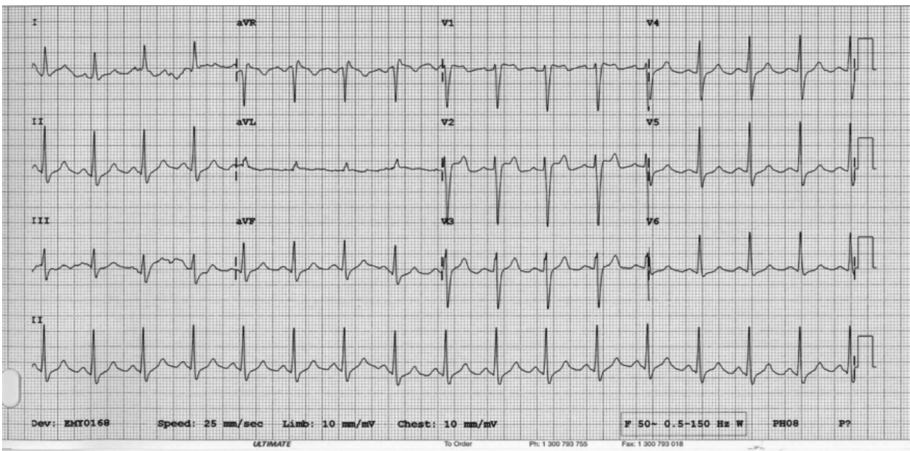


Tip 2: Eyer paterni

A. EKG bulgularının şematik çizimi.



B. Brugada sendromlu hastaya ait örnek EKG (tip1).



C. Brugada sendromlu hastaya ait örnek EKG (tip 2).

Şekil 3. Brugada sendromunda EKG bulguları.

Tanı genellikle resüsite edilmiş kardiyak *arrest* sonrası veya nedeni bilinmeyen senkop nedeniyle araştırılan hastalarda çekilen EKG ile konur. Asemptomatik hastalarda ise rutin EKG incelemesinde veya aile taraması sırasında belirlenebilir.

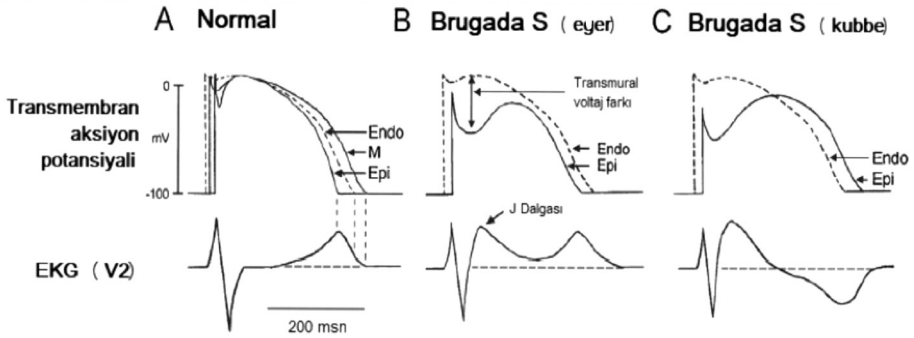
Brugada sendromuna özgü üç farklı EKG bulgusu olsa da sadece tip 1 EKG tanısaldır. 2013'te yayınlanan Brugada sendromunun tanı ve tedavisinde Görüş Birliği Raporu'nda yapısal kalp hastalığı, iskemi veya elektrolit dengesizliği olmayan bir hastada, tip 1 EKG kendiliğinden olarak veya damar içi Sınıf I antiaritmik ilaç ile provokasyon yapıldıktan sonra sağ perikordiyal derivasyonlardan en az birinde ortaya çıkıyorsa tanısız kabul edilmiştir. Belgelenmiş VF veya polimorfik VT, elektrofizyolojik çalışma sırasında uzamış (*sustained*) ventriküler aritmilerin başlatılması, senkop, gece kabus görme, ailede 45 yaşından önce ani kardiyak ölüm öyküsü, aile bireylerinde tip 1 EKG bulgusu olması gibi klinik özelliklerin eşlik etmesi tanının özgünlüğünü artırır, ancak tanı için şart değildir.

Brugada sendromunda EKG bulguları değişken ve tip1 EKG dışındakiler tanı için yetersiz olduğundan, tipik EKG'yi ortaya çıkarmak için farmakolojik provokasyon gerekebilir. Tip 1 EKG bulgusu olmayan bir hastada tanıdan şüphelenildiğinde damar içi sodyum kanal blokerleri (ör. ajmalin, flekainid, pilsikainid, prokainamid) bu amaçla kullanılır. Bundan başka, V1-V3 arası prekordiyal derivasyonların bir üst interkostal aralıktan (2-3. interkostal aralık) kaydedilmesi tipik EKG bulgularını belirginleştirebilir. Sağ prekordiyal derivasyonların üst interkostal aralığa yerleştirildiği 12 derivasyonlu Holter kaydı da özellikle gece uykuda ortaya çıkan tip 1 Brugada paternini açığa çıkarmada faydalıdır. EKG bulguları bazen yemek sonrası ortaya çıkabilir.

Patofizyoloji

Normal aksiyon potansiyalinin gelişimi sırasında, birinci fazda sodyumun içe akımı ve potasyumun geçici dışa akımı sonucu hücre içindeki voltaj değişimi sivri çıkış (*spike*) ve kubbe morfolojisinin oluşmasına neden olur. Kanalopatide zayıf sodyum akımı ve karşılıksız kalan potasyum dışa akımı aksiyon potansiyalindeki çentiğin barizleşmesine, EKG'de J noktasının belirginleşip ST segment elevasyonuna neden olur (**Şekil 4**). Değişiklikler sağ ventrikül epi-

kardiyumunda izlenirken endokardiyumda görülmez. Bu durum transmural voltaj farkına ve sağ ventrikülün homojen olmayan repolarizasyonuna neden olur. Bunun sonucunda aksiyon potansiyelinin ikinci fazında ventriküler erken atımların oluşmasına ve VT ile VF'ye dönüşmesine zemin hazırlar. Ciddi ventriküler aritmileri tetikleyen erken atımlar sol dal bloğu morfolojisinde ve sağ ventrikül çıkış yolundan kaynaklıdır. *Implante* edilebilen kardiyak defibrilatörü (ICD) olan hastalarda aritmi fırtınalarını engellemek için bu tetiklenen atımlara ablasyon uygulanmak tedavide kullanılan bir yöntemdir.



Şekil 4. Kardiyak aksiyon potansiyelinin normal kalpte ve brugada sendromunda oluşumu.

Endo: endokard, M: miyokard, Epi: epikard.

Erkeklerde sağ ventrikül epikardiyumunda potasyumun geçici dışı akımı kadınlardan daha güçlüdür. Ayrıca androjen ve östrojenlerin hücre membranında sodyum, kalsiyumun ve potasyum akımlarını düzenleyen farklı etkileri vardır. Bu durumun, klinik bulguların erkeklerde ergenlik sonrası daha fazla görülmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Farmakolojik Provokasyon

Sodyum kanal blokerlerinden ajmalin, flekainid, pilsikainid, prokainamid gibi ilaçlar provokasyon testi için kullanılmaktadır (**Tablo 1**). Bu ajanlardan ajmalinin etki süresi kısa, tip 1 Brugada paternini ortaya çıkarmada hassasiyeti diğerlerinden yüksek olduğu için tercih edilen ilaçtır. Bahsedilen ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır, ancak Sağlık Bakanlığı tarafından yurt dışından ithal ilaç olarak getirilmektedir.

Ajmalin testi

- Test yoğun bakım koşullarında resüsitasyon ve kardiyoversiyon için gerekli ekipman hazır bulundurularak yapılmalıdır.
- Hastaya test için koldan damar yolu açılır.
- Sürekli EKG ve kan basıncı monitorizasyonu yapılır.
- Ajmalin 1 mg/kg dozunda 10 dakikalık infüzyon şeklinde verilir.
- İnfüzyon sırasında sürekli EKG kaydı (10-25 mm/saat) tercih edilir. Sürekli kayıt yapılamıyorsa sık aralıklarla kayıt alınmalıdır.
- Tip 1 EKG oluşana veya 10 dakikada verilecek maksimum ilaç dozuna (ajmalin: 100mg) ulaşılan kadar (hangisi önce olursa) test devam eder.
- Ventriküler aritmiler gelişirse veya QRS süresi bazal değer %130'unun üzerine çıkarsa test erken sonlandırılmalıdır.
- Test sonrası geç EKG değişiklikleri bildirildiğinden, işlem sonrası üç saat veya EKG bulguları düzeline kadar hastanın monitorizasyonuna devam edilir.

Tablo 1. Brugada sendromunda provokasyon testi için kullanılan sodyum kanal blokerleri.

İlaç Adı	Ticari Adı	Doz	Süre	Maksimum Doz	Yarılanma Ömrü
Ajmalin	Gilurytmal	1 mg/kg	10 dakika	100mg	5 dakika
Flekainid	Flecainide/ Tombacor	2 mg/kg	10 dakika	150mg	20 saat
Pilsikainid		1 mg/kg	10 dakika		
Prokainamid	Pronestyl Procan-SR Procanbid	10 mg/kg	20-30 dakika		2-3 saat

Provokasyon testi sırasında dikkat edilmesi gerekenler

Test uygulananların %2'sinde ciddi ventriküler aritmiler (VT/VF) gelişebilir. Bu nedenle damar yolu ile sodyum kanal blokerleri her zaman çok dikkatli ve

yavaş verilmelidir. Test sadece temel EKG'si tanısal olmayan hastalara yapılır, tip1 EKG'si olanlara yapılmaz. Temel EKG'de PR uzaması varsa ($>130\text{msn}$) atrioventriküler blok gelişebileceğinden test kontrendikedir. Test sırasında ventriküler aritmiler gelişirse izoproterenol (*isoprenaline*) infüzyonu yapılır.

Moleküler Genetik

Hastaların %18-30'unda sodyum kanalının alfa alt ünitesini kodlayan SCN5A (*Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5*) geninde mutasyon görülür. Mutasyon sodyum kanalında fonksiyon kaybına neden olur. Bu geni ilgilendiren 100'den fazla mutasyon belirlenmiştir. Genetik geçişin otozomal dominant olduğu kabul edilse de poligenik kalıtım özelliklerini düşündüren gözlemler de vardır. SCN5A dışında BrS'ye neden olan başka genler de tanımlanmıştır. Bunlar kardiyak sodyum, potasyum, kalsiyum kanallarının alt ünitelerini kodlayan genler ile bu genleri düzenleyen birçok başka genden oluşmaktadır.

Bunlardan bazıları:

- SCN10A (*Sodium voltage-gated channel alpha subunit 10*)
- SCN3B (*Sodium voltage-gated channel beta subunit 3*)
- SCN1B (*Sodium voltage-gated channel beta subunit 1*)
- CACNA1C (*Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C*)
- CACNB2 (*Calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2*)
- KCNE3 (*Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1*)
- HCN4 (*Hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4*)
- GPD1-L (*Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like*)

Birçok genetik mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen hastaların yaklaşık 2/3'ü klinik olarak tanı alır. Belirlenen genlere ait mutasyon gösterilemez. Negatif genetik test tanıyı dışlamaz. Mutasyonlar ailesel olabileceği gibi sporadik de olabilir.

Genetik analiz, ailesinde BrS mutasyonu belirlenmiş kişiler de taşıyıcılığın araştırılması amacıyla faydalı olabilir. Ancak uzun QT sendromunun aksine, risk analizinde faydalı değildir. Aile öyküsü olmaksızın izole tip 2 veya 3 EKG değişiklikleri olan kişilere tavsiye edilmez.

Tedavi

Brugada sendromu bütün ani ölümlerin %4'ünden, yapısal kalp hastalığı olmayanlarda görülen ani ölümlerin ise %20'sinden sorumludur. BrS'de tedavi, ani ölüm riski olan hastalarda ICD implantasyonu, düşük riskli asemptomatik hastalarda ise klinik izlem şeklindedir. ICD implantasyonu dışında ani kardiyak ölümleri önleyen etkin bir tedavi yöntemi yoktur. İzoproterenol ve kinidinin BrS'de elektriksel fırtınaların tedavisinde faydalı olduğu bilinse de şimdiye kadar hiçbir farmakolojik ajanın ani ölüm riskini azalttığı kanıtlanamamıştır.

Sodyum kanal inhibitörü olan kinidin BrS EKG paternini normale döndürebilir. Tedavide tek başına yeri yoktur ancak ICD'nin kontrendike olduğu durumlarda tedavi amaçlı kullanılabilir (sınıf IIb endikasyon). Aritmik fırtına nedeniyle tekrarlayan ICD şokuna maruz kalan hastalarda şokları azaltmak için verilir (doz: 1200-1500 mg/gün). Kinidinin ciddi proaritmik özellikleri olması nedeniyle yakın izlem gerektirir. İzoproterenol/izoprenalinin damar içi infüzyonu (doz: 1 mikrogram/dk) hücrede kalsiyumun içe akımını artırarak aksiyon potansiyali normale yaklaştırır. Bu özelliği ile aritmik fırtınaların acil tedavisinde kullanılır.

Brugada sendromunda en yüksek riskli hastalar kardiyak arrest olmuş ve resüsite edilmiş olanlardır. Brugada P ve arkadaşları, 724 BrS'li hastanın uzun dönem takibinde yıllık kardiyak olay (VT / VF gelişimi) sıklığının daha önce kardiyak arrest nedeniyle resüsite edilmiş olanlarda %18, bayılma atakları olanlarda %8.8, asemptomatik olanlarda ise %0,5 olduğunu belirlemiştir. Benzer şekilde Probst V ve arkadaşları, Avrupa'da çok merkezli bir çalışmada yıllık kardiyak olay sıklığını kardiyak *arrest* geçirenlerde %7,7, bayılma atakları olanlarda %1,9, asemptomatik olanlarda ise %0,5 olarak bildirir. Spontan tip1 EKG'li asemptomatik hastalarda riskin orta dereceli olduğu, ilaç ile provoke olanlarda ise daha düşük olduğu düşünülmektedir. Asemptomatik hastaların bir kısmı takipte ventriküler aritmilere bağlı semptomlar geliştirse

de birçoğu hayat boyu asemptomatik kalabilir. Bu durumda ICD implantasyonu yapılacak yüksek riskli hastaların doğru olarak belirlenmesi büyük önem taşır.

Ani kardiyak arrestten döndürülmüş veya ventriküler aritmileri belgelenmiş bayılma atakları olan BrS'li (tip 1 EKG'li) hastalarda ICD implantasyonu kuvvetle önerilir (sınıf I endikasyon). Ventriküler aritmileri belgelenememiş, bayılma atakları olan hastalarda ise faydalıdır (sınıf IIA endikasyon). BrS'li (tip 1 EKG'li) asemptomatik hastada elektrofizyolojik çalışma sırasında ventriküler fibrilasyonun uyarılması durumunda ise ICD implantasyonu faydalı olabilir (sınıf IIB endikasyon).

Asemptomatik BrS'li hastalara risk belirlemek için elektrofizyolojik çalışma [*electrophysiology studies* (EPS)] ve programlı elektriksel stimülasyon yapılması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Brugada P ve arkadaşları, EPS'de VF uyarılmasının risk belirlemede anlamlı olduğunu savunsa da diğer çalışmalarda EPS'nin ani ölüm riskini öngöremediği savunulmuştur. Bu çalışmaların sonucu olarak EPS'nin negatif öngörüsünün yüksek (%98-99), pozitif öngörüsünün ise tartışmalı olduğu söylenebilir.

Gehi AK ve arkadaşları, 1545 hastayı içeren bir meta analizde BrS'de kardiyak olay riskini geçirilmiş kardiyak arrest veya bayılmanın 5,5 kat, *spontan* tip 1 EKG'nin 4,6 kat, erkek cinsiyetin 4,47 kat artırdığını belirlemiştir. Ailede ani ölüm öyküsü olmasının, SCN5A genotipin veya EPS'de VF başlatılmasının ise kardiyak olayları öngöremediğini göstermiştir. Bu çalışmadan farklı olarak Kamakura S ve arkadaşları, Japonya'da yaptıkları çalışmada ailede ani ölüm öyküsünü risk faktörü olarak belirlemiştir. Japon kılavuzları sınıf (klas) I ICD endikasyonları konusunda 2013'te yayınlanan "Görüş Birliği Raporu" ile hemfikir olmakla birlikte, klinik özelliklerden bayılmanın, EPS sonuçlarının ve ailede ani ölüm öyküsünün de bu hasta grubunda ICD tedavisine karar verirken kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Buna göre tip 1 EKG bulgusu olan hastada bu üç kriterden en az ikisi mevcutsa ICD implantasyonu sınıf IIA endikasyon, sadece biri mevcutsa sınıf IIB endikasyon oluşturur. Kılavuzlarda yer alan farklı tedavi kriterleri BrS insidansının bu bölgede daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Primer ICD profilaksisi (kardiyak arrest veya ventriküler aritmi geçirmemiş BrS'li hastada ICD implantasyonu) olası kardiyak olayları önlemede etkili

olmakla birlikte en büyük dezavantajı, hastalarda uygun olmayan şok oranının ve ICD ile ilgili komplikasyonların nispeten yüksek olmasıdır. ICD implantasyonu yapılacak hastalarda bu yan etkilerin oluşturabileceği psikolojik sonuçlar da dikkate alınmalıdır.

Brugada sendromu olan hastaların günlük hayatta dikkat etmeleri gereken bazı durumlar aşağıda sıralanmıştır. Bu durumlar BrS'li hastalarda tip 1 EKG paternini belirginleştirip ventriküler aritmilere neden olabileceğinden uzak durulması önemlidir:

- Ateş kontrolü hızla ve agresif yapılmalıdır.
- Sıcak banyodan kaçınılmalıdır.
- Yüksek karbonhidratlı besinler ve alkolden uzak durulmalıdır.
- Elektrolit dengesizliklerinden (özellikle hipokalemiden) kaçınılmalıdır.
- BrS'de aritmiye neden olduğu bilinen ilaçlardan uzak durulmalıdır (ilaç listesi Tablo II'de verilmiştir, ayrıca <https://www.brugadadrugs.org> adresinden bu listeye ulaşılabilir).

Tablo II. *Brugada sendromunda uzak durulması gereken ilaçlar.*

KESİNLİKLE UZAK DURULMASI GEREKEN İLAÇLAR

Antiaritmik ilaçlar	Ajmalin Allapinin Etasizin Flekainid Pilsikainid Prokainamid Propafenon
Psikotropik ilaçlar	Amitriptilin Klomipramin Desipramin Lityum Loksapin Nortriptlin Okskarbazepin Trifluoperazin

Anestetik / analjezik ilaçlar	Bupivakain Prokain Propofol
Diğer ajanlar	Asetilkolin Alkol (toksikasyonu), Kannabis (esrar) Kokain Ergonovin
UZAK DURULMASI TERCİH EDİLEN İLAÇLAR	
Antiaritmik ilaçlar	Amiodaron Sibenzolin Disopiramid Lidokain* Propranolol Verapamil Vernakalant
Psikotropik ilaçlar	Bupropion Karbamazepin Klotiapin Siyamemazin Dosulepin Doksepin Fluoksetin Fluvoksamin Imipramin Lamotrigin Maprotilin Paroksetin Perfenazin Fenitoin Tioridazin
Anestetik / analjezik ilaçlar*	Ketamin Tramadol
Diğer ajanlar	Demenhidrinat Difenhidramin Edrofonium Indapamid Metoklopramid Terfenadin/Feksofenadin

Lokal anestezi amacıyla **lidokain kullanımı (ör. diş hekimleri tarafından), uygulanan doz düşükse ve adrenalin (epinefrin) ile birlikte uygulanıyorsa sadece lokal etkiye neden olduğundan güvenilir kabul edilmektedir.*

Ayırıcı tanı

Brugada sendromuna özgü EKG değişikliklerine benzer bulgular;

- Selim erken repolarizasyon sendromu
- Atlet kalbi
- Pektus ekskavatum
- Sağ dal bloğu
- Elektrolit dengesizliği
- Hipotermi
- Akut perikardit
- Miyokard iskemisi/enfarkt
- Miyokardit
- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
- Duchenne müsküler distrofi
- Pulmoner emboli'de de bulunabilir.

Ayırıcı tanı için provokasyon testi yapmak gerekebilir.

Ayrıca kardiyoversiyon sonrası BrS EKG bulguları izlenip birkaç saat devam edebilir. Bu bulguların BrS tanısında yeri olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastalara da tanı amacıyla provokasyon testi gerekebilir.

Klinik bulguların benzer olması nedeniyle ise uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik VT ve prekordiyal travmadan ayırt edilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. Circulation 2005; 111: 659-670
2. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. Curr Probl Cardiol 2005; 30: 9-54.
3. Antzelevitch C. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. Circ J 2012; 76: 1054-4065.

4. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing. *Circulation* 2005; 112: 279-292.
5. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a metaanalysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 557-583.
6. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 66-79.
7. Issa ZF, Miller JM, Zipes D. Ventricular arrhythmias in inherited channelopathies. In: Issa ZF, Miller JM, Zipes D (eds). *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology* (2nd ed). Philadelphia: Elsevier, Saunders, 2012: 645-684.
8. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 495-503.
9. Okamura H, Kamakura T, Morita H, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J* 2015; 79: 310-317.
10. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; 115: 2042-2048.
11. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013; 10: 1932-1963.
12. Sheikh AS, Ranjan K. Brugada syndrome: a review of the literature. *Clin Med (Lond)* 2014; 14: 482-489.
13. Shimizu A. Indication of ICD in Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 2013; 29: 110-116.
14. Vohra J, Rajagopalan S. Update on the diagnosis and management of Brugada syndrome. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 1141-1148.
15. Veerakul G, Nademanee K. Brugada syndrome: two decades of progress. *Circ J* 2012; 76: 2713-2722.
16. Wada T, Morita H. Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 2013; 29: 100-109.

KISA QT SENDROMU

Dr. Mehmet GÜMÜŞTAŞ*, Tefik KARAGÖZ**

Giriş

Kısa QT sendromu (*Short QT syndrome; SQTS*) çok nadir görüldüğü düşünülen, potansiyel olarak çok ölümcül bir genetik aritmojenik hastalıktır; yapısal olarak normal kalpte, QT aralığının belirgin kısalmasıyla gelişen aritmiler ve ani kardiyak ölümle ilişkilidir. 2000 yılında yeni bir klinik özgün durum olarak tariflenmiştir, ardından altta yatan genetik ve moleküler esaslardaki hızlı gelişmelerle yeni bir kanalopati olduğu doğrulanmıştır; buna rağmen dünya çapında 200'den az sayıda SQTS hastası bildirildiğinden klinik bilgi kısıtlı kalmıştır ve hastalığın doğal seyrinde belirsizlikler mevcuttur.

Tarihçe

İlk kez 1986 yılında kırmızı kangurularda belirgin kısa QT aralıkları ve yüksek oranlarda ani kardiyak ölüm olduğu bildirildi. 1993 yılında insanlarda benzer bağıntı tanımlansa da, ilk kez kısa QT aralığına bağlı ani kardiyak ölümün dokümantasyonu 2000 yılında Gussak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Patofizyoloji, Genetik Temel

Kısa QT aralığı repolarizasyon fazındaki hassas akım dengesindeki bozukluklar nedeniyle azalan aksiyon potansiyeli süresinden kaynaklanır; etkilenen bireyler atriyal ve ventriküler aritmi riski taşır. SQTS klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Bugüne kadar SQTS, kardiyak iyon kanallarını ve bir karnitin taşıyıcısı kodlayan yedi farklı gende (üç fonksiyon kazancı ve dört fonksiyon kaybı) mutasyonları içerir ve SQTS keşfedilen sıraya dayana-

* Uzman Doktor, Ağrı Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, Ağrı

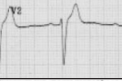
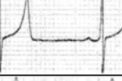
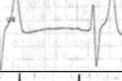
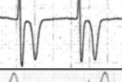
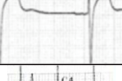
** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

rak SQT1 ile SQT7 olarak hastalığın yedi tipi belirlenmiştir (**Tablo I**). SQTS patogenezinde tanımlanan gen mutasyonları klinik tanı oluşturulan ailelerin sadece %60'nı kapsar, geri kalanında genetik köken henüz gösterilememiştir. Genetik testlerin mutasyonları tanımlamada başarı oranı düşüktür. SQTS patogenezinde yer alan genlerin bir çoğu Uzun QT sendromu (*Long QT syndrome*; LQTS) ve Brugada sendromu (BrS) ile sorumlu olanlarla aynıdır. Ancak SQTS'deki mutasyonların net etkisi, LQTS'nin tersine, hücre dışına polari-ze edici iyon akımında artıştır. KCNH2 (*Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2*) kardiyak aksiyon potansiyeli faz 3'ten sorumlu olan dışa-doğru gecikmiş düzeltici potasyum akımının (*potassium ions-IK*) hızlı potasyum kanalları (*rapid delayed rectifier current-IKr*) bileşenini kodlayan gendir ve tanımlanan ilk genetik değişikliktir; fonksiyon kazancı mutasyon sonucu hücre dışına potasyum çıkışı artar ve faz 3 kısalmır, en sık görülen tip olan SQT1'e neden olur. KCNH2, KCNQ1 (*Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily Q Member 1*) ve KCNJ2 (*Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 2*) genleri sırasıyla; IKr (SQT1), IKs (*slowly*) (SQT2), IK1.(SQT3) kanallarını kodlar, mutasyonları sonucu dışa doğru repolarize edici akımların artışına neden olurlar. L-tipi kalsiyum kanal genlerinde CACNB2b (*Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Beta 2*) (SQT4), CACNA1C (*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C*) (SQT5) ve CACNA2D1 (*calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha 2 delta 1*) (SQT6) fonksiyon kaybı mutasyon sonucu hücre içine giren depolarizan kalsiyum azalır ve faz 2 kısalmır; bu varyantların bir kısmı BrS ile fenotipik olarak çakışır, EKG'de kısa QT aralığına ek olarak kendiliğinden ya da damar yolu ile ajmalin verilmesinden sonra görülen ST segment yükselmesiyle BrS paterni taşır. Başlangıçta tanımlanan potasyum ve kalsiyum kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonrası yakın zamanda uzun zincirli yağ asidi metabolizması bozukluklarının da kalpte IKr akımını etkileyerek SQTS nedeni olabileceği bildirilmiştir. Nadir görülen, otozomal resesif geçişli primer sistemik karnitin eksikliği kalbin yapısal ve elektriksel fonksiyonunun etkilenmesine neden olur ve SQT7 ile ilişkilendirilmektedir.

Kalbin her üç tabakasındaki hücrelerinde iyon kanal konsantrasyonları değişkenlik gösterir ve çeşitli sendromlardan farklı şekilde etkilenebilir; LQTS'de orta-miyokardiyal M hücreleri ve BrS'de sağ ventrikül epikardiyumu belirgin olarak etkilenmektedir ve bu özellik sendromlar arasında etkilenen tabakalar

açısından da farklılık olduğuna işaret eder. SQTS'de ise özellikle epikardiyal veya endokardiyal hücrelerde QT aralığı daha belirgin olarak kısalır ve sonuçta transmural dağılımadaki artışla heterojen kısalan repolarizasyon EKG'de karakteristik T dalga değişikliklerine neden olmaktadır. Transmural dağılıma (*dispersiyon*) artışı semptomatik olan hastalarda daha da belirgindir ve tanısallık ölçütlerde yer alır. SQT1 hastaları en kısa QTc değerlerine sahiptir; prekordiyal derivasyonlarda T dalgaları sıklıkla uzun, dar ve simetrik ve T dalga doruk-sonlanma oranı artmıştır. SQT2'de ve sıklıkla genotiplendirilemeyen grupta, T dalgaları uzun ve simetrik, ancak SQT1 kadar keskin değildir. SQT3'te T dalgası keskin ancak asimmetrik görünür; normal yükselen bileşeni hızlı bir iniş eğrisi izler. SQT4, SQT5 ve SQT6'da genellikle simetrik, değişken T dalga yükseklikleri vardır. SQTS'de aritmileri başlatan tetikleyici mekanizma net değildir. LQTS ve BrS'de olduğu gibi repolarizasyonun transmural dağılımı *aritmogenezde* önemli rol oynar. Aksiyon potansiyelinde yeniden giriş noktalarının izlenmesi çoğu kez heterojen repolarizasyonla ilişkilendirilmiştir.

Tablo 1. Kısa QT Sendromu (SQTS), genetik bulgular.

SQTS	EKG	Gen	QTc (msn)	Kardiyak iyon kanalı (fonksiyonel etki)
SQT1		<i>KCNH2</i>	286 ± 6	I K r (↑)
SQT2		<i>KCNQ1</i>	302	I K s (↑)
SQT3		<i>KCNJ2</i>	315 - 330	I K ₁ (↑)
SQT4		<i>CACNB2b</i>	331 - 370	ICa (↓)
SQT5		<i>CACNA1C</i>	346 - 360	ICa (↓)
SQT6		<i>CACNA2D1</i>	330	ICa (↓)
SQT7		<i>SLC22A5</i>	282 - 340	↓ karnitin - ↑ I K r

Not: 4 ve 12 nolu kaynaktan esinlenilerek oluşturuldu.

SQTS genellikle otozomal dominant kalıtılır, bu nedenle her iki cinsten de eşit sıklıkta yaygın olması beklenir. Ancak erkeklerde yaklaşık 3 kat daha sık olarak izlenir. Bu durum cinsiyete özgü olduğunu düşündürür. Ayrıca androjenlerle ilişkisi bildirilmiştir; yüksek testosteron plazma seviyeleri QT'nin kısalmasında neden olabilir. Ancak kardiyak olay riski her iki cins için benzerdir. LQTS'de gözlemlendiği gibi, SQTS'de genotipe bağlı olarak fenotipik farklar olabileceği ileri sürülmektedir. LQTS'nin tersine, ancak BrS'ye benzer şekilde, SQTS hastaları dinlenme durumunda artmış aritmik risk gösterebilirler. SQT1'de kardiyak olaylar dinlenme sırasında, günlük hareketlerde ve yüksek sesli gürültü, egzersiz gibi sempatik deşarjla da ortaya çıkabilir. Ancak SQTS'de aritmi atakları için herhangi bir spesifik tetikleyici yoktur; kardiyak olayların ne zaman ve nasıl ortaya çıktığı konusundaki bilgiler kesinlikten uzaktır; adrenerejik etkileşime karşın fiziksel aktivite için risk değerlendirmesi de belirsizliğini korumaktadır. LQTS'nin aksine, SQTS'de QT aralığındaki kısalma derecesi ile aritmik olay riski arasında şu ana kadar hiçbir bağlantı saptanmamıştır. Kardiyak olay riskini değerlendirmek için genotip kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır. Kardiyak *arrest* için tek öngördürücü özellik daha önce kardiyak *arrest* geçirilmesidir. Kardiyak *arrest* tekrarlama riskinin % 60 gibi yüksek bir oranda olduğu gösterilmiştir.

Yaygınlık ve Prognoz

Genel popülasyonda QT aralığı için 360 msn'lik bir üst sınır kullanıldığında kısa QT aralığı yaygınlığının % 2 veya daha az olduğu görülmektedir. Birinci veya ikinci derece akrabalarında kardiyak olay öyküsü olmayan, belirtisiz sağlıklı genç bireylerde QT aralıkları ≤ 320 msn olduğunda bile belirgin risk yoktur. Asemptomatik kişilerde aritmi riski açısından hiçbir klinik belirteç belirlenmemiştir. Ancak SQTS açısından değerlendirme gerekir.

SQTS'nin değişken *penetrans* ve *ekspresivite* özellikleri nedeniyle kesin yaygınlık oranı bilinmemektedir. LQTS'den çok daha az sıklıkta olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar çocuk ve adolesanlarda % 0,05 yaygınlık oranına işaret etmektedir. SQTS çok ağır bir hastalıktır; semptomatik hastaların tüm yaş gruplarında tekrarlayan kardiyak olay, ani kardiyak ölüm riski ve ölüm oranı oldukça yüksektir. Beşinci dekata kadar kardiyak *arrest* geçirme olasılığı yaklaşık % 40'dır. Zamanında tanı ve uygun tedavi önemlidir, çünkü SQTS hastalarında prognozu iyileştirir.

Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım

Klinik bulgular çarpıntı, baş dönmesinden senkop ve ani ölüme kadar oldukça değişkendir. Belirtiler aynı ailenin bireylerinde bile değişkendir. Bir çok hasta asemptomatiktir. Belirtilerin başlangıcı fetal dönemden 80’li yaşlara kadar değişir; her yaşta ortaya çıkabilirse de, kardiyak olaylar için bebeklerde [ani bebek ölümü sendromu (*sudden infant death syndrome*), SIDS] ve genç erişkinlerde (20-40 yaş arası) olmak üzere iki dönemde doruk noktası izlenmiştir. En sık semptom, ilk bulgu da olabilen kardiyak *arrest* tir, ventriküler aritmiler nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Bunu sırasıyla; çarpıntı, senkop, paroksizmal atriyal fibrilasyon izler. Ayrıca ventriküler fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve polimorfik ventriküler taşikardi görülebilir. Atriyal fibrilasyon muhtemelen kısa atriyal refrakter periyod sürelerine bağlıdır ve SQTs’li hastalarda çok yaygındır; bu nedenle gençlerde, yapısal kalp hastalığı olmaksızın tekrarlayan atriyal fibrilasyon ataklarında SQTs düşünülmelidir. İdiyopatik ventriküler fibrilasyonu olan hastaların da SQTs açısından değerlendirmesi gerekir. Asemptomatik hastalarda tanı birinci veya ikinci derece akrabalarındaki kardiyak olay öyküsüne dayanmaktadır. İndeks vakanın belirlenmesi halinde yenidoğanlarda dahil olmak üzere tüm aile bireylerinde EKG ile tarama ve klinik değerlendirme yapılması gerekir.

Tanı

SQTs tanısı tartışmalıdır. Normal QT aralığının üst sınırı oldukça iyi tanımlanmış olsa da, normal QT aralığının alt sınırı ve bu sınırın altındaki hangi değer aritmojenik olduğu konusunda belirsizlik halen devam etmektedir ve tanısal ölçütleri üzerinde yeterli fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak bildirilen çoğu durumda QT ve QTc aralığı 340 ms’n den daha kısadır. SQT4 ve SQT5’li hastalarda, QTc aralıkları biraz daha uzun (340 ila 360 ms) olabilir. SQTs tanısı, etkilenen vakalar ve sağlıklı görünen kişiler arasında örtüşen QT aralıklarının varlığı nedeniyle daha da karmaşılaşır. Kısa QT aralığına sahip sağlıklı bireyleri inceleyen çalışmalar kısa QT aralığının her zaman artmış aritmi riskini öngörmediğini bildirmektedir, sadece EKG’de kısa QT aralığına güvenmek tanı için yeterli değildir. LQTS’de olduğu gibi, SQTs’de tanısal sınırlamaları aşmak için sadece QT aralığı için değil, EKG özellikleri, kişisel ve ailesel öyküyü içeren tanımlamalar geliştirilmiştir.

SQTS tanısı için 2015 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği [*European Society of Cardiology* (ESC)] kılavuzu şu sonuçlara varmıştır:

EKG’de ≤ 340 msn QTc olması (Sınıf IC) tek başına tanısal olabilir veya QTc ≤ 360 msn iken aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığında tanı düşünülmelidir.

1. Klinik anlamı olan bir mutasyonun saptanması,
2. Aile bireylerinde SQTS öyküsü,
3. Ailede 40 yaşın altında ani ölüm öyküsü ve
4. Hastanın kalp rahatsızlığı yokken VT/VF atağından sağkalım öyküsü (Sınıf IIaC)

Diğer uluslararası kılavuzlar SQTS ile ilişkili karakteristik EKG bulgularını: EKG’de ST segmenti neredeyse hiç yokken, kısa ve uniform QT/QTc aralıkları <340 msn (220 ile 360 msn arasında), T dalgaları pozitif veya negatif, simetrik veya asimetrik, hafif hiperkalemideki T dalgasına benzer şekilde dar tabanlı uzun T dalgaları (çöl çadırı T dalgası), prekordiyal derivasyonlarda en büyük amplitüdlü T dalgasında J noktasından T dalga pikine kadar olan aralığın <120 msn olması ve T dalga doruk-sonlanma aralığında uzama, sıklıkla erken repolarizasyon paterni, QT aralığının zayıf kalp hızı adaptasyonu, yapısal kalp hastalığının yokluğunda belirgin u dalgaları bulunabilmesi ve diğer repolarizasyon anormallikleri olarak tanımlar.

SQTS şüphesinde değerlendirmeyi kolaylaştırmak için EKG özellikleri, klinik bulgular, aile öyküsü ve genetik analizlere dayalı olarak bir skorlama sistemi Gollob ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (**Tablo II**).

SQTS’de QT aralığının kalp atım hızına adaptasyonu azalmıştır; kalp hızı artışlarına yanıt fizyolojik olarak QT aralığı kısalmaz; bu nedenle yüksek kalp hızlarında teşhis edilmesi zorlaşır. Çalışmaların çoğunda SQTS için araştırılan bireylerde EKG’de QT aralığı yerine QTc ana değerlendirme aracı olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak, hangi formül kullanılırsa kullanılsın düzeltilen QTc, gerçek QTc’yi yansıtmaz; yüksek kalp atım hızlarında, QTc hatalı olarak normal değerlere yaklaşır (tanı için yanlış-negatif). Bu durum pediatrik popülasyonlarda tanı için özellikle önemlidir. Doğru sonuçlar için kalp atım hızı 100 (tercihen 80) atım/dakika’dan düşük olduğu 12 derivasyonlu EKG kayıtlarında QTc hesaplanmalıdır.

QT aralığının yetersiz hız adaptasyonu için efor testi değişkenleri, ekokardi-yografik olarak miyokard sistolik fonksiyonlardaki etkilenme bulguları, risk değerlendirmesi için elektrofizyolojik çalışmalar, EKG’de PQ segment depresyonu gibi atriyal repolarizasyonun veya ventriküler repolarizasyonun heterojen kısaltmasının değerlendirilmesi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve moleküler analizlere kadar bir çok yeni ek bulgu tanısal ölçütlerdeki yerini almayı beklemektedir.

Tablo II. Kısa QT sendromu (SQTS) için tanısal kriterler.

KRİTER	PUAN
QTc aralığı (msn) *	
< 370	1
< 350	2
< 330	3
J noktası-T doruk aralığı <120 msn *	1
Klinik bulgular [†]	
Ani kardiyak <i>arrest</i> öyküsü	2
Dokümanate polimorfik VT veya VF	2
Nedeni açıklanamayan senkop	1
Atriyal fibrilasyon	1
Aile öyküsü [†]	
Birinci veya ikinci derece akrabalarda yüksek olasılıklı SQTS	2
Birinci veya ikinci derece akrabalarda otopsi negatif ani kardiyak ölüm	1
Ani bebek ölüm sendromu	1
Genotip	
Genotip pozitif	2
Sorumlu tutulan bir gende önemi belirsiz mutasyon	1
Puan sayısı (skor)	
SQTS olasılığı	
Yüksek	≥ 4 puan
Orta	3 puan
Düşük	≤ 2 puan

* Bu elektrokardiyografi özelliklerini etkilediği bilinen ilaçların veya bozuklukların yokluğunda QTc, Bazett’in formülüyle hesaplanır. J noktası- T dalga doruk aralığı, prekordiyal derivasyonlardaki en büyük amplitüdlü T dalgasından ölçülmelidir. İlave puan almak için elektrokardiyografi bölümünden en az 1 puan alınmalıdır.

[†] Bölümdeki maddelerden her bölüm içinde sadece biri için puan alınabilir.

Elektrofizyolojik çalışma, SQTS hastaları karakteristik olarak genotipten bağımsız olarak aşırı derecede kısa atriyal ve ventriküler efektif refrakter periyotları (ERP) gösterirler. Kardiyak olaylar için prediktif duyarlılığı (sensitivitesi) düşüktür, ancak risk değerlendirmesi için tanısal ek bulgular sağlayabilir (*Klas III*).

Ayırıcı Tanı

SQTS tanısından önce, potansiyel olarak QT aralığını kısaltan olası nedenler değerlendirilmelidir.

Normal varyant, normalden daha kısa bir QT aralığı tek başına tanısal görünmemektedir, aslında ≤ 360 msn QT aralıkları sağlıklı bireylerin %2'sinde olabilir ve normal bir varyantı temsil edebilir.

Edinsel kısa QT aralığı, başta hiperkalsemi olmak üzere hiperkalemi, hipertermi, asidoz, ilaç etkisi gibi ikincil nedenlerden kaynaklanabilir (**Tablo III**). Ventriküler fibrilasyon sonrası kısa QT aralıkları bildirilmiştir ve artan hücre içi kalsiyumla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kalp atımında yavaşlama-bağımlı QT aralığının kısalması, güçlü parasempatik uyarı bradikardiye ve eş zamanlı miyokardiyal asetilkoline duyarlı K kanallarının (K_{ACh}) aktivasyonuna neden olabilir, sonuçta kalp hızında azalmaya yanıt olarak beklenen QT aralığı uzama yerine paradoksal olarak QT aralığı kısalır.

Tablo III. EKG'de kısa QT aralığının ikincil nedenleri.

Hiperkalsemi
Hiperkalemi
Hipertermi
Asidoz
Androjen kullanımı
Artmış vagal tonus
katekolamin etkisi
Digital gibi ilaçların etkileri
ATP duyarlı K akımının (I _K ATP) aktivasyonu
Miyokard iskemisi
Asetilkolin duyarlı K akımının aktivasyonu
Kronik yorgunluk sendromu
Ventriküler fibrilasyon sonrası

Tedavi

Kısa QT sendromunun yönetimi için kanıta dayalı öneriler henüz mevcut değildir, çünkü bugüne kadar belirlenen hasta sayısı azdır. SQTS’de birincil korunma için en uygun tedavi yaklaşımı halen tartışmalıdır, çünkü kardiyak olaylar için bağımsız risk faktörleri belirsizliğini korumaktadır. Klinik öykü, aile öyküsü veya genotip kriterlerine sahip olmayan yalnızca kısa QT aralığı < 360 msn olan bireylerde spesifik bir tedavi önerilmemektedir. Ancak QT aralığı < 330 msn olan bireylerde elektrofizyolojik çalışma endikedir.

Amerikan Kalp Ritim Derneği / Avrupa Kalp Ritim Birliği / Asya Pasifik Kalp Ritim Derneği (*American Heart Rhythm Society-HRS / European Heart Rhythm Association-EHRA / Asia Pasific Heart Rhythm Society-APHRS*)’nin kılavuzlarına göre implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (*implantable cardioverter defibrillator*; ICD) takılması, kardiyak *arrestten* dönen veya senkop olsun ya da olmasın uzun süreli (*sustained*) VT/VF atakları geçiren hastalarda tercih edilen ilk ve en etkili terapötik önlemdir (*Klas I*). SQTS’li hastalar ani kardiyak ölüm için çok yüksek bir risk altındadır. Bu nedenle, kesin bir kontrendikasyon olmadıkça veya hasta tarafından reddedilmediği sürece ani kardiyak ölümden birincil ve ikincil korunma için ICD takılması önerilir. Kardiyak *arrest* geçiren kısa QT sendromlulara ICD takılmasında kuşku yoktur. Ancak asemptomatik olanlarda ne yapılması gerektiği konusu net değildir ve yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte ailede ani kardiyak ölüm öyküsü olan asemptomatik bireylere de ICD önerilebilmektedir (*Klas IIb*).

SQTS’de ICD’ler için bir sorun, EKG’deki sendromun ana özelliklerinin birinden kaynaklanır, R dalgasını yakından takip eden büyük amplitüdlü T dalgaları, bazen kısa bir RR aralığı olarak yorumlanabilir ve bu da ICD’den uygun olmayan bir şok yaratmaktadır. T dalgasının R dalgası gibi aşırı duyarlılığı (*oversensing*) nedeniyle uygun olmayan ICD şoklarına yol açtığından kinidin tedavisi, uygun cihaz seçimi ve programlama değişikliklerini içeren önlemler gerekmektedir.

Farmakolojik tedavi esas olarak ICD için yardımcı bir yönetimdir; ilave ICD şoku olasılığını azaltmak için kullanılırsa da ICD takılmasının reddi halinde, ICD için kesin kontrendikasyonu olan hastalarda veya takılmasının sorun yaratacağı çok genç hastalarda birincil tedavi seçeneği olabilir. Çok az sayıda hasta ve aritmik olayların takip verilerinin yetersiz olması nedeniyle SQTS’de

farmakolojik tedavi ile ilgili veriler çok sınırlıdır; verilerin büyük çoğunluğu SQT1 hastalarına aittir. Kinidin tedavisinin SQT1 hastalarında QT aralığı ve refrakter periyotlarını normale döndürdüğü ve kardiyak olay riskini azalttığı bildirilmiştir. Kinidin, SQT1 için etkili terapidir, buna karşın diğer SQTS varyantlarda daha zayıf ve değişken bir etkiye sahip olduğu da bilinmektedir. Ayrıca kinidin tedavisi SQTS tanısı almış ve aile hikayesi olan asemptomatik hastalarda da kullanılabilir (*Klas IIb*). Daha az destekleyici verilere rağmen, sotalol, aile hikayesi olan asemptomatik hastalarda tedavide düşünülebilir (*Klas IIb*). Ancak sotalol tedavisinin en yaygın tip olan SQT1 (KCNH2 mutasyonu) hastalarında etkisiz olabileceği bildirilmiştir. QT aralığını uzatan ilaçların ortak mekanizması IKr (faz 3, hızlı potasyum kanalı) inhibisyonu olduğundan ve KQT1'de KCNH2 mutasyonu sonucu IKr akımının inaktivasyonunu engellediği göz önüne alındığında, bu ilaçlara karşı göreceli direnç anlaşılabilir. Kılavuz önerilerine karşın SQTS'deki yüksek genetik heterojenlik ve düşük hasta sayısı nedeniyle yönetim her birey için ayrıca uyarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *Br Heart J*. 1993 Jul;70(1):43-8. PubMed PMID: 8037997; PubMed Central PMCID: PMC1025227.
2. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P, et al. Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Heart Rhythm*. 2009 Feb;6(2):267-71. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.10.033. Epub 2008 Oct 25. PubMed PMID: 19187923.
3. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle aged Finnish population. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):714-20. Epub 2007 Aug 6. PubMed PMID: 17679619.
4. Antzelevitch C, Cordeiro JM, Link MS, Downey BC. Short QT syndrome 2017. https://uptodate.com/contents/short-qt-syndrome?search=short%20qt&source=search_result&selectedTitle=1~35&usage_type=default&display_rank=1.
5. Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, Peter van Tintelen J. *Clinical cardiogenetics*. 2nd ed. London: Springer, 2016: 201-210.
6. Campbell TJ. Characteristics of cardiac action potentials in marsupials. *J Comp Physiol B*. 1989;158(6):759-62. PubMed PMID: 2715459.

7. Dhutia H, Malhotra A, Parpia S, et al. The prevalence and significance of a short QT interval in 18,825 low-risk individuals including athletes. *Br J Sports Med.* 2016 Jan;50(2):124-9. doi: 10.1136/bjsports-2015-094827. Epub 2015 Sep 23. PubMed PMID: 26400956.
8. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(20):2440-7. Epub 2006 Aug 22. PubMed PMID: 16926178.
9. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 2;58(6):587-95. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.038. PubMed PMID: 21798421.
10. Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R, et al. Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. *Europace.* 2015 Apr;17(4):628-34. doi: 10.1093/europace/euu351. PubMed PMID: 25833882.
11. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 15;57(7):802-12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.048. PubMed PMID: 21310316.
12. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology.* 2000;94(2):99-102. PubMed PMID: 11173780.
13. Hajhosseiny R, Rajani R, Khavandi K, et al. The prevalence of electrocardiographic early repolarization in an adult cohort with chronic kidney disease and its impact upon all-cause mortality and progression to dialysis. *Frontiers in Physiology.* 2013;4:127. doi:10.3389/fphys.2013.00127.
14. Maluli HA, Meshkov AB. A short story of the short QT syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2013 Jan;80(1):41-7. doi: 10.3949/ccjm.80a.12029. Review. PubMed PMID: 23288944.
15. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 8;63(13):1300-1308. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.078. Epub 2013 Nov 28. PubMed PMID: 24291113; PubMed Central PMCID: PMC3988978.
16. Mazzanti A, Underwood K, Nevelev D, Kofman S, Priori SG. The new kids on the block of arrhythmogenic disorders: Short QT syndrome and early repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Oct;28(10):1226-1236. doi: 10.1111/jce.13265. Epub 2017 Jun 27. Review. PubMed PMID: 28569435.
17. Pereira R, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, et al. Short QT syndrome in pediatrics. *Clin Res Cardiol.* 2017 Jun;106(6):393-400. doi: 10.1007/s00392-017-1094-1. Epub 2017 Mar 16. Review. PubMed PMID: 28303324.
18. Priori SG, Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 2015 Nov 1;36(41):2757-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehv445. PubMed PMID: 26745817.

19. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005 Apr 15;96(7):800-7. Epub 2005 Mar 10. PubMed PMID: 15761194.
20. Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):165-74. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.027. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26190315.
21. Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Dec;14(12):1273-7. PubMed PMID: 14678099.
22. Suzuki H, Hoshina S, Ozawa J, et al. Short QT syndrome in a boy diagnosed on screening for heart disease. *Pediatrics International*. 2014;56(5):774-776. doi:10.1111/ped.12308.
23. Tülümen E, Giustetto C, Wolpert CC, et al. PQ Segment Depression in Short QT Syndrome Patients: A Novel Marker for Diagnosing Short QT Syndrome? *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2014;11(6):1024-1030. doi:10.1016/j.hrthm.2014.02.024.
24. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, et al. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 19;61(11):1183-91. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.025. Epub 2013 Jan 30. PubMed PMID: 23375927.
25. Zipes D, Jalife J, Stevenson W. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017: 901-903.

ÇOCUKLARDA ANİ ÖLÜM

Dr. H. Hakan AYKAN*

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), çocuk ve adölesanlarda erişkin yaşlara kıyasla nadir olarak görülen bir durumdur. Günümüzde bu beklenmeyen ve dramatik olayın önceden tahmini ve önlenmesine yönelik çalışmalar yoğun bir şekilde sürmektedir. Ani ölüm vakalarını; ani bebek ölümü, yapısal olarak normal kalpli hastalarda görülen ani ölüm ve bilinen yapısal kalp hastalığı olan çocuklarda görülen ani ölüm olmak üzere 3 ana başlıkta değerlendirmek mümkündür. Çocuk ve adölesanlarda AKÖ'nün; yapılan çalışmalarda tanımlama farklılıklarına bağlı olarak yıllık 100.000 hastada 1,3 ile 8,5 arasında görüldüğü bildirilmektedir.

Ani bebek ölümü sendromu; bir yaştan altındaki bebeklerde görülen nedeni net olarak bilinmemekle birlikte etiyojide kardiyak aritmiler, merkezi sinir sistemi anormallikleri, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, merkezi solunumun kontrolü ve akciğer anormallikleri suçlanmaktadır. Bu bölümde ani bebek ölümü sendromu dışında kalan çocuk ve adölesanlarda görülen kardiyak kökenli ani ölüm vakaları tartışılmıştır.

ETİYOLOJİ

İleri yaşlardaki erişkinlerde ani ölümün başlıca nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır. AKÖ bir yaştan üzerindeki çocuk ve adölesanlarda nadir olarak görülmekle birlikte etiyojide çok sayıda faktör yer alabilmektedir. Erişkinlerde AKÖ'nün son sorumlusu genellikle ventriküler fibrilasyon iken bu oran çocuklarda görülen AKÖ'lerde %10-20 arasındadır. AKÖ görülen vakaların yaklaşık yarısında uyarıcı bulguların olmaması ve bazen AKÖ'nün ilk bulgu olabilmesi nedeniyle bu hastalarda yapılan postmortem çalışmalar kritik öneme sahiptir. Postmortem çalışmalar sayesinde astım, epilepsi veya

* Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

pulmoner emboli gibi kalp dışı nedenlerin yanı sıra hipertrofik kardiyomiopati (HKM), aritmojenik sağ ventrikül displazisi [*Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia* (ARVD)], konjenital koroner arter anomalileri gibi yapısal kardiyovasküler hastalıklar ve miyokardit varlığı gösterilebilmektedir.

Öte yandan daha önceden sağlıklı olduğu bilinen ve ani ölüm gelişen hastaların yaklaşık üçte birinde ise postmortem çalışmaya rağmen herhangi bir neden gösterilemeyebilmektedir. Bu grup otopsi-negatif ani ölüm (ONAÖ) olarak sınıflandırılmaktadır.

Özellikle çocuklarda olmak üzere ONAÖ'nün gerçek prevelansı net olarak bilinmemektedir. Potansiyel AKÖ nedeni olabilen konjenital uzun QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT) ve Brugada sendromu (BrS) gibi kalıtsal kanalopatilerde herhangi bir otopsi bulgusu olmayabilmektedir. Dolayısıyla ONAÖ durumlarında etiolojide fatal aritmiler akılda tutulmalıdır.

Çocuk ve adolesanlarda görülen başlıca AKÖ nedenleri **Tablo I**'de verilmiştir.

Tablo I. Çocuk ve adolesanlarda görülen başlıca ani kardiyak ölüm nedenleri, *LQTS*: uzun *QT* sendromu (*Long QT syndrome*), *SQTS*: kısa *QT* sendromu (*Short QT syndrome*), *KPVT*: katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, *BrS*: Brugada sendromu.

Konjenital Kalp Hastalıkları (düzeltilmiş veya düzeltilmemiş) • Aort darlığı • Fallot tetralojisi • Büyük arterlerin transpozisyonu (<i>postoperatif arteriyel switch</i>) • Mitral valv prolapsusu • Hipoplastik sol kalp sendromu <i>Eisenmenger</i> sendromu • Koroner arter çıkış ve seyir anomalileri	Miyokardiyal Hastalıklar • Miyokardit • Hipertrofik kardiyomiopati • Dilate kardiyomiopati • Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
İleti Sistemi Anormallikleri/ Kanalopatiler • Kanalopatiler (<i>LQTS</i>, <i>SQTS</i>, <i>KPVT</i>, <i>BrS</i>) • Pre-eksitasyon sendromları • Proaritmik ilaç kullanımı “<i>Commotio cordis</i>” • İdiyopatik ventriküler fibrilasyon • Kalp tümörü	Diğer • Pulmoner hipertansiyon • Pulmoner emboli • Kawasaki hastalığı • Marfan sendromu • Elektrolit dengesizliği • Anoreksia nervoza • Kokain kullanımı

Konjenital kalp hastalıkları

İki yaş altında AKÖ vakalarının en önemli nedeni konjenital kalp defektleridir. *Valvüler aort darlığı* çocuklarda AKÖ nedeni olabilen en sık konjenital kusurdur. Geçmişte bu hastaların yaklaşık %5'inin öldüğü rapor edilse de günümüzde bu oran oldukça azalmıştır. AKÖ ile sonuçlanabilen diğer konjenital kalp hastalıklarının başında Fallot tetralojisi, hipoplastik sol kalp sendromu ve büyük arterlerin transpozisyonu sayılabilir.

Çocuk ve adolesanlarda koroner arter anomalileri de sık görülen AKÖ nedenlerindendir. En sık suçlanan anormallik sol koroner arterin sağ sinüs valsavadan çıkarak aorta ve pulmoner arter arasında seyrettiği durumdur. Bu anomalide egzersiz ile artan aorta ve pulmoner arter basınçları koroner arter basısı yaparak iskemiye neden olmaktadır. Daha sık görülen sağ koroner arterin sol sinüs valsavadan köken aldığı anomali nadiren AKÖ ile sonuçlanabilmektedir.

Konjenital kalp hastalığı (KKH) olan çocuklar cerrahi öncesi ve sonrası dönem içinde atriyal ve ventriküler aritmi atakları için de risk altındadırlar. Genel anlamda atriyal girişimler sonrasında sinüs nod disfonksiyonu ve atriyal aritmiler gözlenirken ventriküler cerrahi sonrasında ventriküler aritmiler izlenir. Ritim bozukluğu görülme sıklığı operasyon sonrası geçen zamanla, cerrahi skar dokusu ve hastalığın kompleksliği ile orantılı olarak artma eğilimindedir. Bazı konjenital kalp hastalıklarında operasyon sonrası geç dönemde görülen ani ölüm sıklıkları **Tablo II**'de özetlenmiştir. KKH'lı çocuklarda görülen AKÖ vakaları sıklıkla sistemik ventriküler disfonksiyon, kalp yetmezliği, hemodinamik bozukluk ve aritmi varlığı ile ilişkilendirilse de AKÖ görülen vakaların %15'inin sayılan risk faktörlerini taşımadığı ve asemptomatik olduğu da bildirilmiştir.

Tablo II. Bazı konjenital kalp hastalıklarında cerrahi sonrası ani ölüm sıklıkları.

Operasyon	Ani ölüm sıklığı, %
Pulmoner valvotomi	0,1
Aortik kapak cerrahisi	5
Ventriküler septal defekt onarımı	4
Fallot tetralojisi onarımı	1,5-6
Mustard veya Senning operasyonu	3-15
Trunkus arteriozus onarımı	18

Ebstein anomalisi, AKÖ açısından özel öneme sahiptir. Bu hastaların %10 kadarında *Wolff Parkinson White* sendromu ile ilişkili olarak sağ yerleşimli aksesuar yolak bulunmaktadır. Bu hastalarda görülen perioperatif ve postoperatif atriyal ve ventriküler aritmiler AKÖ açısından risk yaratmaktadır. Ancak günümüzde Ebstein anomalili çocuklara cerrahi öncesi uygulanan kateter ablasyon girişimleri bu riski azaltmıştır.

Konjenital kalp hastalığı bulunan çocukların izleminde risk değerlendirmesine yönelik çalışmalar yapılarak hastaların antiaritmik ilaç veya vücuda yerleştirilebilir defibrilatör [*Implantable Cardioverter defibrillator* (ICD)] gereksinimleri belirlenmelidir. Bu amaçla *ambulator* ritim monitorizasyonu (Holter EKG), sinyal ortalamalı EKG, efor testi ve gerekli durumlarda *invaziv* elektrofizyolojik testler kullanılmalıdır. Senkop, presenkop veya kardiyak arrest tablosu ile başvuran KKH'lı çocuklar en kısa zamanda KKH'lı çocukların takibinde deneyimli bir elektrofizyoloğa yönlendirilmelidir.

Mitral valv prolapsusu (MVP) olan hastalarda görülen ani ölüm mekanizması net olarak gösterilememiştir. Yapılan Holter EKG çalışmalarında MVP hastalarında atriyal veya ventriküler aritmilerde artış olmadığı görülmüştür. Ancak MVP eşlik etsin veya etmesin mitral yetmezlik bulunan hastalarda artmış kompleks atriyal veya ventriküler aritmi sıklığı rapor edilmektedir. İnsidansı düşük olmakla beraber özellikle miksomatöz yapıdaki MVP'lerde ventriküler aritmilere bağlı AKÖ vakaları tanımlanmıştır. Ciddi mitral yetmezlik, *redundant* ve sarsak mitral korda ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların AKÖ açısından yüksek riskli grupta olduğu ve bu riskin yılda %2'ye kadar çıkabileceği bildirilmiştir.

İleti sistemi anormallikleri ve kanalopatiler

Primer ileti sistemi bozuklukları AKÖ nedeni olabilmektedir. Bu bozuklukların başında *Wolff-Parkinson-White* (WPW) sendromu ve başta LQTS olmak üzere kardiyak kanalopatiler gelmektedir.

Wolff-Parkinson-White sendromu, erken kardiyogenezis sırasında atriyoventriküler fibröz bariyerin, normal ileti sistemi dışındaki bölgelerde embriyonik kalıntılar sayesinde bozularak aksesuar bir yolak gelişmesi ile ortaya çıkan *preeksitasyon* tablosudur. Nadiren otozomal dominant kalıtım gösterebilirler.

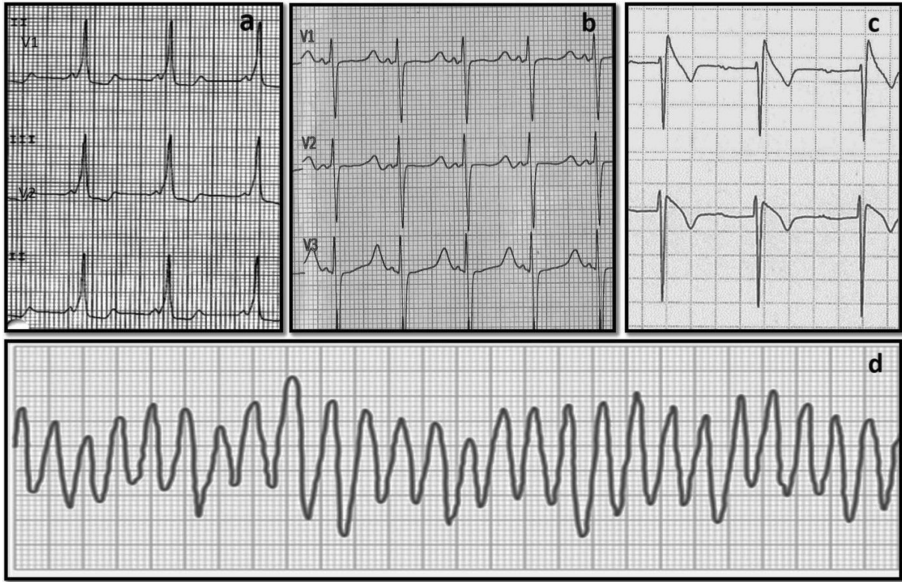
Tipik EKG paterni (Şekil 1a) prevelansının (kısa PR mesafesi, delta dalgası ve geniş QRS) çocuklarda %0,13 oranında görüldüğü rapor edilmiştir. Ancak geniş çaplı çalışmalarda preeksitasyonlu hastaların büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğu, %2'den az bir kısmında aritminin dökümanate edilerek WPW sendromu grubunda sınıflandırıldığı görülmüştür. WPW sendromunda atrioventriküler *reentran* taşikardi ve nadiren atriyal fibrilasyon görülebilir. Atriyal fibrilasyon aksesuar yol aracılığıyla ventriküllere yüksek hızlı olarak iletilerek ventriküler fibrilasyon ve AKÖ'ye neden olabilmektedir. WPW hastalarında AKÖ oranı %2,2 olarak bildirilmiştir. Digoksin ve verapamil kullanımı bu hastalarda aksesuar yol iletimini arttıracaklarından dolayı kontrendikedir. Günümüzde asemptomatik hastalarda invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle risk belirlemesi yapılabilmekte ve uygun vakalarda kateter ablasyon yöntemi ile kür sağlanması mümkün olmaktadır.

Kardiyak Kanalopati ifadesi ilk kez 1995 yılında konjenital LQTS'ye neden olan iyon kanallarını kodlayan gendeki mutasyonun saptanması ile kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde kardiyak kanalopatiler; LQTS'nin otozomal dominant (Romano-Ward) ve otozomal resesif (Jervell ve Lange-Nielsen) formlarının yanı sıra Andersen-Tawil sendromu, Timothy sendromu, ilaç ilişkili *Torsades de pointes* (TdP), kısa QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (KPVT), Brugada sendromu (BrS), idiyopatik ventriküler fibrilasyon, erken repolarizasyon sendromu, Lev-Lenegre hastalığı ve ailesel atriyal fibrilasyon gibi çok geniş bir yelpazeye sahiptir.

Uzun QT sendromu, kardiyak sodyum ve potasyum kanallarının yapısal ve fonksiyonel bozukluğu sonucu ventriküler repolarizasyon anormalliğine neden olan bir kanalopati tipidir. Tipik olarak EKG de uzamış QT intervali (Şekil 1b) ile karakterize sendromun en az 13 tipi ve 100 den fazla mutasyonu bildirilmiştir. En sık görülen tip LQTS-1, LQTS-2 ve LQTS-3 tüm hastaların %95'ini oluşturur. Malign ventriküler aritmiler, polimorfik ventriküler taşikardi ve TdP'ye yol açabilen bu sendrom çocuklarda AKÖ'nün en iyi tanımlanmış nedenlerindendir. Ancak genotip pozitif LQTS hastalarının %40-50'sinde istirahat EKG'sinde QT intervalinin normal olabilmesi nedeniyle tanıda güçlük yaşanabilmektedir. Tanıda uzamış QT intervalinin gösterilebilmesi amacıyla yapılan egzersiz testi ve epinefrin provakasyon testi, genotipi aydınlatmak için yapılan mutasyon analiz çalışmaları faydalı olsa da semptomatik hastalarda

LQTS tanısını ekarte edememektedir. Uzun QT sendromu tanısında *Schwartz* skorlama sistemi; EKG parametreleri, hastanın kişisel ve aile öyküsünün yanı sıra mutasyon analiz çalışmasını da puanlayarak klinik tanı ihtimalini sınıflandıran oldukça kullanışlı bir sistemdir.

Kazanılmış uzun QT intervali; elektrolit dengesizliği, merkezi sinir sistemi hasarı ve açlık (*anoreksiya* ve *bulimia*) durumlarının yanı sıra kullanılmakta olan ilaçlara bağlı görülebilmektedir. Bu durumların da malign ventriküler aritmiler için risk taşıdığı bilinmeli ve AKÖ riskinin azaltılabilmesi için altta yatan neden düzeltilmeye çalışılmalıdır.



Şekil 1. EKG örnekleri, a: *Wolff Parkinson White sendromu*, b: *Uzun QT sendromu*, c: *Brugada sendromu*, d: “*Torsades de pointes*”.

Genel olarak LQTS hastalarının yıllık mortalitesi %1 civarında iken, yüksek riskli grupta bu oranın %5-8 civarına çıktığı bilinmektedir. Düzeltilmiş QT intervali ≥ 500 ms ve TdP ilişkili senkop öyküsü olan, bir yaşından önce semptomatik olan, prepubertal erkek ve postpubertal kız çocuklar AKÖ açısından yüksek riskli grupta kabul edilmişlerdir. LQTS tanısı alan hastaların QT intervalini uzattığı bilinen ilaçlardan uzak durması (www.qtdrugs.org), bu hastalara hipokalemi riski yaratan ishal ve kusma gibi durumlarda uygun

replasmanın yapılması hayati öneme sahiptir. LQTS'li hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin yanı sıra tip 3 hastalarda tartışmalı olmakla birlikte standart yaklaşım β -bloker (Nadolol veya Propranolol) tedavidir. Geçirilmiş kardiyak arrest öyküsü olan, yaşam tarzı değişikliği ve β -bloker tedaviye rağmen semptomatik olan veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda ICD uygulaması endikedir. Tedaviye rağmen tekrarlayan ventriküler fibrilasyon atakları olan ve ICD şoklarına maruz kalan hastalarda tek taraflı sol kardiyak sempatik denervasyon düşünülmelidir.

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, egzersiz veya stres ile ilişkili senkop ve/veya ani ölümün görüldüğü, kalbin yapısal olarak normal ve EKG'de normal QT intervali ile karakterize tablodur. Endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı düzenleyen kardiyak ryanodin reseptörünü kodlayan ryanodin reseptörü 2 (*RYR2*) genindeki mutasyon sonucu gelişen KPVT tip 1, sporadik veya otozomal dominant kalıtım gösterir ve tüm vakaların %60'ını oluşturur. Kalsekestrin'i kodlayan kalsekestrin 2 (*Calsequestrin 2*; *CASQ2*) geni mutasyonu sonucunda ise çok daha nadir görülen ve otozomal resesif kalıtım gösteren KPVT tip 2 gelişir. Egzersiz veya izoproterenol infüzyonu ile özellikle iki yönlü polimorfik ventriküler taşikardi olmak üzere ventriküler aritmilerin görülmesi tanı koydurucudur. KPVT hastalarının yaklaşık üçte birinin ailesinde erken yaşta ani ölüm öyküsü bulunmaktadır. Beta-bloker ajanlar tedavide ilk seçenektir. Ancak KPVT'nin LQTS'ye kıyasla agresif seyri nedeniyle tedavide kalsiyum kanal blokerleri, flekainid ile kombinasyon ve/veya sol kardiyak sempatik denervasyon mutlaka düşünülmelidir. ICD implantasyonu bu hastalarda da endikasyonlar arasında yer alsa da LQTS de olduğu gibi tek başına bir tedavi yöntemi olarak değil, medikal tedavi ile birlikte uygulanmalıdır.

Brugada sendromu (BrS), tipik olarak EKG'de komplet veya inkomplet sağ dal bloğu ile birlikte veya olmadan, çadır tarzında ST elevasyonu (Tip 1 EKG paterni - Şekil 1c) ile karakterize artmış AKÖ riski ile ilişkili tablodur. Genel popülasyonda spontan Brugada EKG paterni prevalansı %0,05 ile %0,6 arasında değişmektedir. Tip 1 EKG paterni olarak tanımlanan çadır tarzı ST elevasyonu ve tip 2 EKG paterni olarak tanımlanan eyer tarzı ST elevasyonu görülen hastalarda AKÖ sıklığı farklılık göstermektedir. Genel olarak tip 2 EKG paterni toplumda daha sık gözlenmekle birlikte, BrS için daha az spesifik. Semptomatik BrS hastalarının büyük çoğunluğunda tip 1 EKG paterni

mevcuttur. Tip 1 EKG paterni istirahat halinde görülebileceği gibi ajmalin, flekainid veya prokainamid gibi sınıf I sodyum kanal blokerleri ile yapılan provokasyon testleri ile ortaya çıkabilir. Tanı için büyük öneme sahip olan provokasyon testlerinin prognostik değeri yoktur. BrS’de klinik seyir, semptomların ve tip 1 EKG paterni varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Atlatılmış ani kardiyak arrest ile tanı almış hastalarda, 4,5 yıllık izlemleri süresinde dökümanente ventriküler fibrilasyon veya ani ölüm görülme sıklığının %66 olduğu, senkop ile tanı almış hastalarda bu oranın %19 olduğu rapor edilmiştir. Dolayısıyla BrS tanısı almış semptomatik hastaların tümünde ICD implantasyonu endikedir. Özellikle tekrarlayan ICD şoklarına maruz kalan hastalarda kinidin tedavisi faydalı olabilmektedir. Ateşin BrS hastaları için aritmik tetikleyici olduğu bilindiği için ateşli hastalık durumunda agresif olarak müdahale edilmelidir.

Miyokardiyal hastalıklar

Kardiyomiyopatiler; pediatrik yaş grubunda kardiyomiyopatilerin her tipi (hipertrofik, dilate veya restriktif) ani ölüm ile ilişkili olabilmektedir. Ani ölüm kardiyomiyopatilerin ilk bulgusu olarak da görülebilmektedir.

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) özellikle atletik adölesanlarda en sık görülen AKÖ nedenidir. HKMP’li çocuklarda yıllık AKÖ riski %2 olarak belirlenmiştir. Ailede ani ölüm öyküsü, ventriküler aritmi varlığı ve erken yaşta semptomatik olan hastalar AKÖ açısından riskli grupta sayılırlar. Bu hastalarda AKÖ, sol ventrikül çıkım yolundaki dinamik darlığın egzersiz ile birlikte artışı veya kardiyak iskemi ve buna ikincil ventriküler aritmiler ile ilişkilidir.

Dilate kardiyomiyopati (DKMP) tanılı çocuk hastalarda hem atriyal hemde ventriküler aritmiler sıklıkla izlenir. Özellikle anormal ventrikül fonksiyonu ile birlikte olan çocuk hastaların %10’unda AKÖ gözlenmektedir. AKÖ riski beraberinde birinci veya ikinci derece kalp bloğu olanlarda daha fazladır. DKMP’li hastaların yoğun bakım izlemlerinde ventriküler ektopilere agresif olarak müdahale edilmelidir. Hipoglisemi ve hipoksi kontrol edilmeli, magnezyum ve diğer plazma elektrolitlerinin normalizasyonu sağlanmalıdır.

Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD), normal sağ ventrikül miyokardının fibröz ve yağlı dejenerasyonu ile karakterize spesifik bir kardiyomiyopati tipidir. Sağ ventriküldeki fibrotik değişiklikler erken dönemlerde bölgesel duvar hare-

ket bozukluklarına yol açarken ilerleyen dönemlerde serbest duvar tutulumu ve global sağ ventrikül dilatasyonu ile seyreder. Göreceli olarak septum korunacak şekilde sol ventrikül tutulumu da görülebilmektedir. Bu kardiyomiyopati tipi egzersiz ile ilişkili ventriküler aritmiler ve ani ölüm ile ilişkilidir. Otozomal dominant veya resesif kalıtım paterni gösterebilmektedir. Tanıda; elektrokardiyogram, ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kardiyak elektrofizyolojik çalışma, endomiyokardiyal biyopsi, genetik çalışma ve aile öyküsü yardımcıdır. ARVD'nin küratif bir tedavisi yoktur, hastalarda malign ventriküler aritmiler ve kalp yetmezliğine yönelik tedavi verilir. Egzersiz kısıtlaması ve medikal tedaviye cevapsız yüksek riskli hastalarda ICD endikasyonu vardır. Medikal tedaviye dirençli ve çok sayıda ICD şokuna maruz kalan hastalarda aritmi sıklığının azaltılması veya transplantasyona köprü oluşturmak amacıyla transkateter ablasyon girişimleri uygulanabilmektedir.

Sol ventriküler "noncompaction" kardiyomiyopati, sınıflandırılmayan kardiyomiyopati grubunda yer alan sol ventrikülde belirgin artmış trabekülasyon, derin intertrabeküler girintiler ve incelmış miyokard ile karakterize tablodur. Bu hastalarda tromboembolik olaylar ve kalp yetmezliğinin yanı sıra atriyal ve ventriküler aritmiler izlenebilmektedir. "Noncompaction" kardiyomiyopatisi tanısı almış 242 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ani ölüm sıklığı %2 olarak rapor edilmiştir.

Miyokardit, bilinen kalp hastalığı olmayan hastaların postmortem inceleme serilerinde sıklıkla karşılaşılan ani ölüm nedenidir. Sıklıkla etiyolojide viral etkenler rol alır. Kardiyak tutulum ileti sistemini tutarak kalp bloğuna, miyokard tutulumu ile ventriküler aritmilere yol açabilir. AKÖ'ün nedeni genellikle ventriküler taşikardi veya fibrilasyondur. Kırk yaş altı ani beklenmeyen ölüm görülen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada miyokardit sıklığı %22 olarak rapor edilmiştir. Hastalarda AKÖ öncesi semptom olmayabileceği gibi bazı hastalarda kalp yetmezliği bulguları veya kalp hızında artış gözlenebilir.

Diğer nedenler

"Commotio Cordis", künt göğüs travmaları sonrası görülebilen fatal bir durumdur. Evde, oyun veya spor müsabakası sırasında göğüs duvarına alınan masum darbeler bazen fatal seyir gösterebilmektedir. Bu hastalarda ölüm kontüzyon, hematoma veya koroner arter hasarı bulgusu olmadan gelişen vent-

riküler fibrilasyon nedeniyle olmaktadır. Prognoz oldukça kötüdür. Çocuk hastaların %85-90'ı resüsitasyona cevap vermemektedir. Erken elektriksel defibrilasyon faydalı olsa da vakaların ancak %25'inde işe yaradığı da rapor edilmektedir.

UYARICI SEMPTOM VE BULGULAR

Ani kardiyak ölüm sıklıkla ilk bulgu olmakla birlikte retrospektif çalışmalar AKÖ veya *arrest* gözlenen hastaların büyük çoğunluğunda bazı uyarıcı semptom veya bulguların gözleendiği ancak bunların genellikle aile üyeleri ve sağlık personeli tarafından göz ardı edildiğini göstermiştir. AKÖ veya *arrest* gözlenen hastaların değerlendirildiği çalışmalarda baş dönmesi, göğüs ağrısı, senkop, çarpıntı, dispne gibi semptomların en az %40 olmak üzere %70'e varan oranlarda gözleendiği, ailede erken yaşta beklenmedik ölüm öyküsünün %25 ile %61 arasında değişen oranlarda bulunduğu rapor edilmektedir. Öte yandan bu vakaların %8-33'ünün ise egzersiz ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Ani kardiyak ölüm vakalarının çoğunda neden kardiyovasküler kollapsa neden olan fatal ventriküler taşiaritmilerdir. Bu aritmilerden bazıları, özellikle uzun QT sendromu için tipik olan "torsades de pointes" tipi aritmiler (**Şekil 1d**) kısa süreli ve kendiliğinden sonlanabilen epileptik nöbet benzeri senkop veya presenkop tablosuna yol açabilmektedir. Bu durum hastaların nörolojik bulguları nedeniyle direk nörologlara yönlendirilmesiyle doğru tanı ve tedavi sürecinde gecikmelere yol açabilmektedir. Göğüs ağrısı; kardiyomiyopatiler, konjenital koroner arter anormallikleri ve aortik hastalıklarda (Marfan sendromu) görülebilenken, primer ritim bozukluklarında beklenen bir semptom değildir. Kardiyomiyopati hastalarında görülebilen egzersiz ilişkili bronkospazm da hastaların yanlış bölümlere yönlendirilmesine neden olabilen atipik kardiyak semptomlardandır. Kardiyomiyopati ilişkili "wheezing" azalmış sol ventrikül kompliyansı, mitral yetmezlik, pulmoner venöz hipertansiyon ve pulmoner ödem tablosu ile açıklanabilmektedir. Dolayısıyla bronkospazm tedavisine yanıt alınamadığı ve normal solunum fonksiyon testi varlığında vakit kaybetmeden kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. Uzun QT sendromlarının bazı tiplerine konjenital sağgırlık eşlik edebileceği için, başka anomali veya sendrom ile açıklanamayan konjenital sağgırlık vakalarında uzun QT sendromu akılda tutulmalıdır.

KORUNMA

Ani kardiyak ölümün azaltılmasına yönelik stratejileri primer ve sekonder korunma olarak iki grupta incelemek mümkündür.

Primer korunma

Risk altındaki bireylerin taranması, tespiti ve bu hastaların olası AKÖ risklerine yönelik tedavi girişimlerinin planlanması olarak tanımlanabilir. Risk altındaki hastaların taranması ile ilgili yapılan bir çok çalışma genellikle tarama yönteminin maliyet fayda ilişkisi üzerine kurulmaktadır. Çocukluk yaş grubunda kimin, ne zaman ve hangi yöntemle taranması gerektiği konusunda net bir fikirbirliği sağlanamamıştır. Japon okul çocuklarında 1973 yılından beri zorunlu olarak yapılan EKG taramasının oldukça hassas bir yöntem olduğu rapor edilmektedir. Ancak Amerikan Kalp Birliği [*American Heart Association* (AHA)] ve Amerikan Pediatri Akademisinin [*American Academy of Pediatrics* (AAP)] yapmış olduğu gözlemsel ve simulasyon modellenmiş çalışmaları sonucunda, çocuk ve adolesanlarda ilk tarama yöntemi olarak detaylı aile öyküsü ve fizik muayenenin tek başına en etkili yöntem olduğu görüşüne varılmış, EKG taramasının ilk tarama yöntemi olarak kullanımı önerilmemiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi raporunda sağlık personellerinin aşağıda listelenen hususlara dikkat edilmesi gerekliliğini vurgulamıştır;

- 1- AKÖ için uyarıcı semptom ve bulguların belirlenmesi; efor ile ilişkili göğüs ağrısı ve nefes darlığı, ani gelişen özellikle efor veya ani işitsel uyarı (kapı veya telefon zili, alarm gibi) ile ilişkili bayılma, nöbet varlığı,
- 2- Ailede 50 yaşından önce ani ve beklenmedik ölüm öyküsünün detaylandırılarak sorgulanması,
- 3- Spor katılımı öncesi değerlendirmenin standardize edilmiş formlar doğrultusunda yapılması,
- 4- Akrabalarda AKÖ nedeni olabilecek hastalık tanısı almış bireylerin sorgulanması.

Ani ölüm açısından riskli grupta değerlendirilen veya şüphe edilen hastaların EKG, ekokardiyografi, egzersiz testi ve genetik testler gibi ileri değerlendir-

melerin yapılması için deneyimli pediatrik kardiyoloji merkezlerine yönlendirilmesi gereklidir.

Primer korunma adı altında, tanı sonrası tedavi aşaması tanıya özel olarak şekillendirilmelidir. Tedavi yöntemleri genel olarak medikal tedavi, cihaz tedavisi (kalp pili, ICD), aktivite kısıtlaması, sakınılması gereken ilaçların belirlenmesi ve ailelerin acil durumlar için eğitilmesi başlıkları altında toplanmaktadır.

Sekonder korunma

Daha çok ani kardiyak *arrest* gelişen hastaların uygun resüsitasyonunun sağlanması ve ölümün engellenmesine yönelik yapılan girişimlerdir. Primer korunma yöntemleri AKÖ ölüm vakalarını azaltsa da, *arrest* gelişen hastalarda resüsitasyonun doğru ve hızlı sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla toplumun acil yardım çağrı servislerine ulaşımı, etkili kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapabilme konusunda eğitilmeleri ve toplumsal alanlarda otomatik eksternal defibrilatör (OED) cihazlarının yaygınlaştırılması en önemli basamağı oluşturmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda özellikle okullarda görülebilen AKÖ vakalarının önlenmesine yönelik KPR ve OED eğitimi programlarının okullarda verilmesi uygun bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. Ackerman MJ. Cardiac channelopathies, syncope, and sudden death. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF(eds). Moss and Adams heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult (8th ed). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
2. Aykan HH, Gulgun M, Ertugrul I, Karagoz T. Electrical storm in an adolescent with arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy treated with cardiac transplantation. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(6):513.
3. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation* 2013; 127(22):2202-2208.
4. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J* 1994; 72(3):246-250.

5. Ciancamerla F, Paglia I, Catuzzo B, Morello M, Mangiardi L. Sudden death in mitral valve prolapse and severe mitral regurgitation. Is chordal rupture an indication to early surgery? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44(2):283-286.
6. Drezner JA, Fudge J, Harmon KG, Berger S, Campbell RM, Vetter VL. Warning symptoms and family history in children and young adults with sudden cardiac arrest. *J Am Board Fam Med* 2012; 25(4):408-415.
7. Drezner JA, Rao AL, Heistand J, Bloomingdale MK, Harmon KG. Effectiveness of emergency response planning for sudden cardiac arrest in United States high schools with automated external defibrillators. *Circulation* 2009; 120(6):518-525.
8. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68(13):1388-1392.
9. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21):e1-62.
10. Garson A, Jr. Ventricular dysrhythmias after congenital heart surgery: a canine model. *Pediatr Res* 1984; 18(11):1112-1120.
11. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7):2078-2085.
12. Kanter RJ, Carboni MP, Silka MJ. Clinical entities frequently associated with arrhythmias. In: Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, et al. *Critical heart disease in infants and children* (2nd ed). Philadelphia: Mosby, 2006.
13. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, et al. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985; 55(13 Pt 1):1545-1549.
14. Kobza R, Toggweiler S, Dillier R, et al. Prevalence of preexcitation in a young population of male Swiss conscripts. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34(8):949-953.
15. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996; 334(16):1039-1044.
16. Mahle WT, Sable CA, Matherne PG, Gaynor JW, Gewitz MH. Key concepts in the evaluation of screening approaches for heart disease in children and adolescents: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(22):2796-2801.
17. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. *Circulation* 2012; 126(11):1363-1372.

18. Miyazaki A, Sakaguchi H, Ohuchi H, et al. The clinical characteristics of sudden cardiac arrest in asymptomatic patients with congenital heart disease. *Heart Vessels* 2015; 30(1):70-80.
19. Oh JK, Holmes DR, Jr., Hayes DL, Porter CB, Danielson GK. Cardiac arrhythmias in patients with surgical repair of Ebstein's anomaly. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(6):1351-1357.
20. Pediatric sudden cardiac arrest. *Pediatrics* 2012; 129(4):e1094-1102.
21. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121(5):635-643.
22. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88(2):782-784.
23. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92(12):3381-3386.
24. Tasaki H, Hamasaki Y, Ichimaru T. Mass screening for heart disease of school children in Saga city: 7-year follow up study. *Jpn Circ J* 1987; 51(12):1415-1420.
25. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, Vrouchos G, van den Dool A, Wellens HJ. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76(7):492-494.
26. Van Hare GF. Sudden death. In: Kliegman R, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF(eds). *Nelson textbook of pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Saunders, 2016.
27. Wang Q, Shen J, Li Z, et al. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet* 1995; 4(9):1603-1607.
28. Weinstock J, Maron BJ, Song C, Mane PP, Estes NA, 3rd, Link MS. Failure of commercially available chest wall protectors to prevent sudden cardiac death induced by chest wall blows in an experimental model of commotio cordis. *Pediatrics* 2006; 117(4):e656-662.
29. Wolfe RR, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Arrhythmias in patients with valvar aortic stenosis, valvar pulmonary stenosis, and ventricular septal defect. Results of 24-hour ECG monitoring. *Circulation* 1993; 87(2 Suppl):I89-101.
30. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(5):e247-346.

ARİTMİLERDE CİHAZ TEDAVİSİ

Dr. Nilüfer ÇETİNER*, Dr. Alpay ÇELİKER**

KALICI KALP PİLLERİ / DEFİBRİLATÖRLER / KARDİYAK RESENKRONİZASYON TEDAVİSİ

Çocukluk çağında kalıcı kalp pil implantasyonu erişkinlere göre çok büyük farklılıklar gösterir. Hastaların düşük vücut ağırlıkları, yaşla birlikte büyümeleri ve birlikte sık olarak görülen doğumsal kalp hastalıkları bunlardan en önemlileridir. Çocuk hastalar kalıcı kalp pili *implante* edilen hastaların çok küçük bir bölümünü oluşturur. Tüm bu zorluklara rağmen normal hemodinaminin sağlanması ve ani ölümün engellenmesi amacıyla çocuklarda da kalp pil implantasyonu yapılmaktadır. Bunu yaparken çocuğun büyüme-gelişmesine engel olmayan girişimler ana amaçlar olmalıdır.

Son 20-30 yıl içinde çocuklarda ve ergenlerde kalıcı kalp pili endikasyonları önemli değişimler göstermiştir. Çocuklarda kalıcı kalp pili implantasyon endikasyonlarının büyük çoğunluğunu giderek azalmasına karşın kardiyak cerrahiye ikincil disritmiler oluşturmaktadır. Çocuklar için özel olarak üretilmiş cihaz bulunmasa da, mevcut kalp pillerinin birçok özellikleri çocuk hastaların çoğu için uygundur. Elektrod seçimi uzun süre tedavi gereken bu grupta özellikle önemlidir. Çocuklarda kalp pilinin seçimi hastanın yaşı ve vücut yapısı gözönüne alınarak yapılmalıdır.

Endikasyonlar

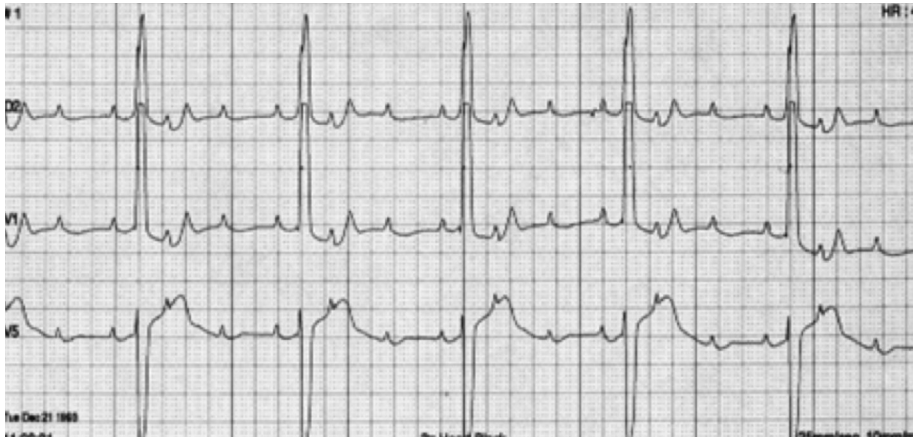
ACC (*American College of Cardiology*), AHA (*American Heart Association*) ve HRS (*Heart Rhythm Society*) tarafından gözden geçirilen endikasyonlar,

* Uzman Doktor, Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

** Profesör Doktor, Koç Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı

yeni bilgiler ve veriler ışığında 2012’de güncelleştirilmiştir (**Tablo I**). *Klas I*’de kalp pilinin faydalı olduğu durumlar, *Klas II*’de tartışmalı endikasyonlar, *Klas III*’te ise kalp pilinin faydalı olmadığı durumlar yer alır. Bu kılavuzda ayrıca kanıt düzeylerine ait bilgiler eklenmiştir. Çocuklarda kalp pili implantasyon endikasyonları genel olarak dört ana grupta ele alınmalı: 1) semptomatik bradikardi, 2) tekrarlayan bradikardi-taşikardi, 3) doğumsal atrioventriküler (AV) blok, 4) cerrahi/edinsel ikinci derece tip II, üçüncü derece AV blok ve hasta sinüs sendromudur.

Doğumsal AV bloklu bir çocukta her zaman kalp pili endikasyonu bulunmaz. Doğumsal AV tam blok bulunan hastalarda bradiaritmiye ikinci gelişen senkop veya kardiyak *arrest* kesin kalıcı kalp pili implantasyon endikasyonu. Kalp hızının belirleyici olduğu endikasyonlarda mevcuttur. Normal bir yenidoğanda kalp hızı <55 atım/dakika, kalp hastalığı varlığında <70 atım/dakika ise kalıcı kalp pili implante edilmelidir. QRS’in geniş olduğu veya His hüzmesi distalinde blok saptanan hastalarda kalıcı kalp pili implantasyon endikasyonu sıklıkla gerekmektedir (**Şekil 1**). Sık, egzersizle ortaya çıkan veya artan ventriküler ektopik atımları olan AV bloklu hastalarda kalıcı kalp pili implante edilebilir. Bradiaritmiye bağlı kalp yetmezliği, egzersiz intoleransı olan çocuklarda kalıcı kalp pili tedavisi gereklidir. Doğumsal AV bloklu hastaların büyük çoğunluğunda adölesan döneminde kalıcı kalp pili implantasyon endikasyonu ortaya çıkar.



Şekil 1. *Süt çocuğunda atrioventriküler tam blok. Atriyal hızın yüksek olduğu, QRS’in geniş olduğu görülmektedir. Hastaya kalıcı kalp pili implante edilmiştir.*

Tablo I. ACC, AHA ve NASPE'ye göre Çocuk ve Adolesanlarda Kalıcı Kalp Pili Endikasyonları**Klas I Endikasyonlar**

1. Semptomatik bradikardi, ventrikül disfonksiyonu ve düşük kardiyak debi ile ilişkili ileri derecede ikinci derece veya üçüncü derece AV blok (C).
2. Yaşla uygunsuz bradikardiyle semptom ilişkisi gösteren hasta sinüs sendromu. Bradikardi tanımı hastanın yaşı ve beklenen kalp hızına göre değişir (B).
3. Kardiyak cerrahiden sonra gelişen 7 günde düzelmesi beklenmeyen veya 7 günden uzun süre devam eden postoperatif ileri ikinci derece veya üçüncü derece AV blok (B).
4. Geniş QRS kaçış ritmi, kompleks ventriküler ektopi veya ventrikül disfonksiyonu ile birlikte bulunan doğumsal üçüncü derece AV blok (B).
5. Ventrikül hızı 55 atım/dk'dan daha az veya doğumsal kalp hastalığı ile birlikte ventrikül hızı 70 atım/dk'dan daha az olan doğumsal üçüncü derece AV bloklu bebek (C).

Klas IIA Endikasyonlar

1. Doğumsal kalp hastalıklı ve sinüs bradikardisi olan hastalarda tekrarlayan *intraatriyal reentran* taşikardi ataklarının önlenmesi amacıyla kalıcı kalp pili implantasyonu akılcı olabilir; hasta sinüs sendromu *intrensek* veya antiaritmik tedaviye ikinci olabilir (C).
2. Bir yaşından büyük doğumsal üçüncü derece AV bloklarda 50 atım/dk'dan az ortalama kalp hızı; temelde siklus uzunluğunun 2 veya 3 katı kadar olan ventrikül hızında ani duraklamalar, veya kronotropik yetmezlikle ilişkili semptomların varlığında kalıcı kalp pili implantasyonu akılcı olabilir (B).
3. Kompleks doğumsal kalp hastalığı ile birlikte dinlenme kalp hızı 40 atım/dk'dan azsa veya 3 saniyeden daha uzun süreli duraklamalara neden olan sinüs bradikardisi varsa kalıcı kalp pili implantasyonu akılcı olabilir (B).
4. Doğumsal kalp hastalıklı hastalarda sinüs bradikardisi veya AV senkronizasyonun kaybına bağlı hemodinamik bozulma varsa kalıcı kalp pili implantasyonu akılcı olabilir (C).
5. Geçici tam kalp bloğu ve residüel fasiküler blok komplikasyonu olan daha önce doğumsal kalp cerrahisi geçiren açıklanamayan senkoplu bir hastada diğer senkop nedenleri ekrate edildikten sonra kalıcı kalp pili implantasyonu akılcı olabilir (B).

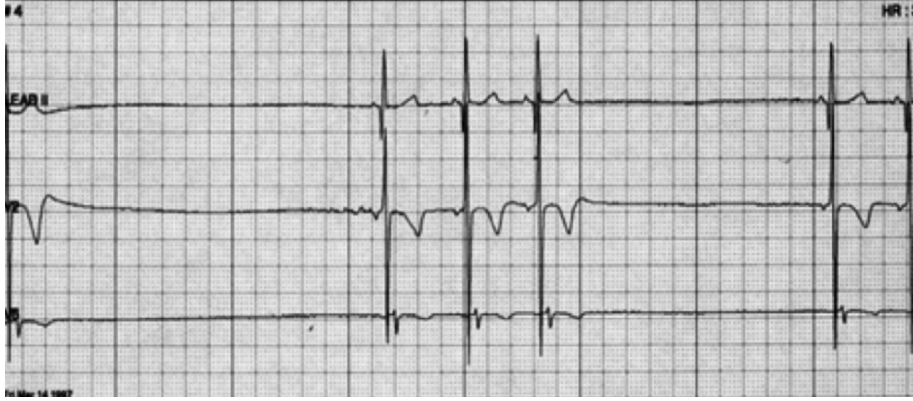
Klas IIb Endikasyonlar

1. Sinüs ritmi ile *rezidüel bifasiküler bloğa* dönen geçici postoperatif üçüncü derece AV blokta kalıcı kalp pili implantasyonu düşünülebilir (C).
2. Kabul edilebilir hızda, dar QRS kompleksi ve normal ventrikül fonksiyonu olan doğumsal üçüncü derece AV bloklu asemptomatik çocuklarda kalıcı kalp pili implantasyonu düşünülebilir (B).
3. Doğumsal kalp hastalığı nedeniyle her iki ventriküler tamir yapılan asemptomatik sinüs bradikardisinde dinlenme kalp hızı 40 atım/dk'dan azsa veya ventriküler hızda 3 saniyeden uzun süreli duraklamalar varsa kalıcı kalp pili implantasyonu düşünülebilir (C).

Klas III Endikasyonlar

1. Tamamen asemptomatik hastada normal AV iletme dönen geçici postopeartif AV blokta kalıcı kalp pili implantasyonu endikasyonu yoktur (B).
2. Daha önce geçici AV blok olmaksızın doğumsal kalp hastalığı nedeniyle cerrahi sonrası birinci derece AV blok olsun yada olmasın asemptomatik *bifasiküler blokta* kalıcı kalp pili implantasyonu endikasyonu yoktur (C).
3. Asemptomatik tip I ikinci derece AV blokta kalıcı kalp pili implantasyonu endikasyonu yoktur (C).
4. En uzun ilişkili risk aralığı 3 saniyeden kısa ve en düşük kalp hızı 40 atım/dk'dan fazla asemptomatik sinüs bradikardisinde kalıcı kalp pili implantasyonu endikasyonu yoktur (C).

Amaç senkop ve ani ölüm gibi semptomlar çıkmadan hastanın kalp hızının kontrol altına alınması olduğundan bazı ipuçlarını değerlendirmek oldukça önemlidir. Yeni gelişen mitral yetmezliği, sol ventrikül dilatasyonu ile birlikte ise endikasyon vardır. Hasta sinüs sendromunda senkop, baş dönmesi atakları varlığında endikasyon mevcuttur (**Şekil 2**). Bu hastalarda gün içinde uzun süreli sinüzal duraklamalar (> 3 saniye) varsa kalıcı kalp pili implantasyonu gereklidir. Bunun yanında antiaritmik tedavi gerektiren atriyal taşiaritmi varlığında kalıcı kalp pili implante edilmelidir. Atriyal hızın kontrol edilmesiyle taşikardi oluşumu engellenebilir.



Şekil 2. Hasta sinüs sendromu. Hastada ani sinüs duraklamasına bağlı senkop yakınması mevcuttu. Kalıcı kalp pili implantasyonundan sonra senkop yakınması kaybolmuştur.

Postoperatif AV bloklarda kalıcı kalp pili endikasyonu bloğun tipine ve hemodinamik duruma göre değerlendirilmelidir. Ameliyat sonrası 7 gün devam eden AV tam bloklarda bu endikasyon kesindir. Bu durum Mobitz Tip II bloklar içinde geçerlidir. Postoperatif 7. günde dar QRS'le karakterize >60 atım/dakika ventrikül hızı bloğun AV düğümde lokalize olduğunu ve toparlanma olasılığını gösterirken; geniş QRS'li yavaş bir hız prognozun kötü olduğunu belirtir. Postoperatif trifasiküler blokta ise elektrofizyolojik çalışma ile AV intervali >75 milisaniye bulunursa geç AV tam blok riski yüksektir.

Postoperatif dönemde hasta sinüs sendromu atriyal cerrahiler sonrası sık olarak gözlenir. Bu hastalarda “junctional” ritim günün % 25’inden daha fazla gözleniyorsa, en düşük kalp hızı <30 atım/dk veya $>3,5$ saniyeden uzun duraklama

varsa kalıcı kalp pili implantasyonu uygulanmalıdır. Bradikardi-taşikardi sendromunda ise digoksin ve fenitoin dışında bir ilaç kullanmak gerekiyorsa endikasyon mevcuttur. Kalıcı kalp pili implantasyonu bradikardiyi engelleyerek taşikardi gelişmesini önleyebilir. Taşikardisi antiaritmiklerle kontrol edilemeyen ve radyofrekans kateter ablasyonun uygun ya da başarılı olmadığı vakalarda antitaşikardik kalıcı kalp pili implantasyonu oldukça yararlı olabilir.

Kalıcı Kalp Pilleri

Kalıcı kalp pillerinin özellikleri oldukça önemlidir. Kalp pilinin büyüklüğü en önemli faktörlerdendir. Bunun yanında pilin programlanma özellikleri çocuklar için oldukça önemlidir. Pilin sağlayabildiği en yüksek hız bazı pillerde oldukça düşüktür. Bunu sağlamak için *sensör* hızının yüksek olması gereklidir.

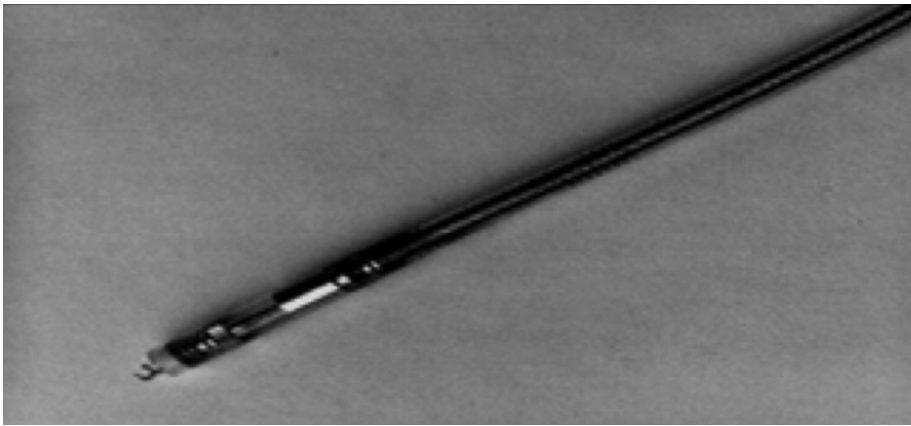
Bataryanın uzun ömürlü olması revizyonların sayısını azaltır. Kalp pillerinin harcadığı enerji miyokard uyarımı için harcadığı enerji ile yakından ilişkilidir. Özellikle uyarım voltajı ve süresi pilin harcadığı enerjiyi belirler. Emniyeti sağlamak için miyokardın uyarılma eşiğinin iki katı enerji verilmelidir. Bu pilin harcadığı enerji miktarını artırır. Otomatik olarak eşiği kontrol ederek, eşik değerinin sadece 0,3 Volt üzerinde enerji veren *autocapture* veya *capture adaptive* kalp pillerinin kullanılması ile enerji tasarrufu sağlanabilir. Bu cihazlar günde bir kez eşik değerinin kaç olduğunu test ederek pilin çıkış enerjisini ayarlar. Epikardiyal ve transvenöz yolla kullanılan bu kalıcı kalp pilleri sadece unipolar uyarımla sağlıklı bir şekilde *evoke* potansiyel saptamaları nedeniyle kas seyirmelerine neden olabilirler. Miyokardın uyarılmasını *evoked* R dalgasını ölçerek belirleyen kalp pilleride vardır, bunlar bipolar uyarımla çalışabilir. Bu cihazların uzun süreli izlem sonuçları henüz bilinmemekle beraber, orta dönem sonuçları umut vericidir.

Hız cevaplı kalp pilleri çeşitli algılayıcılar kullanarak hastanın gereksinim duyduğu kalp hızını belirlemeye çalışırlar. Uygun hızın sağlanmasıyla kardiyak debi arttırılabilir. Vücut aktivitesini belirlemek için akselerometre veya piezoelektrik kristal, ventilasyon, QT intervalı ve venöz oksimetri gibi algılayıcılar kullanılmaktadır. Bu algılayıcıların çoğu erişkinlerde ve subpektoral implantlar için yapılmıştır, bu nedenle küçük çocuklarda ve farklı implant bölgelerinde uygunsuz hız cevabına neden olabilirler. Bu algılayıcıların bazılarının birlikte kullanılması ile birbirlerini kontrol etmesi ve uygun olmayan hız

cevabının önlenmesi sorunları çözebilir. Özellikle ventilasyon algılayıcıları istenilen düzeyde hız cevabı sağlanmasında etkilidir. Atrial algılamanın olanaksız olduğu ventrikülden uyarımda hızın uygun bir şekilde arttırılması için algılayıcılar çok önemlidir. Algılayıcıların uygunsuz olmayan bir şekilde hızı belirlmesi ise problemlere neden olur. Bazı algılayıcılar egzersiz testi yaptıktan sonra ölçümler yapılarak ayarlanabilir. Egzersiz testi ve *Holter* monitorizasyon ile hastaların kalp pillerinin hız cevabı kontrol edilmelidir. Programlayıcılar ile pilin hangi hız aralığında çalıştığı saptanarak algılayıcılar ayarlanmalıdır.

Elektrodlar

Elektrodlar endokardiyal veya epikardiyal uygulamalar için farklılıklar gösterir. Transvenöz uygulama büyük çoğunluğu oluşturduğu için teknolojik olarak daha gelişmiştir. Bir elektrodun bileşenleri ise; elektrod ucu, fiksasyon mekanizması, dış koruma (*insüstasyon*), iletici materyel ve pil bağlantısıdır. Fiksasyon mekanizması pasif veya aktif olabilir. Pasif fiksasyonda elektrod ucundaki çapa şeklindeki yapılar sağ ventrikül trabekülleri içine yerleşir. Aktif fiksasyon miyokarda vidalanmayı sağlar (**Şekil 3**). Aktif fiksasyon sağlayan elektrodlar anatomisi değişmiş kalpte herhangi bir yere rahatlıkla yerleştirilebilir, migrasyon oranı daha azdır. Bu elektrodların çıkartılmasında daha kolaydır. Epikardiyal elektrodlarda fiksasyon “*stab-on*”, vidalı veya dikişli tipte olabilir. Bu elektrodların tümünde eşik yüksekliği önemli bir problemdir. Bu elektrodlarda son yıllarda sağlanan gelişmeler sonucunda daha dayanıklı ve düşük eşik değerlerine ulaşmak mümkün olmuştur.



Şekil 3. “Screw-in” transvenöz elektrod.

Cihaz Seçimi

Bir hasta için kalp pili endikasyonu ve en uygun pil jeneratörü, uyarım modu ve elektrod seçimi çok yönlü olarak ele alınmalıdır. Cihaz seçiminde göz önünde bulundurulması gereken etmenler ise; ritim bozukluğunun türü, hastanın kardiyak anatomisi, hastanın boyutu, cihazın hangi oranda devreye girmesinin beklendiği, gerek duyulan batarya ömrüdür. Kalıcı kalp pili takılmasındaki hedef; mümkün olduğunca normal iletim sisteminin taklit edilmesi ve hastanın hemodinamisinin düzeltilmesidir.

Seçilecek kalp pili jeneratörü mümkün olduğunca endikasyonla uyumlu olmalıdır. Sinüs düğümü fonksiyonları normal olan tam AV bloklu hastalarda atriyal senkronize olabilme kapasitesine sahip (DDD veya VDD) kalp pilleri en uygun seçenektir. Hemodinamik yönden problemlili hastalarda kesinlikle çift odacıklı kalıcı kalp pilleri seçilmelidir, atriyal kasılma bu hastalarda kardiyak debinin sağlanmasında oldukça önemlidir. Atrioventriküler senkronizasyonun sağlanması özellikle residüel lezyonları ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda gereklidir. Bunun yanı sıra özellikle “kalp pili” sendromu saptanan hastalarda endikedir. AV tam blokla birlikte sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda ek olarak sensör bulunması gerekebilir (DDDR). Eğer AV tam bloklu bir hastada daha sonra sinüs düğümü disfonksiyonu gelişebileceği düşünülüyorsa bu durum ortaya çıktığında sensör devreye sokulmak üzere yine DDDR kalp pili takılabilir. Atrioventriküler senkronizasyonu tek elektrodla sağlayan VDD sistemlerde atriyal aktiviteyi algılayan bir çift atriyal sensör vardır. Özellikle sinüs düğümü normal olan konjenital AV bloklu büyük çocuklarda seçilebilir. Atriyumu algılayan dipoller ventriküler uçtan 10 veya 13,5 cm uzakta yerleştirilmiştir. Çocuğun büyüklüğüne göre seçim yapılabilir. VDD sistemlerin en büyük dezavantajı atriyal algılama problemleridir. Başlangıçta algılama uygun olmasına karşın çocuğun büyümesi ile birlikte algılanan P dalgası amplitüdünde azalma sıklıkla görülür. Bu nedenle AV senkronizasyon sağlanamayabilir. Kardiyak operasyonlara ikincil AV bloklarda bu sistemler sağ atriyal dilatasyon ve anatomisinin değişmesi nedeniyle tercih edilmemelidir. Son yıllarda VDD kalıcı kalp pillerinin uygulama oranı oldukça azalmıştır.

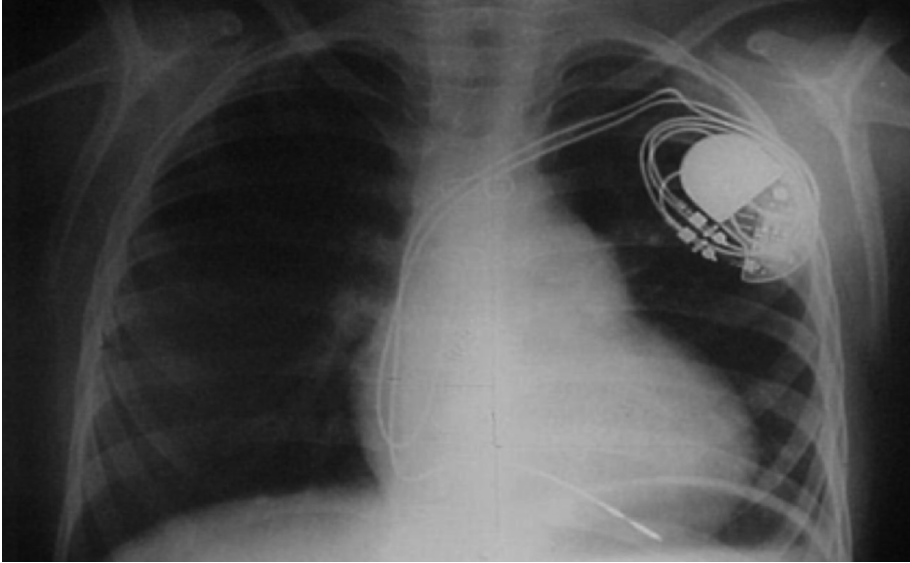
Sinüs düğümü disfonksiyonu bulunan ancak AV nodal iletim normal hastalarda atriyal uyarım (AAI) tercih edilmelidir. Bu hastalarda ek olarak kronotropik

uyumsuzluk sıklıkla bulunduğu için hız cevaplı cihazlar (AAIR) kullanılmalıdır. Atriyal aritmilerin önlenmesi ve kontrolünde atriyal uyarım oldukça önemlidir. Kanıtlanmış intraatriyal *reentran* taşikardisi olan veya ileride gelişebileceği düşünülen hastalarda antitaşikardik özelliği olan cihazlar tercih edilir. Bu hastalarda radyofrekans ablasyon sonuçları anatomik güçlükler, düşük başarı oranı ve yüksek tekrarlama oranı nedeniyle iyi değildir. Bu sistemlerde taşikardiyi algılayarak antitaşikardik uyarım yapabilme özelliği vardır. Özellikle *Mustard*, *Senning* ve *Fontan* operasyonu yapılan ve atriyal taşikardisi bulunan hastalarda endikedir. Antiaritmik tedavinin etkinliğini arttırmada bu cihazlarla oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Taşikardi *overdrive* atriyal uyarımla önlenmeye çalışılır. Bunun yanında “*ramp*”, “*burst*” ve 1000 Hz uyarımla antitaşikardik özellikleri yardımıyla oluşan taşikardiyi sonlandırılabilir. Antitaşikardik piller bradikardi nedeniyle kalıcı kalp pili *implante* edilmesi düşünülen bu tür hastalarda seçilmelidir.

Tek odacıklı ventriküler kalp pilleri, aralıklı postoperatif AV blok gibi sık uyarım gerektirmeyen durumlarda kullanılabilir. Küçük çocuklarda hız adaptasyon özelliği olan tek odacıklı ventriküler kalp pili (VVIR) tercih edilir. Kardiyak debinin arttırılmasında hızın önemi büyüktür. Küçük çocuklarda çift odacıklı sistemlerin implantasyonu daha zordur ve komplikasyonları daha sıktır, ventriküler sistemler sıklıkla yeterlidir.

Çocukluk yaş gurubunda *biventriküler* uyarım ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. Özellikle postoperatif kalp yetmezliği ve dal bloğu (QRS > 150 milisaniye) bulunan hastalarda kullanımına ait yayınlar mevcuttur. Bu uygulamalar sonucunda QRS süresinin kısaldığı ve ejeksiyon fraksiyonunun arttığı gösterilmiştir.

Hangi tip cihazın tercih edileceği günümüzde de tartışmalıdır. AV tam bloklu hastada fizyolojik kalp pili olan DDD sistemleri iki ayrı elektrod gerektirdiği için daha sık komplikasyona neden olabilir, ayrıca bu tip cihazlar daha büyük boyuttadır (**Şekil 4**). Tek odacıklı ventriküler kalp pillerinde ise kardiyak debiye atriyal katılımın olmaması gibi bir dezavantaj söz konusudur. Ancak yapılan kıyaslamalı araştırmalar, bu tip cihazların hız adaptasyon özelliği olan tiplerinin (VVIR) egzersiz gibi yüksek kardiyak debi gerektiren durumlarda DDD cihazlara yakın performans sağladığını göstermiştir.



Şekil 4. Çift odacıklı kalıcı kalp pili. Postoperatif atrioventriküler bloğu olan bir hastada transvenöz kalıcı kalp pili.

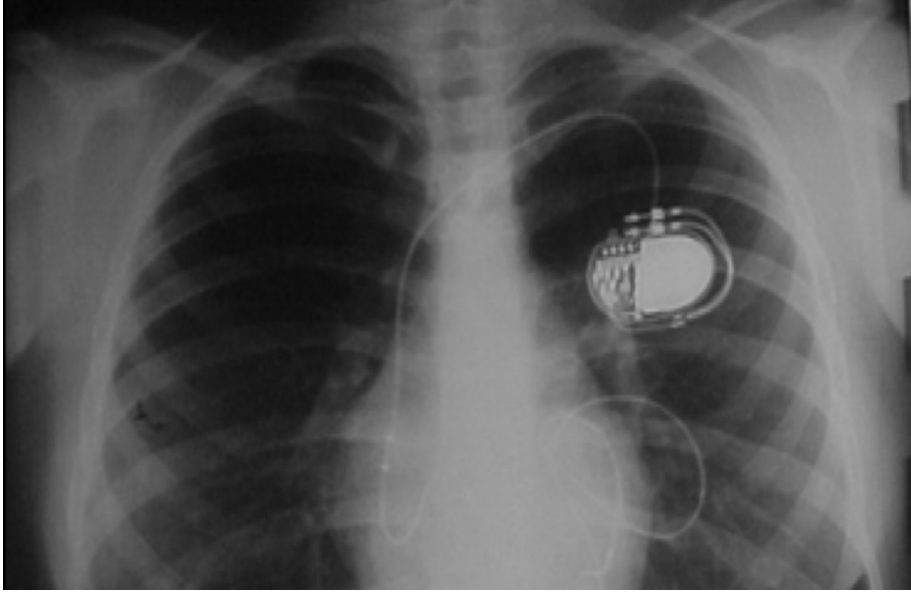
Transvenöz Uygulama

Çocuklarda kalıcı kalp pili implantasyonunda en önemli farklılık elektrodların uygulanmasında ortaya çıkar. Erişkinlerde çok büyük oranda transvenöz uygulama görülürken, çocuklarda epikardiyal uygulama sık olarak kullanılır. Transvenöz uygulama için sağ veya sol subklavian ven kullanılır. Bu uygulama sonucunda venlerde kısmi veya tam tıkanma oluşabilir. Uzun yıllar boyunca kalıcı kalp pili implantasyonu gereksinimi olan bu hastalarda venöz obstrüksiyon problem yaratabilir. Büyük damarlar içinde bulunan elektrodların fonksiyonlarını kaybettiği zaman çıkartılmaları da gerekir ve bu işlemin mortalite ve morbiditesi gözardı edilemez. Transvenöz uygulamada torakotomi gerekmemektedir, daha düşük miyokard eşiği nedeniyle pil ömrü daha uzundur. Ancak endokardit riski mevcuttur. Pasif fiksasyon mekanizması olan elektrodlarda migrasyon gelişebilir. Bu yöntem intrakardiyak şant ve tek ventrikül anomalisi bulunan hastalarda uygulanamaz. Bunun yanında venöz sistemde anomaliler veya venöz obstrüksiyon varlığında epikardiyal yol tercih edilmelidir. Transhepatik yaklaşım bu tür hastalarda uygulanabilir. Transfemoral yolla da kalıcı kalp pili implantasyonu yapılabilir. Koroner sinüs yoluyla ventriküler uyarım yapılabildiği için *Fontan* ameliyatı yapılan hastalarda epikardiyal uygulamaya

alternatif olarak transvenöz yolla koroner sinüse elektrod yerleştirilebilir. Bu uygulamanın en önemli problemi geç dönemde koroner sinüste oluşabilecek değişikliklerdir. Küçük bebeklerde transvenöz uygulama ile ilgili başarılı yayınlar olmasına karşın elektrodun gerilmesi, elektrodta kırılma, triküspit kapak yetmezliği, pil cebinde erozyon ve subklavian ven oklüzyonu problem yaratabilir.

Endokardiyal teknik kullanılacaksa bipolar elektrodlar unipolar olanlara tercih edilir. Bipolar elektrodlar, unipolar olanlara göre daha kalın olsalar da iskelet kasının hareketlerini daha az algırlar ve bu kaslarda daha az uyarılmaya (kas seğirmesi-*muscle twitching*) neden olurlar. Endokardiyal elektrodların uzunlukları ve fiksasyon mekanizmaları değişkenlik gösterir. Aktif olarak fiks edilen *screw-in* (vidalı) elektrodlar hem atriyumda hem de ventrikülde kullanıldıklarında elektrod dislokasyonu gibi önemli bir sorun ortadan kalkmış olur. Bu elektrodların uzun dönem sonuçları iyidir. Silikon kaplı olan elektrodların *poliuretan* kaplı olanlara göre daha uzun ömürlü olduğu bulunmuştur.

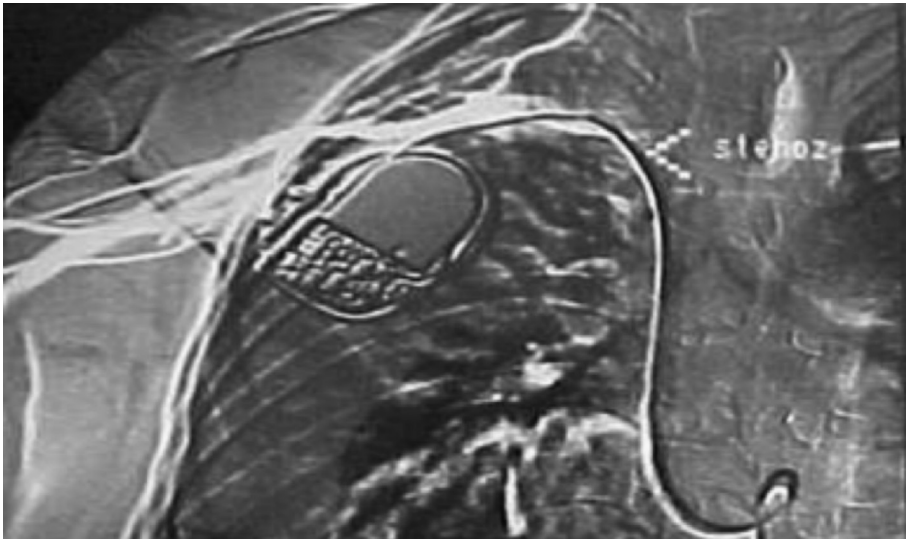
Tek elektrod ile atriyal senkronize uyarım olanağı sağlayan VDD modu bazı çocuklarda başarı ile kullanılsa da tamamen sorunsuz değildir. Çocuklarda atriyal algılama sorunları görülebilir ve bu AV senkronizasyonun bozulmasına neden olur. Bu uygulama sadece transvenöz yolla yapılabilir (**Şekil 5**).



Şekil 5. VDD kalıcı kalp pili. Atriyum içinde algılama dipolleri görülmektedir. Hastada daha önce implante edilen epikardiyal elektrod kalbin solunda görülmektedir.

Epikardiyal Uygulama

Epikardiyal uygulama vasküler yapıda hasar oluşturmaması nedeniyle küçük çocuklarda en uygun uygulama yöntemidir. Epikardiyal implantasyon 10 kg'dan hafif olan hastalarda uygulanır. Bunun yanında intrakardiyak şanti olan hastalar, superior vena kava sağ atriyum ilişkisi bulunmayan hastalar ve postoperatif *Fontan* hastaları gibi kardiyak anatominin ventriküllere elektrod yerleştirilmesine izin vermediği hastalarda uygulanmalıdır. Epikardiyal elektrodlarda yüksek eşik, kırık gibi problemler daha sık görülür. Son yıllarda steroid salgılayan epikardiyal elektrodların geliştirilmesiyle yüksek eşik sorunu ortadan kalkmıştır. İstenilen ventrikül veya bölgeye yerleştirilebilmeleri nedeniyle avantajlıdır. Endokardiyal elektrodlar atriotomi yapılarak kalp boşluklarına yerleştirilebilir. Bazı durumlarda endokardiyal elektrodlar epikardiyal elektrod olarak da kullanılabilir. Son yıllarda epikardiyal elektrod teknolojisindeki ilerlemeler ve transvenöz uygulamanın yarattığı sorunlar nedeniyle epikardiyal uygulama 14-15 kg ağırlığa kadar olan çocuklarda seçilen tedavi yöntemi olmuştur (**Şekil 6**). Bunun yanısıra endokardiyal uygulamada görülen sağ ventrikül apeksinden yapılan uyarımın uzun dönemde kalp fonksiyonlarındaki kötü etkileri ile karşılaşmamak için sol ventrikül apeksinden yapılan uyarımın tercih edilmesi de epikardiyal uygulama oranının yükselmesine neden olmuştur.



Şekil 6. Subklavian ven stenozu. Tek odacıklı kalıcı kalp pili implante edilen bir çocukta dijital anjiyografi ile saptanan stenoz.

Kalıcı Kalp Pili İmplantasyonu

Kalıcı kalp pili implantasyonundan önce hastanın daha önce geçirdiği ameliyatlara gözden geçirilmeli, ekokardiyografik inceleme ile intrakardiyak şant, AV kapak ve semilunar kapak darlık ve yetmezliklerinin yanında kalp boşluklarının büyüklükleri ve fonksiyonları değerlendirilmelidir. Triküspit kapak replasmanı yapılan hastalarda transvenöz yolla ventriküler elektrod yerleştirilemez, epikardiyal yol tercih edilmelidir.

Transvenöz Uygulama

Transvenöz kalıcı kalp pili implantasyonu kateter odasında yapılmalıdır. Kalp piline bağımlı olan hastalarda (spontan kalp hızı < 40 atım/dk) femoral ven yoluyla geçici kalp pili yerleştirilmelidir. Özellikle elektrod *ekstraksiyonu* yapılması planlanan hastalarda arter basıncını izlemek için femoral artere kılıf yerleştirilmelidir.

Uygun temizlik sonrasında hasta genel anesteziyle uyutulmalıdır. Pil cebi sol pektoral bölgeye açılmalıdır. Soldan uygulama ile pil cebi içinde bulunan elektrod miktarı daha azaltılmış olur ve sol subklavian ven-vena kava superior açısı implantasyon için daha uygundur. Bunun yanında sağ kol ve elin kullanılmasında problem yaşanması önlenabilir. Pil cebi açılmadan önce o tarafın venöz yapısı değerlendirilmelidir. Bu özellikle daha önce ameliyat veya kateter yapılan hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Venöz yapının çok iyi olmadığı veya obstrükte olduğu durumlarda diğer bölge kullanılmalıdır. Pil cebi pektoral bölge veya aksiller bölgede oluşturulabilir. Aksiller bölge kozmetik açıdan oldukça avantajlıdır. Özellikle adolesanlarda tercih edilebilir. Bu uygulamanın en büyük dezavantajı revizyon sırasında yaşanabilecek güçlüklerdir. Cilt kalınlığı uygun olan çocuklarda cilt altına cep oluşturulmalıdır. Küçük çocuklarda ise pektoral kas altı tercih edilmelidir. Bu uygulamada cilt erozyonu ve enfeksiyon daha az görülmesine karşın, revizyon sırasında pile ulaşmak daha zordur. Subpektoral implantlarda diğer bir problem *unipolar* uyarım sırasında ortaya çıkan kas seğirmeleridir.

Pil cebi oluşturulduktan sonra daha önce elde edilen anjiyogramlar incelenerek subklavian vene perkütan teknikle girilmeye çalışılır. Burada *roadmap* tekniği özellikle çok faydalı olabilir. Klaviküler basıyı azaltmak için olabildiğince lateralden girilmelidir. Sefalik ven *cut-down* yapılarak kullanılabilir. Damara girildikten sonra kılavuz telin vena kava inferiora veya pulmoner artere kadar

ilerletilmesi gereklidir. Özellikle doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda sağ yerleşimli aortik arkus anomalisi varsa dikkatli olunmalıdır. Çift elektrod yerleştirilecekse ilk elektrod yerleştirilmeden ikinci kılavuz tel yerleştirilmelidir. Daha sonra kılavuz tellerin üstünden kılıf ve elektrodlar yerleştirilir.

İlk olarak ventriküler elektrod yerleştirilmelidir. Kalp ameliyatı geçirmiş olan hastalardan bir çoğunda sağ atriyal dilatasyon vardır ve bu nedenle sağ ventriküle girmek için J şekli verilmiş kılavuz teller kullanılmalıdır. Genellikle elektrod sağ ventriküle girince apekse doğru yönelir, daha az sıklıkla elektrod pulmoner artere doğru gider. Özellikle uzun süreli apikal uyarımın bazı hastalarda kardiyak fonksiyonları değiştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle ventriküler septumun üst kısımları tercih edilecek implantasyon bölgeleri olmalıdır. Aktif fiksasyon mekanizması bulunan elektrodların kullanılması ile bu bölgeye implantasyon yapılabilir. Pasif fiksasyon mekanizmalı elektrod kullanıldığı zaman sağ ventrikül apeksi dışında bir bölgeye implantasyon yapılması migrasyon açısından risklidir. Sağ ventrikül dilatasyonu ve triküspit yetmezliği bulunan hastalarda mutlaka aktif fiksasyon mekanizması seçilmelidir. Elektrodun yerini anlamak için ön-arka ve sol-ön oblik projeksiyonda floroskopi yapılmalıdır. Elektrodun uygun pozisyonda olduğu floroskopik yöntemlerle anlaşıldıktan sonra bu bölgede algılama ve uyarım testleri yapılmalıdır. Eşik ve R dalgası ölçümleri nispeten iyi ise floroskopi altında elektrod miyokarda vidalanır. Vidalama işleminden sonraki ilk 5 dakika içinde eşik değerleri yüksek olabilir, bu miyokardiyal zedelenmeye bağlıdır. Bu nedenle vidalama işleminden sonra eşik değerlerinin düşmesini beklemek gerekebilir. Vidalama işleminden sonra R dalgası, *slew rate*, elektrod direnci ve ventriküler uyarım eşiği ölçülür. Değerler uygun değilse elektrod başka bir bölgeye yeniden yerleştirilmelidir. Ölçülen R dalgası > 4 mV, uyarım eşiği 0,5 milisaniyede < 1 V olmalıdır. Ameliyat geçiren hastalarda ise 0,5 milisaniyede $< 1,5$ V uyarım eşiği uygundur. Küçük çocuklarda büyüme potansiyeli düşünülerek atriyumda biraz elektrod bolluğu bırakıldıktan sonra ölçümler yapılmalıdır. VDD kalıcı kalp pili elektrodları pasif fiksasyon mekanizmasına sahiptir ve sadece apekse yerleştirilebilir. Sağ ventrikül apeksine elektrod yerleştirilen hastalarda diyafram stimülasyonu yönünden dikkatli olunmalı, gerekirse 10V, 1 milisaniye uyarım ile test yapılmalıdır.

Atriyal elektrod atriyal apendikse, interatriyal septuma veya sağ atriyal serbest duvara yerleştirilebilir. Atriyal anatomisinin değişmiş olması nedeniyle özellikle postoperatif hastalarda aktif fiksasyon mekanizmalı elektrodlar tercih edilmelidir. Elektrod vidalanmadan önce algılama ve uyarım testleri yapılmalıdır. Vi-

dalama işleminden sonra P dalgası, *slew rate*, elektrod direnci ve uyarım eşiği tekrar ölçülür. P dalgası $> 1,5$ mV olmalıdır. Sağ atriyal serbest duvara implante edilen elektrodlarda frenik sinir stimülasyonu olabilir ve işlem bitmeden yüksek voltajda test yapılmalıdır. Elektrodun atriyal miyokarda iyice fikse olduğundan emin olunmalıdır. Yeterli bolluk bırakıldıktan sonra işlem sonlandırılır.

Elektrodlar pil cebinin içine vikril dikişlerle fikse edilmelidir. Bu yöntem çocuğun büyümesine bağlı olarak elektrodun vücut içine çekilmesine izin vererek triküspid kapakta oluşan zorlanmayı ve elektrodta gerilmeyi engelleyebilir. Elektrodların etrafında bulunan dikiş kılıfları gerekirse makasla kesilerek küçültülmelidir, böylece pil cebi içinde yer kazanılmış olur. Bu işlemden sonra floroskopi ile elektrod pozisyonları kontrol edilmelidir. Elektrodlar kalıcı kalp piline sabitlendikten sonra kalıcı kalp pili üstte olacak şekilde pil cebine yerleştirilir. Bu işlem sırasında elektrodların keskin aç yapmamasına dikkat edilmelidir. Kalp pili bir ipek dikişle pil cebine sabitlenir. Katlar kapatıldıktan sonra işlem sonlandırılır. İşlem sırasında damar yolu ile antibiyotik (sefazol veya benzeri) verilmelidir, bu antibiyotik hasta hastanede yattığı sürece damar yolu ile verilmelidir. Hastalar işlemden 1-2 gün sonra taburcu edilir, 10. günden sonra dikişler alınmalıdır.

Epikardiyal İmplantasyon

Epikardiyal implantasyon için ksifoid altı yaklaşım, torakotomi veya kısmi sternotomi kullanılabilir. İnsizyon bölgesi kardiyak situs ve pozisyona göre seçilmelidir. Açık kalp cerrahisinden 2-3 hafta sonra epikardiyal uygulama için sternotomi uygun bir yöntemdir. Preoperatif AV bloğu olan hastalarda kardiyak cerrahi sırasında epikardiyal elektrod yerleştirilmelidir. Atriyal cerrahi geçiren hastalarda sağlam atriyal miyokard dokusuna ulaşabilmek için sol torakotomi gerekebilir.

Epikardiyal elektrodların fiksasyon mekanizmaları vidalı, *stab-on* veya dikişlerle olabilir. Son yıllarda geliştirilen steroid salgılayan epikardiyal elektrodların miyokardiyal eşik değerleri oldukça düşüktür. Elektrodun ucu miyokarda vidalandıktan sonra miyokard elektrodun üzerine sarılarak sabitlenir. Kalp pili sıklıkla rektus kası altında oluşturulan cebe yerleştirilir.

Kalp Pillerinin Programlanması

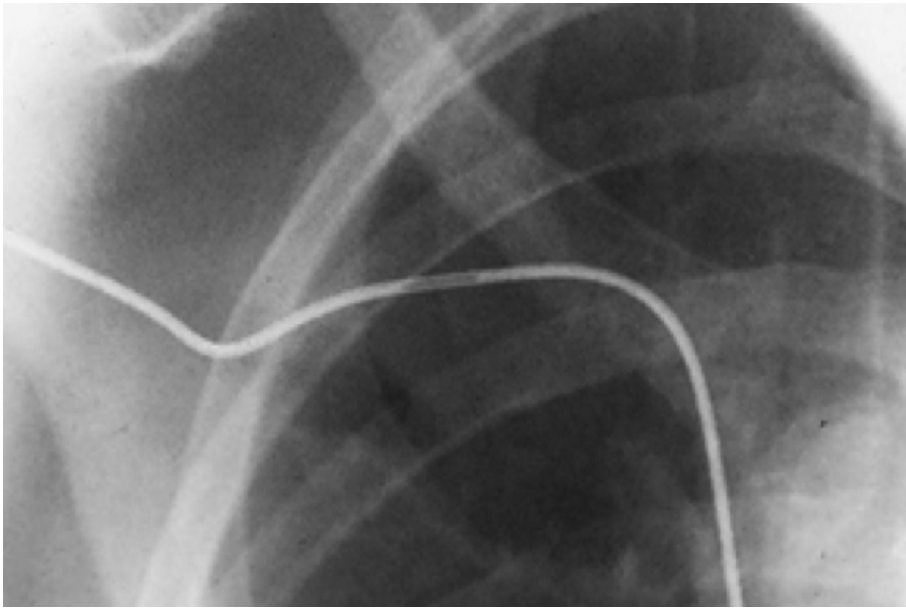
Çocuklarda kalp pili programlanmasında en önemli farklılık *maksimum* kalp hızının erişkinlere göre daha yüksek olmasıdır. Bu nedenle yaş grupları göz

önüne alınarak maksimum sensör hızı ayarlanmalıdır. Tek odacıklı kalp pillerinde bu ayarlar egzersiz performansının belirlenmesinde son derece önemlidir. VDD ve DDD pillerde ise *mode-switch* sınırı olabildiğince yüksek tutulmalıdır. Kalp pillerinin hız ayarlarının uygunluğu egzersiz testi ve 24 saatlik *ambulator* EKG ile değerlendirilmelidir.

Komplikasyonlar

Erken dönemde görülebilecek en önemli komplikasyonlar pil cebinde hematoma, pnömotoraks, elektrod migrasyonudur. Bu nedenle erken dönemde girişim gerekebilir. Geç dönemde pil cebi ve elektrod enfeksiyonu görülebilir. Bunun dışında elektrod kırılması da ciddi bir problemdir (**Şekil 7**).

Elektrodda gerilme, triküspid kapakta yetmezlik ve eşik yükselmesi gibi komplikasyonlarda nadir olarak gözlenir. Komplikasyonlar olduğu zaman sıklıkla elektrod ve pilin çıkartılması gerekebilir. *Ekstraksiyonda* erişkinlerde kullanılan tüm yöntemler rahatlıkla kullanılabilir. Kalıcı kalp pillerinin elektromanyetik etkilere açık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda cep telefonu kullanımının artması önemli bir problem haline gelmiştir. Cep telefonu pil cebinin bulunduğu tarafa yaklaştırılmamalıdır.



Şekil 7. Subklavian crush. Elektrod klavikula-1. kosta komşuluğunda (*) implanttan 4 yıl sonra kırılmıştır. Kırık iç koilde oluşmuştur.

Yenilikler

Autocapture ve *capture management* sistemle çalışan kalıcı kalp pilleri bataryanın daha uzun ömürlü olmasını sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu pillerin uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir.

Daha küçük elektrodların geliştirilmesi ile de küçük çocuklarda transvenöz kalıcı kalp pili implantasyonu rahatlıkla yapılabilir. Özellikle ortaya çıkacak olan venöz problemlerin bu elektrodlarla belirgin bir şekilde azalacağı öngörülmektedir. Bu elektrodların çekilmesinin de diğerlerine göre daha kolay olması beklenmektedir. İç lümeni olmayan ve aktif fiksasyon mekanizmasına sahip bu elektrodlar özel bir kılıf aracılığı ile istenilen bölgeye implante edilebilmektedir. Bu özellik septal uyarımın sağlanmasında yararlı olabilir. Bu elektrodların en önemli dezavantajı migrasyon olduğu zaman repozisyonlarının oldukça zor olmasıdır. Bu elektrodlarla ilgili uzun dönem sonuçlarını yansıtan bir araştırma yayınlanmamıştır.

Nanostim leadless pacemakerlar, *leadlere* bağlı oluşan komplikasyonları en aza indirmek amacıyla oluşturulmuş olup günümüzde sadece erişkin hastalarda kullanımı mevcuttur. Bu *pacemakerların konnektör ve pacing lead*'ine ihtiyacı yoktur. Bu pillerin erişkinlerde güvenilir ve etkin olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur.

Çocukluk Çağında Kardiyak Defibrilatörler

Çocukluk çağında tüm ölümlerin % 10'unu ani ölümler oluşturmaktadır. Çocukluk çağında ani ölüm insidansı erişkinlere göre oldukça düşüktür, yılda 100.000'de 6,2 oranında görülür. Ani ölümlerin yarısından çoğu kardiyak nedenlere bağlı olarak gelişir (**Tablo II**). Ani kardiyak ölüme iskemi, primer aritmi neden olur. Bu olaylar ventriküler fibrilasyon (VF) gelişmesiyle sonuçlanır. Çocuklarda ani ölümlerin erişkinlere göre az görülmesi nedeniyle defibrilatör implantasyon oranında oldukça düşüktür. Çocukların vücut yapıları, büyüme potansiyelleri, altta yatan kalp hastalıkları ve psikososyal problemleri nedeniyle defibrilatör implantasyonu özellik gösterir.

Çocuklar için özellikle üretilmiş defibrilatör bulunmamaktadır, çünkü tüm implantların %1'inden azı çocuklarda uygulanmaktadır. Defibrilatörlerin bazı özellikleri çocuklar için uygun olmayabilir (**Şekil 8**). Çocuklarda kalp hızı yüksektir, bu nedenle uygun programlama gereklidir. Kalp hızı altta yatan do-

ğumsal kalp hastalığı ve sinüs düğümü disfonksiyonundan etkilenebilir. Daha hızlı kalp atımları çocuk hastalarda defibrilatörlerin uygunsuz VT tanımlamalarına ve uygun olmayan şok vermelerine yol açar.

Tablo II. Çocukluk çağında ani kardiyak ölüm nedenleri

A. Yapısal ve Fonksiyonel Anomaliler

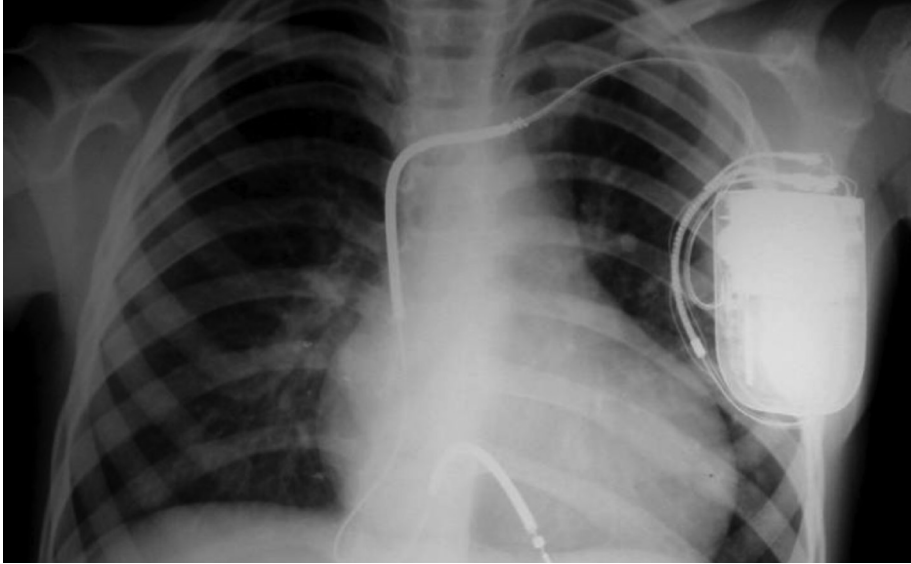
Hipertrofik kKardiyomiyopati
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi
Miyokardit/Dilate kardiyomiyopati
Restriktif kardiyomiyopati
İdiopatik sol ventrikül (*noncompaction*)

B. Primer Elektriksel Hastalıklar

Uzun QT sendromu
Brugada sendromu
İdiopatik Ventriküler Taşikardi-Fibrilasyon
Hiperadrenerjik polimorfik ventriküler taşikardi

C. Ameliyat Edilmiş Doğumsal Kalp Hastalıkları

Büyük damarların transpozisyonu
Fallot tetralojisi
Fontan operasyonu



Şekil 8. Sol ventrikül non-compaction ve buna bağlı ventriküler fibrilasyonu olan hastada implante edilmiş tek odacıklı kardiyak defibrilatör

Çocukluk çağında defibrilatör *implante* edilen hastaların büyük çoğunluğunu yapısal kalp hastalıkları oluşturmaktadır. Bunlarında büyük oranını da hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati oluşturmaktadır. Bu hastaların önemli bir miktarında engellenmiş ani ölüm endikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. İmplant mortalitesi oldukça düşüktür. Uygunsuz şok yarından az oranda bildirilmektedir. Bunun yanında elektrodla ve defibrilatör cebiyle ilgili problemler ve enfeksiyon erişkinlere göre daha yüksek oranda görülür.

Defibrilatör İmplantasyon Endikasyonları

İyon Kanal Hastalıkları

Kardiyak iyon kanal hastalıklarından en çok bilinen uzun QT sendromlarıdır. 1960'lı yıllardan bu yana bilinen bu hastalığın bu güne kadar tanımlanmış birçok alt grubu bulunmaktadır. Bu gen mutasyonuna bağlı hastalarda özel bir tip polimorfik VT görülür. Bu taşikardi senkop ve ani ölüme neden olabilir.

Bu hastaların senkop atakları daha çok egzersiz sırasında özellikle yüzme sırasında oluşur. EKG incelemesinde uzun QT, T dalga anormallikleri, T dalga alternansı, yaş için düşük kalp hızı, AV blok, torsade de pointes (TdP) görülebilir. Düzeltilmiş QT intervalı >440 milisaniyeden büyükse anormal olarak kabul edilebilir. T dalgası bifazik veya çentiklidir.

Kalp hızı normalden daha düşüktür. β adrenerjik *blokaj* ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Sol kardiyak sempatik denervasyon β blokaja yanıt vermeyen hastalarda yapılmalıdır. Kalıcı kalp pili sadece AV blok ve duraklama sonrası TdP geçiren hastalarda endikedir. Uygun β blokör ve sempatik denervasyon yapılan hastalarda semptomlar devam ederse kardiyovertör-defibrilatör implantasyonu düşünülmelidir. Beta-blokör tedavisi sırasında resusitasyon gerektiren kardiyak arrest ve ilk atakta kardiyak arrest olan olgularda da defibrilatör endikasyonu mevcuttur (**Tablo III**). Defibrilatör implante edilen hastalarda uygun tedavi ile atakların önlenmesi ile şokların azaltılması amaçlanmalıdır.

Tablo III. Defibrilatör İmplantasyon Endikasyonları**Klas I**

- Olayın nedenini araştırdıktan sonra ve geri dönüşebilir bir neden ekarte edilen kardiyak aresten kurtulanlarda,
- Hemodinamik ve elektrofizyolojik inceleme yapılmış doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili semptomatik devamlı VT'de ICD endikasyonu vardır. Kateter ablasyonu veya cerrahi tamir dikkatlice seçilmiş hastalarda olası alternatif olarak sunulabilir (C).

Klas II a

- Ventrikül disfonksiyonu olan veya elektrofizyolojik çalışmada indüklenebilir ventriküler aritmisi olan belirlenmeyen tekrarlayan senkopta ICD implantasyonu akılcı olabilir (B).

Klas II b

- Girişimsel ve girişimsel olmayan araştırmaların bir neden belirlemekte başarısız olduğu kompleks doğumsal kalp hastalığı ve ileri ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili tekrarlayan senkoplu hastalarda ICD implantasyonu düşünülebilir (C).

Klas III

- Klas I, IIa ve IIb endikasyonu taşıyan en az bir yıl süreyle kabul edilebilir fonksiyonel bir düzeyde yaşam beklentisi olmayan hastalarda ICD tedavisi endike değildir (C).
- İnsestant VT veya VF'i olan hastalarda ICD tedavisi endike değildir (C).
- Cihaz implantasyonu nedeniyle belirginleşebilecek veya sistematik izlemi engelleyebilecek önemli psikiyatrik hastalığı olan hastalarda ICD tedavisi endike değildir (C).
- İlaça dirençli konjestif kalp yetmezliği olan ve kalp nakli veya kardiyak resenkronizasyon adayı olmayan New York Kalp Cemiyeti (*New York Heart Associaton*; NYHA) klas IV hastalarda ICD tedavisi endike değildir (C).
- Yapısal kalp hastalığı ve indüklenebilen ventriküler aritmileri olmayan hastalarda belirlenmeyen nedene bağlı senkopta ICD tedavisi endike değildir (C).
- Cerrahi ve kateter ablasyonla tedavi edilebilecek olan VF veya VT varsa ICD tedavisi endike değildir (C).
- Yapısal kalp hastalığı yokluğunda tamamen geridönebilir bir bozukluğa bağlı ventriküler aritmilerde ICD tedavisi endike değildir (B).

Hiperadrenerjik polimorfik VT; otozomal dominant geçiş gösteren, kalp hızının artmasıyla ortaya çıkan tehlikeli bir ritim bozukluğudur. Moleküler analizde ryanodin reseptörlerinde mutasyon saptanmıştır. Tedavi olarak β adrenerjik blokaj sıklıkla etkilidir. Tedaviye yanıtın az olduğu hastalarda sempatik denervasyon uygulanabilir. Erkek çocuklarda daha semptomatik seyreder. Bu tedaviye rağmen atakları olan hastalarda defibrilatör implante edilmelidir.

Brugada sendromu V1-V3'te ST elevasyonu, sağ dal bloğu patterni gösteren ve VF ile seyreden bir kardiyak iyon kanal hastalığıdır. Çocukluk çağında sık belirti vermez. Tedavide defibrilatör implantasyonu tek seçenektir. Kısa QT sendromu son yıllarda tanımlanan bir sendromdur. Çarpıntı, senkop, ani ölüm, atrial fibrilasyon, kısa refraktör periyodlar ve elektrofizyolojik çalışmada VF indüksiyonu ile karakterizedir. Düzeltilmiş QT intervali çoğu zaman 300 msn'den kısadır. T dalgası sıklıkla uzun ve sivridir. Mutasyon analizlerinde HERG (*Human ether a go go related gene*) geninde anormallik saptanmıştır. Tedavide kinidinin etkili olduğu tespit edilmişse de seçilecek tedavi yöntemi defibrilatör implantasyonudur.

Kardiyomiyopatiler

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), prevalansı % 0,2 olan bir kalp kası hastalığıdır. Sol ventrikülde dilatasyon olmaksızın kalınlaşma ile karakterizedir. Semptom sıklıkla adolesan dönemde veya sonra izlenir. Ani ölüm % 2-4 arasında bildirilmektedir. Ritim problemi olan hastalarda amiodaronun ani ölüm riskini azalttığı bildirilmektedir. Kardiyak *arrest*, *sustained* VT, ailevi ani ölüm öyküsü, malign genotip, tekrarlayan senkop, tekrarlayan *nonsustained* VT, egzersiz hipotansiyonu, masif sol ventrikül hipertrofisi (> 30 mm) yüksek risk olarak değerlendirilmelidir. Bu yüzden yüksek risk grubunda yer alan hastalara defibrilatör *implante* edilmelidir. Kardiyak *arrest* öyküsü, *sustained* ve kendiliğinden oluşan VT kesin defibrilatör tedavisi endikasyonlarıdır.

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda ölümlerin yarıya yakını ani olmaktadır. Miyokardiyal fibrozis ve bozuk hemodinami ventriküler aritmilere neden olur, ciddi ventriküler aritmiler varlığında amiodaron kullanılmalıdır. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ASVD) 10 yaşından önce nadir olarak görülür. Bu hastalarda sağ ventrikülde yağ infiltrasyonu, fibrozis ve anevrizmatik genişlemeler saptanmaktadır. Ventrikül taşikardi en sık başvuru şeklidir. V1-V3'de epsilon dalgaları hastaların % 30'unda görülebilir. MRG ile yağ infiltrasyonu gösterilebilir. İdiopatik sol ventrikül *noncompaction*, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, tromboembolik olaylar ve ritim bozuklukları ile karakterize bir kardiyomiyopatidir. Bu hastalar ilk kez VT ve VF gibi ritim bozuklukları ile başvurabilirler. Ekokardiyografi tipiktir. VT ve VF ataklarını sonlandırmak için defibrilatör implantasyonu gerekebilir.

Doğumsal Kalp Hastalıkları

Doğumsal kalp hastalıklarında ani ölüme neden olan birçok faktör bulunmaktadır. Doğumsal kalp hastalıkları nedeniyle ameliyat edilen hastalarda aynı yaştakilere göre ani ölüm insidansı 25-100 kat artmıştır. Bu hastalarda tüm ölüm nedenlerinin %23'ü ve kardiyak ölüm nedenlerinin % 33'ü ani kardiyak ölüm şeklinde olmaktadır. Doğumsal kalp hastalıklarında ani ölümlerin %65-75'i disritmilere; %10-15'i pulmoner veya sistemik embolilere ve %10-20'si dolaşım yetmezliğine bağlı olarak gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda ani ölümün en sık aort stenozu, büyük damarların transpozisyonu, Fallot tetralojisi ve aort koarktasyonu ameliyatları sonrasında görüldüğü bildirilmektedir. Bu hastalarda hemodinamik bozukluk varsa bunlar tedavi edilmelidir. Geri dönüşümün olmadığı bir neden saptanamadığı zaman defibrilatör implantasyonu uygun tedavi seçeneğidir. *Defibrilatör implante* edilen hastalarda cihazın uygun şok verme oranı 12 ayda %20-25, 36 ayda ise %50 dolaylarındadır. *Defibrilatör implante* edilmeden önce proaritmik ilaçlar, iskemi, hemodinamik bozukluklar, atriyal ve ventriküler taşiaritmiler, bradiaritmiler gibi geçici nedenler araştırılmalıdır. Radyofrekans ablasyon bazı supraventriküler ve ventriküler taşikardilerin tedavisinde kullanılabilir. *kardiyak arrest* olan bir hastada yardımcı bir tedavi olarak kullanılabilir. Defibrilatör implantasyonu bu hastaların anatomik bozuklukları, önceki cerrahi girişimlere bağlı problemler veya residüel şantlar nedeniyle zorluk gösterebilir. Fontan operasyonu sonrası ve küçük çocuklarda epikardiyal yaklaşım gerekebilir.

Mustard ve *Senning* operasyonlarından sonra hastaların üçte ikisinde başta supraventriküler taşikardi olmak üzere çeşitli ritim bozuklukları gözlenir. İlerleyici kalp yetmezliği ve ani ölüm bu hastalarda ölümün en önemli nedenidir. VSD gibi ilave kardiyak lezyon varlığında, geç ameliyat yaşı ani ölüm için en önemli risk faktörlerindendir. Bu operasyon yapılan hastalarda ani ölüm 10. yılda %4, 20. yılda ise %9 oranında bildirilmektedir. Disritmisi veya kalp yetmezliği bulunan hastalarda ani ölüm görülme oranı yüksektir. Bir çalışmada ise sinüs ritminin kaybolması ve artmış QT uzaması (>55 milisaniye) ile ani ölüm arasında ilişki bulunmuştur. Bu hastalarda VT veya VF gibi ritim bozuklukları varlığında defibrilatör implantasyonu düşünülmelidir. Risk belirlemede elektrofizyolojik çalışmanın yeri oldukça tartışmalıdır. Arteriyel düzeltme yapılan hastalarda ise geç ölüm oldukça nadirdir.

Fallot tetralojisi nedeniyle tüm düzeltme ameliyatı yapılan hastalarda orta-ağır ciddi pulmoner yetmezlik, sistolik ve diyastolik ventriküler disfonksiyon, uzun kardiyopulmoner “*by-pass*” zamanı, uzamış QRS süresi (>180 milisaniye) ile ventriküler aritmiler arasında ilişki vardır. Bu hastalarda ani ölüm riski yüksektir, çeşitli araştırmalarda %0,5-6 oranında bildirilmektedir, süre geçtikçe bu oran yükselir. Risk belirlemede invazif olmayan tanı yöntemleri genellikle yeterli olmasına karşın, zaman zaman elektrofizyolojik çalışma gerekli olabilir. VT veya VF gibi ventriküler aritmisi olan hastalarda tedavi olarak antiaritmik ilaçlar, radyofrekans ablasyon, aritmi cerrahisi ve defibrilatör implantasyonu kullanılabilir.

İmplantasyon

Küçük boyutlarda batarya ve güvenli elektrodların üretimi ile çocuklarda transvenöz uygulama yapılabilir. Transvenöz uygulama için sağ veya sol subklavian ven kullanılır. Bu uygulama sonucunda venlerde kısmi veya tam tıkanma oluşabilir. Transvenöz uygulamada torakotomi gerekmemektedir, daha düşük miyokard eşiği nedeniyle batarya ömrü daha uzundur. Tek elektrodla algılama, uyarım ve kardiyoversiyon-defibrilasyon yapılabilirken epikardiyal uygulamada ayrı algılama elektrodları gereklidir. Pasif sabitleme mekanizması olan elektrodlarda göç gelişebilir. Bu yöntem intrakardiyak şant ve tek ventrikül anomalisi bulunan hastalarda uygulanamaz. Bunun yanında venöz sistemde anomaliler veya venöz obstrüksiyon varlığında epikardiyal yol tercih edilmelidir.

Defibrilatör implantasyonundan önce hastanın daha önce geçirdiği ameliyatlardan gözden geçirilmeli, eko-kardiyografik inceleme ile intrakardiyak şant, AV kapak ve semilunar kapak darlığı ve yetmezliklerinin yanında kalp boşluklarının büyüklükleri ve fonksiyonları değerlendirilmelidir. Triküspit kapak replasmanı yapılan hastalarda transvenöz yolla elektrod yerleştirilemez, epikardiyal yol tercih edilmelidir. Uygun temizlik sonrasında hasta genel anesteziyle uyutulmalıdır. Batarya cebi sol pektoral bölgeye açılmalıdır. *Senning* veya *Mustard* ameliyatı yapılmış hastalarda elektrod sol ventriküle yerleştirildiğinden defibrilatör cebi sol tarafta olmamalıdır. Sağ pektoral bölgeye cep açılması sorunu çözebilir. Bazı durumlarda cilt altı elektrod yerleştirilmesi gerekebilir. Batarya cebi açılmadan önce o tarafın venöz yapısı değerlendirilmelidir. Venöz yapının çok iyi olmadığı veya tıkalı olduğu durumlarda diğer

bölge kullanılmalıdır. Cep pektoral bölge veya aksiller bölgede oluşturulabilir. Aksiller bölge kozmetik açıdan oldukça avantajlıdır. Özellikle adolesanlarda tercih edilebilir. Cilt kalınlığı uygun olan çocuklarda cilt altına cep oluşturulmalıdır. Küçük çocuklarda ise pektoral kas altı tercih edilmelidir. Daha önce elde edilen anjiyogramların eşliğinde subklavian vene perkutan teknikle girilmeye çalışılır. Çift elektrod yerleştirilecekse ilk elektrod yerleştirilmeden ikinci kılavuz tel yerleştirilmelidir. İlk olarak ventriküler elektrod yerleştirilmelidir. Sağ ventrikülde dilatasyonu bulunan hastalarda da aktif sabitleme mekanizması seçilmelidir. Elektrodun yerini anlamak için ön-arka ve sol-ön oblik yönlerden floroskopi yapılmalıdır. Elektrodun uygun pozisyonda olduğu floroskopik yöntemlerle anlaşıldıktan sonra bu bölgede algılama ve uyarım testleri yapılmalıdır. Atriyal elektrod atriyal apendikse, atriyum arasında septuma veya sağ atriyum serbest duvarına yerleştirilebilir. Atriyal anatominin değişmiş olması nedeniyle özellikle operasyon sonrasındaki hastalarda aktif fiksasyon mekanizmalı elektrodlar tercih edilmelidir. Elektrodun atriyal miyokarda iyice sabitlendiğinden emin olunmalıdır. Yeterli bolluk bırakıldıktan sonra işlem sonlandırılır. Elektrodlar batarya cebinin içine vikril dikişlerle fiks edilmelidir. Elektrodlar defibrilatöre sabitlendikten sonra sistem kas altına yerleştirilir. Bu işlem sırasında elektrodların keskin açı yapmamasına dikkat edilmelidir. İşlem tamamlandıktan sonra fibrilasyon indüklenerek cihaz test edilmelidir. Defibrilasyon eşiği 25 *Joule*'dan daha az olmalıdır. Bu değer elde edilemiyorsa elektrod pozisyonu değiştirilmelidir. Cihazın uygun bir şekilde çalıştığı kanıtlandıktan sonra işlem sonlandırılır. İşlem sırasında damar yolu ile antibiyotik verilmelidir. Hastalar işlemten 2-3 gün sonra taburcu edilir, 10. günden sonra dikişler alınmalıdır.

İzlem

Hastalar implantasyondan sonra sık aralarla kontrol edilmelidir. Bu izlemlerde telemetrik kontrolün yanında enfeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır. İlk altı aydan sonra hasta 6 aylık aralarla kontrole çağırılmalıdır. Bu kontrollerin dışında cihaz şok verdiği zaman hasta kontrole çağırılarak cihaz kontrol edilmelidir. Hastalara yılda bir kez egzersiz testi ve *holter* incelemesi yapılmalıdır. Antiaritmik tedavi devam edilerek ritim bozukluğunun oluşması engellenmelidir. Bu şekilde cihazın şok vermesine gerek kalmayabilir. Şok verilmesi psikolojik yönden faydalıdır, ayrıca bataryanın daha uzun ömürlü olması sağlanır. Bazı antiaritmikler defibrilasyon eşiğinde yükselmeye neden olabilir.

İzlem sırasında görülebilecek en önemli problemler uygunsuz algılama ile ilgili problemler ve elektrodla ilgili sorunlardır. Algılama problemlerinin en önemli nedeni çocuklardaki yüksek sinüs hızıdır. Bu problemi ortadan kaldırmak için QRS genişliği ve ani başlama kriterleri kullanılarak sinüs taşikardisi ile ventrikül taşikardisi ayırt edilebilir. Bunun yanında çift odacıklı sistemler kullanılarak sinüs taşikardisi veya atriyal taşikardi daha kesin tanımlanabilir. Bazı hastalarda T dalgası algılanması uygunsuz şok verilmesine neden olabilir. Bu nedenle özellikle bradikardi bulunan hastalar dışında antitaşikardik programların kullanılması çocuklarda çok fazla önerilmemektedir. Çocuklarda VT hızının yüksek olması nedeniyle antitaşikardik tedavi çok etkili değildir. Tüm teknolojik gelişmelere karşın uygunsuz şok oranı oldukça yüksektir, hastaların en az %20'sinde gözlenir. Bazı hastalarda çok sayıda ardışık şoklar ciddi problem yaratabilir. Bu durumda defibrilatörün ayarları kontrol edilmeli, şoklar uygunsuzsa nedeni bulunmalıdır. VT ve VF tanımlama kriterleri, elektrod kırıkları ve insüstasyon defektleri özellikle kontrol edilmelidir. Elektrodlarla ilgili problemler sıktır. Enfeksiyon daha az görülmektedir. Fonksiyonel olmayan elektrodlar uygun yöntemlerle çıkarılmalıdır. Laser çıkarma sistemi ile çok başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Uygunsuz çoklu şoklarda cihazın geçici olarak durdurulması gerekebilir. Neden bulunduktan sonra cihaz yeniden aktive edilmelidir. Elektriksel fırtına durumunda ise buna neden olabilecek geçici nedenler kontrol altına alınmalıdır. Hasta sedatize edilmeli, gerekirse antiaritmik tedavi verilmelidir. Fırtına sonlandırıldıktan sonra antiaritmik tedavi, ablasyon veya program değişikliği yapılarak olayın tekrar etmesi önlenmelidir. Elektrodda sorun varsa cihaz geçici olarak deaktive edilerek revizyon yapılmalıdır. Hastada oluşan VT ve VF'un cihaz tarafından tanımlanmaması elektrod ve/veya bataryanın revizyonunu gerektirir. Nadiren algılama problemlerine bağlı gelişebilir, program değişikliği bu sorunu çözebilir.

Otomatik eksternal defibrilatörler çok küçük yaşta olan çocuklarda, implantasyonun yapılamadığı durumlarda kullanılabilir. Bu cihazların taşınabilir olması ve basit uygulama özellikleri nedeniyle giderek kullanımının artacağı düşünülmektedir.

Yenilikler

Transvenöz defibrilatör uygulamasının komplikasyonlarını en aza indirmek amaçlı son yıllarda uygulamaya "subkutan ICD" girmiştir. Bu cihazda,

kalp içinde veya vasküler yapılar içinde elektrod bulunmamaktadır. Anatomik noktalara göre implante edilmekte, floroskopi ihtiyacı çok az ve ileri tanıma algoritmeleri ile efektif ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardiyi tanır ve tedavi sağlar.

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Çocuklarda hacim ve/veya basınç yüklenmesi ile beraber olan konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliğinin (KY) en sık nedenidir. Sıklığı %2-3 civarındadır. Değişik faktörlerin neden olduğu miyokard fonksiyon bozuklukları da KY'nin önemli nedenleri arasındadır. Çocuk ve erişkinlerde kalp yetersizliğine yol açan nedenler önemli farklılık gösterse de benzer hemodinamik ve nöro hormonal mekanizmaların rol oynaması nedeniyle benzer yaklaşımlar uygulanmaktadır. Erişkinlerde son yıllarda medikal tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği tedavisinde Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinin (KRT) umut veren sonuçları bu tedavinin doğumsal/pediyatrik kalp hastalıklarında uygulanmasına yol açmıştır.

Ventriküler Dissenkronizasyon ve Kalp Yetmezliği İlişkisi

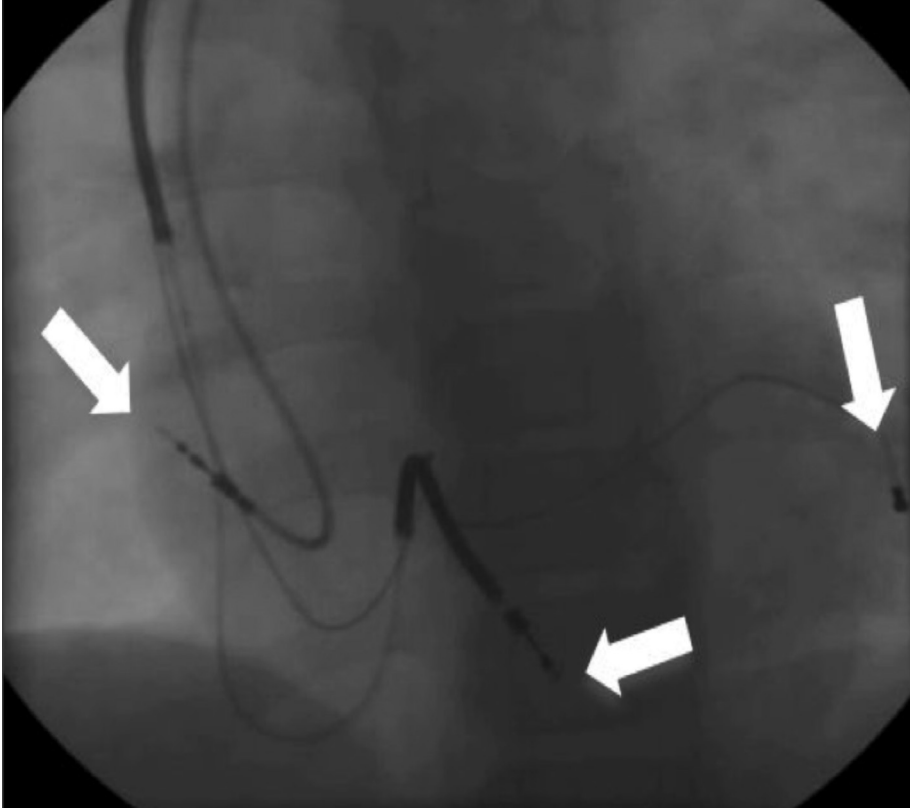
Miyokartta normal elektriksel uyarı öncelikle AV nodu geçer, His demetinde ilerler, purkinje sisteminin sağ ve sol dallarında eşzamanlı devam eder ve son olarak miyokart içinde yayılır. Tipik sol ventrikül miyokardiyal aktivasyonu ise apekten bazale doğru eşzamanlı olarak septumda ve sol ventrikül serbest duvarında gerçekleşir. Senkron elektriksel aktivasyonu senkron ventrikül kasılması takip eder. Elektriksel aktivasyondaki anormallikler, çoğu vakada senkronizasyonun bozulmasına ve lateral duvarın gecikmiş kontraksiyonuna neden olmaktadır. Bu durum da KY ile sonuçlanmakta veya varolan KY'ni kötüleştirir.

KRT Uygulaması

KRT, biventriküler *pacemaker* tedavisi olup sağ atriyuma, sağ ventrikül apeksine ve sol ventrikül epikardiyal yüzeyine (koroner sinüs yoluyla retrograd olarak veya cerrahi olarak) yerleştirilen 3 adet *lead* yardımı ile intraventrikü-

ler ve interventriküler kontraksiyon bozukluğu düzeltilerek ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kardiyak *output* artırılmaktadır (**Şekil 9**).

KRT, medikal tedaviye dirençli KY hastalarında prognozu değiştiren bir tedavi seçeneğidir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile kontraksiyonun senkronizasyonu sağlandığında, sol ventrikülün pompa etkinliğinde ve ventrikül dolumunda artış, mitral yetersizliğinin şiddetinde azalma görülmektedir. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile sol ventrikül hacmi de azalmakta ve EF artmaktadır. Ventriküler yeniden şekillenme (*remodeling*) durmakta ve hatta tersine dönmektedir. Uzun dönemde ise yaşam kalitesi artmakta, fonksiyonel kapasite iyileşmekte, hastaneye yatışlar azalmakta ve tüm nedenlere bağlı mortalite düşmektedir.



Şekil 9. İmplant KRT Cihazı ve Elektrodlarının Anjiyografideki Görünümü. Elektrodlardan birincisi sağ atriyum, ikincisi sağ ventrikül ve üçüncüsünde koroner sinüs dalına yerleştirilmiştir.

MUSTIC (*Multisite Stimulation in Cardiomyopathy*), MIRACLE (*Multicenter Insync Randomized Clinical Evalution*) çalışmalarında ciddi KY’i olan hastalarda resenkronizasyonla egzersiz toleransı ve yaşam kalitesinin belirgin ölçüde arttığı, KY’den kaynaklanan hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir. CARE-HF (*Cardiac Resynchronization in Heart Failure*) ve COMPANION (*Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillator in Chronic Heart Failure*) gibi çok merkezli çalışmalarda KRT uygulamalarının mortalitede azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Özetle KRT daha senkron bir kasılma oluşturarak sol ventrikül fonksiyonlarını olumlu olarak etkiler ve hastalarda klinik gidişte olumlu değişikliklere yol açabilir.

Yapılan çalışmalarda KRT’ nin, kalp yetersizliği semptomlarını azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı, kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışı azalttığı ve ventriküler *remodellingi* azalttığı gösterilmiştir.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile atriyoventriküler ve ventriküler senkronizasyon bozukluğu olan, ilaç tedavisine dirençli kalp yetersizliği olgularında semptomatik iyileşme sağlanarak morbidite ve mortalitenin azalabileceği ortaya konmuştur.

KRT Endikasyonları

KRT endikasyonları için günümüzde pediyatrik hasta grubuna yönelik tedavi kılavuzu oluşturulmamış olmakla birlikte erişkin tedavi kılavuzlarından yararlanılmaktadır.

2013 Avrupa Kalp Derneği kronik kalp yetmezliği tedavi kılavuzuna göre **(Tablo IV)**;

- Optimal tedaviye karşın (en az 3 ay) kontrol altına alınamayan NYHA *klas* III ve IV kalp yetmezliği,
- Sol ventrikül EF (*Left ventricular ejection fraction*; LVEF) ≤ 35 ,
- Sol dal bloğu (Left bundle branch bloc, LBBB) ile birlikte QRS süresi ≥ 150 msn olması şartı aranmaktadır.

Tablo IV. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi için kılavuz endikasyonları.

Öneriler	Klas	Kanıt Düzeyi
LBBB; QRS süresi ≥ 150 ms, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$, OMT'ye rağmen NYHA <i>klas</i> II, III ve IV olanlarda	I	A
LBBB; QRS süresi 120-150 ms, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$, OMT'ye rağmen NYHA <i>klas</i> II, III ve IV olanlarda	I	B
LBBB yok; QRS ≥ 150 ms, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$, OMT'ye rağmen NYHA <i>klas</i> II, III ve IV olanlarda	IIa	B
LBBB yok; QRS süresi 120-150 ms, sinüs ritminde olan kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$, OMT'ye rağmen NYHA <i>klas</i> II, III ve IV olanlarda	IIb	B
QRS süresi ≥ 120 ms, atriyal fibrilasyonu olan, kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$, OMT'ye rağmen NYHA <i>klas</i> II, III ve IV olanlarda, ayrıca $\%100$ 'e yakın biventriküler uyarı oranı sağlanabilecekse	IIa	B
QRS süresi ≥ 120 ms, atriyal fibrilasyonu olan, kronik kalp yetersizliği, sol ventrikül EF $\leq 35\%$, OMT'ye rağmen NYHA <i>klas</i> II, III ve IV olan ancak biventriküler uyarı tam olarak sağlanamayan hastalarda AV nod ablasyonu	IIa	B
Atriyal fibrilasyonu olup, hız kontrolü amaçlı AV nod ablasyonu yapılacak hastalara düşük sol ventrikül EF mevcutsa	IIa	B

OMT: Optimal medikal tedavi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LV: Sol ventrikül, AV: Atriyoventriküler, KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, LBBB: Sol dal bloğu, NYHA: New York Heart Association)

İmplantasyon

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi amacıyla üç odacıklı kalp pili yerleştirilmektedir. Sağ atrium, sağ ventrikül ve koroner sinüs yan dalları vasıtasıyla sol ventriküle elektrod yerleştirilir. Sol ventrikül (*left ventricle*; LV) elektrodu koroner sinüs yoluyla yerleştirilir. Koroner sinüs anjiyografisi yapılarak koroner venöz anatomi belirlenir, sol ventrikül serbest duvarından gelen venler tespit edilerek elektrod bu venlere yerleştirilir. Elektrod yerleşimi için sol ventrikül lateral ve posterolateral dallar sıklıkla tercih edilir. Elektrod yeri sol anterior oblik (left anterior oblique; LAO) pozisyonunda floroskopi ile değerlendirilir.

İmplantasyon komplikasyonları

Biventriküler kalp pili işlemi standart çift odacıklı *pacemaker* ve ICD sistemlerine oranla daha fazla preoperatif, intraoperatif ve postoperatif riske sahiptir. Çalışmalarda standart kalp pili işlem komplikasyonlarına ilaveten %1-2 düzeyinde koroner sinüs diseksiyonu, perforasyonu ve tamponad gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Geç dönem elektrot komplikasyonunları da nadir değildir.

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi Sonrası İzlem

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi yararını en üst düzeye çıkarmak için uygun tedavilerin yapılması ve hastaların yakın izlenmesi önemlidir. Pil yerleştirildikten hemen sonra özgül KRT izlemesine başlanmalıdır; bu işlemin odak noktasını, işlemle ilişkili komplikasyonların saptanması, düzeltilmesi ve cihazın optimum şekilde programlanması oluşturmaktadır. Hastanın taburcu edilmeden önceki bakımında ise, klinik değerlendirmenin yanı sıra optimum atriyoventriküler (AV) ve interventriküler (VV) aralıkları değerlendirmesini de kapsayan KRT cihaz programlaması bulunmalıdır. Hastalar taburcu edildikten 1 ay sonra yeniden görülmeli ve daha sonrası için 3-6 ay aralıklı vizitler planlanmalıdır.

Medikal kalp yetersizliği tedavisi bu sırada optimize edilerek devam ettirilmelidir. Ekokardiyografi, 6 dakikalık yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi, KRT'nin kalp işlevi üzerindeki etkileriyle ilgili bilgi sağlamaktadır. Tipik bir cihaz izleme sürecinde cihazın işlevinin en iyi şekilde programlanması oldukça önemlidir. Tedaviye yanıtı belirsiz olan hastalarda, ekokardiyografi kılavuzluğunda AV ve VV zamanlama optimizasyonu uygulanması tavsiye edilmektedir. Uzun dönemli izleme sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde KRT'de aralıklı veya kalıcı kayıp olabilir. Tedavideki bu kesinti çoğu zaman atriyal taşiaritmilerin ortaya çıkmasına bağlıdır ve bu hastalarda KY'nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışların sık görülen bir nedenidir.

KRT tedavisi uygulanan hastaların % 30'u tedaviden fayda görmemektedir. Semptomları iyileşme veya kötüleşme göstermemekte ve ventriküler yeniden şekillenmenin düzelmesine yönelik ekokardiyografi kanıtı bulunmamaktadır. Bu hastaların KRT'den fayda görememelerinin sebebi tam olarak açıklığa

kavuşturulamamıştır. Resenkronizasyona uygun tipte mekanik senkronizasyon bozukluğunun olmaması, sol ventrikül skar dokusunun fazla olması, koroner sinüs leadinin en geç kasılan bölgeye yerleştirilememesi, lead bölgesinde skar olması, sol ventrikülün geri dönüşümsüz ileri derecede dilatasyonu ve hastanın eşlik eden morbid durumları yer alır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için objektif kriterlerinin her hastada izlenmesi gerekmektedir (**Tablo V**). KRT izleminde erişkinlerde uygulanan kriterler çocukluk çağı hasta grubunda uygulanmasının doğruluğu tartışma konusudur. Değişik anatomik yapıdaki hastaların seçimi için daha uygun kriterler oluşturulmalıdır.

Tablo V. Kardiyak resenkronizasyon tedavisine olumlu yanıtın klinik ve bazı temel ekokardiyografi göstergeleri.

A. Klinik yanıt	B. Ekokardiyografi yanıtı
• NYHA sınıf artışı (>1) • 6 dakikalık yürüme testinde artış (>30m) • Minnesota kalp yetmezliği yaşam skorumunda düzelme (>10 puan) • Egzersiz testinde VO₂max artışı (>1ml/kg/dk) • Hastaneye yatışta azalma • Ölümde azalma	• Ejeksiyon fraksiyonunda >%5 mutlak artış • Ejeksiyon fraksiyonunda >%25 göreceli artış • dP/dt artışı • Mitral yetersizliğinde azalma • Miyokard performans indeksinde azalma • Sistol sonu hacminde >%15 azalma • Sol atrium hacminde azalma

*NYHA: New York Heart Association.

Kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıtsızlık nedenleri oldukça fazla sayıdadır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu öncesinde bu yönden hastaların değerlendirilmesi başarı oranını artırabilir. Sonuç olarak, KRT için hasta seçiminde mutlaka kişisel değerlendirme gerekmektedir. KRT sonrası fayda için; ventrikül içi ve ventriküller arası senkronizasyon bozukluğu, optimal AV interval, iskemik segmentlerden uzağa ve geciken sol ventrikül duvarına elektrot implantasyonu gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure (MIRACLE). N Engl J Med 2002;346:1845-1853.
2. Atkins DL, Kenney MA. Automated external defibrillators: safety and efficacy in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 2004; 51: 1443-62.

3. Auslenderu M. Pathophysiology of pediatric heart failure. *Progress in Pediatric Cardiology* 2000;11:175-184.
4. Balaji S. Medical therapy for sudden death. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 1379-87.
5. Begley DA, Mohiddin SA, Tripodi D, Winkler JB, Fananapazir L. Efficacy of implantable cardioverter defibrillator therapy for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 1887-96.
6. Berul CI, Barrett KS. Unique aspects of pacemaker implantation in pediatric patients. In *Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease*; Walsh EP, Saul JP, Triedman JK. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001; pp 303-320.
7. Berul CI, Barrett KS, Walsh EP. Implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. In *Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease*; Walsh EP, Saul JP, Triedman JK (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001; pp 321-333.
8. Bostan OM, Çeliker A, Karagöz T, Özer S, Özme S. Dual chamber cardiac pacing in children: Single chamber pacing dual chamber sensing cardiac pacemaker or dual chamber pacing and sensing cardiac pacemaker? *Pediatr Int.* 2002; 44: 635-40.
9. Bradley K, Desai A, Coman J, et al. Long term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:72-77.
10. Brignole M, Auricchio A, Gonzalo B-E, et al. Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on Cardiac Pacing and Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2013.
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure (COMPANION). *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
12. Brugada P, Brugada R, Mont L, et al. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 455-7.
13. Bruno E, Maisuls H, Juaneda E, Moreyra E, Alday LE. Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in the young. *Cardiol Young.* 2002; 12: 147-52.
14. Campbell RM, Raviele AA, Hulse EJ, et al. Experience with a low profile bipolar, active fixation pacing lead in pediatric patients. *PACE* 1999; 22: 1152-1157.
15. Case CL. Substrates for sudden cardiac death. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 1223-7.
16. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, for the MUSTIC study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Eng J Med* 2001;344:873-880.

17. Celiker A, Alehan D, Oto A, Ozme S. Long-term clinical experience with a steroid-eluting active fixation ventricular electrode in children. *Am J Cardiol* 1997; 80: 355-358.
18. Choi GR, Porter CB, Ackerman MJ. Sudden cardiac death and channelopathies: a review of implantable defibrillator therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 1289-303.
19. Clark JM, Case CL. Implantable defibrillators. In *Arrhythmias after Surgery for Congenital Heart Disease*; Balaji S, Gillette PC, Case CL (eds), Arnold, London, 2001; pp 141-153.
20. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF). *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
21. Cohen MI, Buck K, Tanel RE, et al. Capture management efficacy in children and young adults with endocardial and unipolar epicardial systems. *Europace* 2004; 6: 248-255.
22. Cooper JM, Stephenson EA, Berul CI, Walsh EP, Epstein LM. Implantable cardioverter defibrillator lead complications and laser extraction in children and young adults with congenital heart disease: Implications for implantation and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 344-349.
23. Cutler NG, Karpawich PP, Cavitt D, Hakimi M, Walters HL. Steroid-eluting epicardial pacing electrodes: six-year experience of pacing thresholds in a growing pediatric population. *PACE* 1997; 20: 2943-2948.
24. Cynthia M. Tracy, Andrew E. Epstein, Dawood Darbar, et al. ACC/AHA/HRS 2012 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2008 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation* 2013; 60(3): e6-e75.
25. Çeliker A, Alehan D, Tokel NK, Lenk MK, Özme S. Initial experience with dual-sensor rate-responsive pacemakers in children. *Eur Heart J.* 1996; 17: 1251-5.
26. Çeliker A, Ceviz N, Alehan D, Lenk MK, Özme S. Comparison of normal sinus rhythm and pacing rate in children with minute ventilation single chamber rate adaptive permanent pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21: 2100-4.
27. Çeliker A, Kafalı G, Doğan R. Cardiovertor defibrillator implantation in a child with isolated noncompaction of the ventricular myocardium and ventricular fibrillation. *PACE* 2004; 27: 104-108.
28. Çeliker A, Şahiner ÜM, Özer S. Ailesel katekolaminerjik ventriküler taşikardi: 4 olgu sunumu. *TAPE* 2003; 1: 85-90.
29. Çeliker A, Tokel K, Balkancı F, et al. Venous obstruction due to insertion of permanent transvenous pacemaker electrodes in children. *Cardiol Young* 1997; 7: 375-377.
30. Dilber E, Çeliker A, Karagöz T, Kalkanoglu HS. Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25:1784-5.

31. Elshershari H, Çeliker A, Özer S, Özme S. Influence of D-net (EUROPEAN GSM-standard) cellular telephones on implanted pacemakers in children. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1328-30.
32. Friedman RA, Moak JP, Garson A. Active fixation of endocardial pacing leads: The preferred method of pediatric pacing. *PACE* 1991; 14: 1213-1216.
33. Friedman RA, Van Zandt H, Collins E, et al. Lead extraction in young patients with and without congenital heart disease using the subclavian approach. *PACE* 1996; 19: 778-783.
34. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation.* 2003; 108: 965-70.
35. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet.* 2000; 356: 975-81.
36. Gillette PC. Implantation technique for pediatric cardiac pacing. In *Pediatric Cardiac Pacing*; Gillette PC, Zeigler VL (eds). Futura, Newyork, 1995; pp 37-62.
37. Gillette PC. Pacing indications and choosing the most appropriate generator. In *Pediatric Cardiac Pacing*; Gillette PC, Zeigler VL (eds). Futura, Newyork, 1995; pp 9-22.
38. Gillette PC, Zeigler VL, Winslow AT, Kratz JM. Cardiac pacing in neonates, infants, and preschool children. *PACE* 1992; 15: 2046-2049.
39. Goel AK, Berger S, Pelech A, Dhala A. Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 370-8.
40. Gradaus R, Wollmann C, Kobe J, et al. Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in children and young adolescents. *Heart.* 2004; 90: 328-9.
41. Horenstein MS, Hakimi M, Walters H, Karpawich PP. Chronic performance of steroid-eluting epicardial leads in a growing population: A 10-year comparison. *PACE* 2003; 26: 1467-1471.
42. Horenstein MS, Karpawich PP. Pacemaker syndrome in the young: Do children need dual chamber is the initial pacing mode? *PACE* 2004; 27: 600-605.
43. Kammeraad JAE, Rosenthal E, Bostock J, et al. Endocardial pacemaker implantation in infants ≤ 10 kilograms. *PACE* 2004; 27: 1466-1474.
44. Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, et al. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1095-102.
45. Karagöz T, Çeliker A, Hallioglu O, Özme S. Unusual extraction of an active fixation ventricular pacing lead with outer coil fracture in a child. *Europace.* 2003; 5:185-7.
46. Karagöz T, Çeliker A. The influence of mental and physical stress on the autocapture function in children. *J Interv Card Electrophysiol.* 2003; 9: 43-8.

47. Karpawich PP. Chronic right ventricular pacing and cardiac performance: The pediatric perspective. *PACE* 2004; 27: 844-849.
48. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*. 2004; 109: 1994-2000.
49. Klug D, Vaksman G, Jarwe M, et al. Pacemaker lead infection in young patients. *PACE* 2003; 26: 1489-1493.
50. Korte T, Koditz H, Niehaus M, Paul T, Tebbenjohanns J. High incidence of appropriate and inappropriate ICD therapies in children and adolescents with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27: 924-32.
51. Kucukosmanoglu O, Çeliker A, Özer S, Karagöz T. Compatibility of automatic threshold tracking pacemakers with previously implanted pacing leads in children. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002; 25:1624-7.
52. Lau YR, Gillette PC, Buckles DS, Zeigler VL. Actuarial survival of transvenous pacing leads in a pediatric population. *PACE* 1993; 16: 1363-1367.
53. Lau YR. Lead selection. In *Pediatric Cardiac Pacing*; Gillette PC, Zeigler VL (eds). Futura, Newyork, 1995; pp 23-36.
54. Maginot KR, Mathewson JW, Bichell DP, Perry JC. Applications of pacing strategies in neonates and infants. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 11: 65-75.
55. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51: 1305-46.
56. Molina JE, Dunnigan AC, Crosson JE. Implantation of transvenous pacemakers in infants and small children. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 689-694.
57. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137– 1146.
58. Myung K. Park. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. Mosby Elsevier, 2008:558-574.
59. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000;102:3053-3059.
60. O’Laughlin MP. Congestive heart failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:263.
61. Oğuz E. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi. Kalıcı Kalp Pilleri ve İmplant Edilebilir Defibrilatörler (Oto A, Aytemir K, Çeliker A, Köse S, Özün B). *Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basım Evleri* 2006;191-200.
62. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
63. Pelech AN, Neish SR. Sudden death in congenital heart disease. *Ped Clin N Am* 2004; 51: 1257-71.

64. Pier D, Lambiase, Craig Barr, Dominic A.M.J. Theuns, et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *European Heart Journal* March 26; 2014.
65. Polderman FN, Cohen J, Blom NA, et al. Sudden unexpected death in children with a previously diagnosed cardiovascular disorder. *Int J Cardiol.* 2004; 95: 171-6.
66. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002; 106: 69-74.
67. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al. Percutaneous implantation of an entirely intra-cardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med* 2015; 373(12):1125-1135.
68. Rodriguez-Cruz E, Karpawich PP, Lieberman RA, Tantengco MV. Biventricular pacing as alternative therapy for dilated cardiomyopathy associated with congenital heart disease. *PACE* 2001; 24: 235-237.
69. Rosenheck S, Elami A, Amikam S, Erdman S, Ovsyshcher IE. Single pass lead VDD pacing in children and adolescents. *PACE* 1997; 20: 1961-1966.
70. Rosenthal E. A cosmetic approach for pectoral pacemaker implantation in young girls. *PACE* 2000; 23: 1397-1400.
71. Rosenthal E, Bostock J, Qureshi SA, Baker EJ, Tynan M. Single pass VDD pacing in children and adolescents. *PACE* 1997; 20: 1975-1982.
72. Sachweh JS, Vazquez-Jimenez JF, Schondube FA, et al. Twenty years experience with pediatric pacing: epicardial and transvenous stimulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 455-461.
73. Seiden HS, Camunas JL, Fishburger SB, et al. Use of single lead VDD pacing in children. *PACE* 1997; 20: 1967-1974.
74. Silka MJ. Sudden cardiac death. . In *Arrhythmias after Surgery for Congenital Heart Disease*; Balaji S, Gillette PC, Case CL (eds), Arnold, London, 2001; pp 141-153.
75. Stefanelli CB, Bradley DJ, Leroy S, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for life-threatening arrhythmias in young patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002; 6: 235-44.
76. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 871-876.
77. Strieper M, Karpawich P, Frias P. Initial experience with cardiac resynchronization therapy for ventricular dysfunction in young patients with surgically operated congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1352-1354.
78. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart.* 2003; 89: 66-70.

79. Sun ZH, Happonen JM, Bennhagen R, et al. Increased QT dispersion and loss of sinus rhythm as risk factors for late sudden death after Mustard or Senning procedures for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 138-41.
80. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Penelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Eng J Med* 1988; 318: 19-33.
81. Till JA, Jones S, Rowland E, Shinebourne EA, Ward DE. Endocardial pacing in infants and children 15 kg or less in weight: medium-term follow-up. *PACE* 1990; 13: 1385-1392.
82. Van Bommel RJ, Bax JJ et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT subanalysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470-2477.
83. Van Hare GF. Catheter and surgical ablation. In *Arrhythmias after Surgery for Congenital Heart Disease*; Balaji S, Gillette PC, Case CL (eds), Arnold, London, 2001; pp 304-328.
84. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extend of left ventricular reverse remodelling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:483-490.
85. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*, 2002;105:438-445.
86. Zeigler VL. Pacing system follow-up. In *Pediatric Cardiac Pacing*; Gillette PC, Zeigler VL (eds). Futura, Newyork, 1995; pp 205-242.