

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLARDA KARŞILAŞILAN
VENTRİKÜLER DİSRİTMİLERİN TEDAVİSİNDE
PROPAFENONUN ETKİLİLİĞİ**

T 48536

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ümit ŞEN

İSTANBUL, 1996

Uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan, yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, öncelikle Çocuk Sağlığı Enstitüsü Başkanı Prof. Dr. Günay SANER ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Talat CANTEZ olmak üzere, bütün hocalarım ve başasistanlarıma şükran duygularımı sunarım.

Tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında her aşamada, yol gösteren ve büyük destek sağlayan, tez hocam Sayın Prof. Dr. Talat CANTEZ' e, bu çalışmanın yürütülmesinde unutulmayacak kadar çok katkıda bulunan, emek ve zaman harcayan Sayın Doç. Dr. Aygün DİNDAR' a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanması sırasındaki yardımlarından dolayı Kardiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına ve Genetik Polikliniği çalışanlarına müteşekkirim.

Tezin yazımı, literatürlerin bulunması, istatistik analizlerin yapılması ve daha pek çok konuda her an destek ve yardımlarını hissettiğim sevgili dostlarıma, yakınlarıma ve aileme teşekkür ederim.

Ümit Şen

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-40
GEREÇ ve YÖNTEM	41-44
BULGULAR	45-54
TARTIŞMA	55-72
SONUÇLAR	73-74
ÖZET	75-76
KAYNAKLAR	77-84

GİRİŞ

Kalp ritim bozukluklarının tanısı, tedavisi ve prognozunun belirlenmesi, çocuk hekimlerinin, birçok güçlüklerle karşılaştıkları klinik durumların başında gelir. Çocuk kardiyologlarının, ritim bozuklukları ve bunlara bağlı komplikasyonlar konusunda, gelişen tanı yöntemleri ile artan bilgileri, doğumsal kalp hastalıklarının tedavisinde kardiyovasküler cerrahi girişimlerin artan sıklıkta uygulanması sonucu ritim bozukluğu insidansında yükselme, neredeyse hergün yeni bir antiaritmik ilacın kullanıma girmesi ve son olarak da ritim bozukluklarının tedavisinde gerek kateter ablasyon uygulamaları gerekse cerrahi ablasyon tekniğindeki ilerlemeler, bu konuyu güncel ve ilginç bir hale sokmaktadır.

Organik kalp hastalığı olmayan çocuklarda, en sık rastlanan disritmi tipi ventriküler erken vurudur. Sıklık, 24 saatlik EKG Holter monitorizasyonu ile % 16-20 olarak bildirilmektedir^{9,43,54,76}.

İlerleyen cerrahi teknikler ve giderek düzelen ameliyat önce ve sonrası bakım, kalp ameliyatı geçirmiş çocukların sayısında önemli artışa neden olmaktadır. Bu çocukların bir bölümünde ileti sistemindeki ameliyat sonrası değişiklikler sonucu çeşitli disritmiler gözlenmektedir. Özellikle, Fallot tetralojisinde düzeltme ameliyatında olduğu gibi ventriküllere cerrahi girişimde bulunulması veya aort stenozunda olduğu gibi, ameliyat öncesi dönemde sol ventrikül basıncının yükselmesi, ventrikülde skarlaşmaya ve bunun sonucunda ventriküler disritmilerin gelişmesine neden olur. Düzeltme ameliyatı olmuş vakaların % 67' sinde ventriküler erken vuru, % 10-15' inde ise ventriküler taşikardi (VT) görülmektedir. Ventriküler disritmisi olan ameliyatlı vakalarda % 30 oranında ani ölüm riski olduğu belirtilmektedir⁹².

Her iki grupta da, tedavi endikasyonları konusunda kesin bir fikir birliği bulunmamaktaysa da, ventriküler taşikardi atakları gözlenen veya semptomatik olan hastalar tedavi edilmelidir. Ani ölüm riskinin yüksek olması nedeni ile organik kalp

hastalığı bulunan ventriküler disritmili vakalarda tedavi endikasyonları sağlıklı vakalardakinden daha geniş tutulmalıdır.

Kateter ablasyon ve cerrahi ablasyon tekniklerindeki ilerlemelere karşın, disritmi tedavisinde ilaç uygulamaları, günümüzde de önde gelen tedavi yöntemi olma özelliğini korumaktadır. Ancak kullanılmakta olan antiaritmik ilaçların, zaman zaman disritimleri yeteri kadar baskılayamamaları veya ciddi yan etkilere yol açmaları, daha yeni ilaçların araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Propafenon, membran stabilize edici antiaritmik ilaçlar grubunda (Sınıf IC) yer alan, göreceli olarak yeni bir ilaçtır. Hızlı aksiyon potansiyeli üzerine olan etkisi lidokain ve kinidine benzerlik gösterir; ayrıca yavaş aksiyon potansiyelini de inhibe eder ve orta derecede β bloker etkisi de bulunmaktadır. Erişkinlerde^{17,18,51,84} disritmi tedavisinde geniş bir yelpazede kullanılmalarına karşın, çocuklarda deneyimler kısıtlıdır

Bu çalışmada, sağlıklı ve organik kalp hastalığı olan çocuklarda, kalp ritim bozuklukları içerisinde sık karşılaşılan bir grup olan ventriküler disritmiler üzerinde, propafenonun, uzun süreli tedavide, etkililik ve güvenilirliği incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

KALBİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ

Kalpte fizyolojik uyarı oluşumu ve iletimi:

Kalp fizyolojik koşullarda, sinoatriyal (SA) düğümde düzenli olarak oluşan uyarıların atriyum miyokardına ve oradan sırası ile atriyoventriküler (AV) düğüm, His demeti, sağ ve sol dallar ile Purkinje lif ağı üzerinden ventrikül miyokardına yayılımı sonucu, ritmik olarak kasılır. SA düğüm hücreleri otomatizmaya sahiptir; yani bu hücreler kendi kendilerine depolarize olabilirler. Otomatizmaya sahip hücrelerin membranlarının, dinlenme durumunda, hücre içine sodyum iyonlarını aldıkları düşünülmektedir. Bu nedenle böyle bir hücrede, repolarizasyon sonrası dinlenme durumunda hücre içi potansiyel sabit kalmaz ve kendiliğinden giderek yükselir. Ventrikül miyokardı ve Purkinje liflerinde olduğu gibi, kalpteki hücrelerin çoğunun, dinlenme membran potansiyeli (Membran resting potential, MRP, diastolik potansiyel) - 90 mV düzeyindedir. Sinir hücresindeki benzer şekilde aksiyon potansiyelinin gelişebilmesi için, hücre içi depolarizasyonunun - 60 mV düzeyine yükselmesi gereklidir. Bu kritik değere eşik potansiyel adı verilir. Aksiyon potansiyeli, ya sinoatriyal düğüm hücresinde olduğu gibi kendiliğinden ya da elektriksel veya kimyasal bir uyarı sonucunda oluşur. Kalpte SA düğüm dışında, AV düğüm ve buna komşu atriyum bölgeleri, His demeti ve Purkinje lifleri gibi başka bazı bölgelerdeki hücrelerde de otomatisite, yani kendiliğinden aksiyon potansiyeli oluşturabilme özelliği vardır. SA düğüm, latent odaklar olarak adlandırılan bu bölgelere göre, daha çabuk kendiliğinden depolarizasyona uğradığı için, diğer bölgelerdeki otomatisite özelliğine sahip hücreler deşarj olma olanağı bulamazlar.⁹⁶

Kalpteki fizyolojik gelişimin 100 yılı aşkın bir süredir araştırılmasına karşın, önemli ilerlemeler, son 40 yıl içinde hücre içi kayıt sisteminin geliştirilmesini izleyerek sinir uyarılması sırasında gelişen iyonik akımları incelemek için kullanılan voltaj klamp tekniğinin kalp kası hücrelerinde de uygulanması ile gerçekleşmiştir. Bu

yöntemle, aksiyon potansiyeli düzeyinde yer alan sabit herhangi bir membran potansiyelindeki, hücre içine veya dışına yönelik akımlar kaydedilebilir. Böylece miyokardın farklı bölgelerinde yerleşik hücrelerde aksiyon potansiyelini oluşturan iyonik akımların özellikleri ve ilaçlara verdiği yanıtlar incelenebilir. İyonların membrandan kendilerine özgü kanallar aracılığı ile geçtikleri düşünülmektedir. Akımın yönünü, kanalların açık olduğu durumda, iyonun membranın her iki yüzeyi arasındaki konsantrasyon farkı belirler. Başlıca akım türleri aşağıda sıralanmıştır:^{46,58}

I. Hücre içine yönelik katyon akımları: Membranın depolarize olmasını sağlayan akımlardır. Başlıca tipleri şunlardır:

I.1) Hızlı sodyum akımı (I_{Na}): Depolarizasyonun başlangıcında sodyum kanallarının 1-2 milisaniye süre ile açılması sonucu oluşan ve aksiyon potansiyelinin faz 0'ını oluşturan güçlü bir akımdır. Bu akım sonucu oluşan ve "hızlı yanıt" veya "sodyum kanal" tipi olarak adlandırılan kardiyak aksiyon potansiyeli, atriyal ve ventriküler karda, His - Purkinje hücrelerinde ve büyük olasılıkla aksesuar atriyoventriküler ileti dokusunda (Wolff - Parkinson - White sendromundaki Kent hüzmesi gibi) görülür. Bu hücrelerin dinlenme potansiyeli yaklaşık - 90 mV düzeyinde olup, başlangıçtaki hızlı faz 0 depolarizasyonu için, pozitif yük taşıyıcısı olarak sodyum iyonlarını kullanırlar.

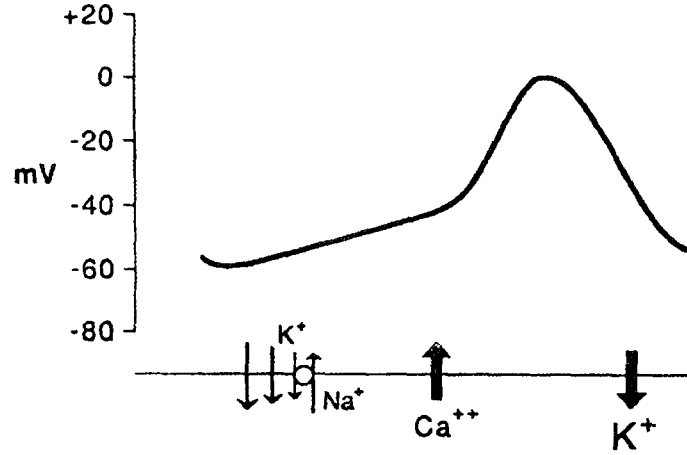
I.2) Hücre içine yönelik ikinci yavaş akım (I_{si} , second inward current): Aksiyon potansiyelinin faz 0'ı sırasında aktive olur, giderek yükselir, faz 2'de en yüksek değere ulaşır ve faz 2'nin sonuna doğru sona erer. Faz 0 sonrası depolarizasyonun sürdürülmesi ve, plato fazının (Faz 2) oluşmasından sorumludur. Sinüs düğümü ve AV düğüm hücrelerinde görülür. Bu akım sonucu oluşan aksiyon potansiyeli "yavaş yanıt" veya "kalsiyum kanal" tipi olarak adlandırılır.

I.3) Hücre içine yönelik sürekli (bazal) akım: Bütün fazlarda, az miktarda da olsa sürekli Na^+ ve biraz da Ca^{++} sızmasına bağlı, görülen zayıf bir akımdır. Pacemaker hücrelerde diyastolik depolarizasyonu sağlar.

II. Hücre dışına yönelik katyon akımları: Membranın repolarizasyonunu sağlarlar.

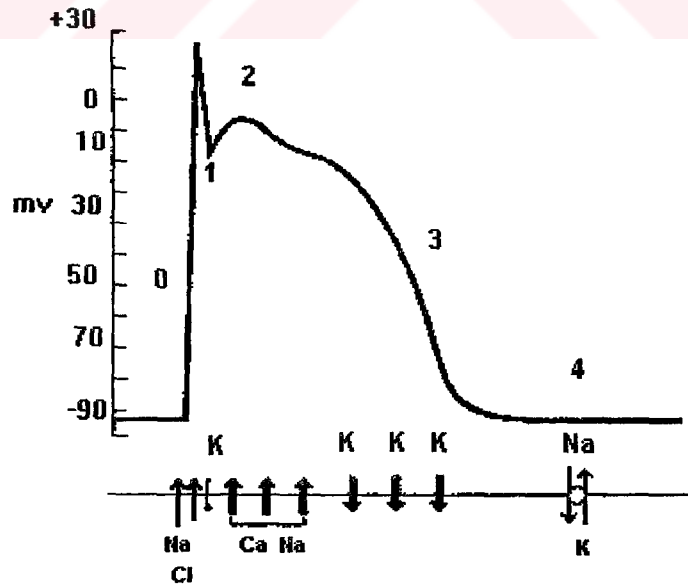
II.1. Geçici dışa yönelik akım (Transient outward current I_{To}): Önceleri bu akım pozitif dinamik akım I_{qr} veya erken dışa yönelik akım (Early outward current I_{eo}) olarak adlandırılır ve Cl^- iyonları tarafından taşındığı düşünülürdü. Daha sonra bu

akımın oluşumunda K^+ iyonlarının daha çok rol oynadığı gösterildi. I_{T0} , Purkinje liflerinin aksiyon potansiyellerinde görülen, faz 0 ile plato fazı arasında yer alan, hızlı repolarizasyon fazının (Faz 1), yani çentiklenmenin oluşumundan sorumludur.



Şekil 1: Yavaş yanıtli aksiyon potansiyeli ve fazları. Yukarı yönelik oklar hücre içine, aşağı yönelik oklar hücre dışına akımı göstermektedir.¹³

II.2. I_K (I_x): Bu akım asıl olarak K^+ tarafından taşınır. Aksiyon potansiyelinin -40 mV düzeyine inmesi ile aktive olur ve transmembran potansiyelin dinlenme düzeyine dönmesini, hücrenin repolarizasyonunu sağlar.



Şekil 2: Hızlı yanıtli aksiyon potansiyeli ve fazları. Yukarı yönelik oklar hücre içine, aşağı yönelik oklar hücre dışına iyon akımlarını göstermektedir.¹³

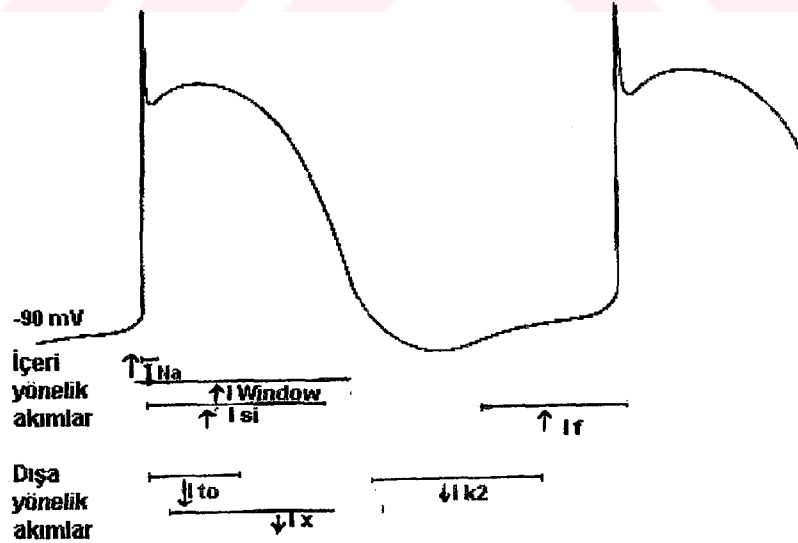
II.3. I_{K1} : Dışa yönelik taban akımı olarak da adlandırılan bu akım, voltaja bağımlıdır ve büyük oranda K^+ ile taşınır. Kalp hücrelerinde dinlenme potansiyelini sağlar.

III. Pacemaker (Uyarı oluşturucu) dalgalar:

Ventriküler pacemaker hücrelerin (Purkinje liflerinin) yavaş depolarizasyonu, iki değişik akım sonucu oluşur; dışa yönelik katyon akımı ve içe yönelik sürekli (bazal) akım.

I_{K2} : Bu pacemaker akım, voltaj klamp tekniği ile ilk kez koyun Purkinje lifleri ile yapılan deneylerde gösterilmiştir. Voltaja ve zamana bağlı potasyum akımıdır. Aksiyon potansiyeli sırasında aktif olup, repolarizasyonun sonuna doğru azalarak faz 4' ün başlangıcında deaktive edilir. Bunun sonucunda pacemaker hücrelerde yavaş depolarizasyon başlar ve dinlenme dönemi dışında içe yönelik taban sodyum akımını nötralize eder (Bkz. şekil 1).

I_f : Bu akım ön planda sodyumla taşınan, içe yönelik bir akımdır. Voltaj klamp tekniği ile yapılan çalışmalarda, baryum iyonları ile I_{K1} akımının kısmen bloke edilmesi durumunda, pacemaker akıma benzer bir akım elde edilmiştir. I_{K1} ' in baryum ile azaltılması, dışa yönelik olan bu akımın, içe yönelik akım olan I_f ile etkileşimini önlemekte ve bu dalganın bozulmadan kaydedilmesini sağlamaktadır.



Şekil 3; Purkinje lifine ait aksiyon potansiyelinin çizimi. Alt bölümde iyon akımlarının zaman ile ilişkisi yaklaşık olarak gösterilmektedir.⁵⁸

I_f sinus ve AV düğüm doku hücrelerinde düşük potansiyelerde baskın pacemaker akımdır. Diğer yandan, ventriküler pacemaker hücrelerde, - 70 mV' dan daha büyük potansiyelerde pacemaker akımların çoğunluğunu I_{K2} sağlar.^{46,58}

Kalbin farklı bölgelerinde iyon kanallarının dağılımı da farklı olduğu için, aksiyon potansiyelleri de değişiktir. Başlıca iki tip aksiyon potansiyeli tanımlanmıştır⁹⁶ :

I. Hızlı yanıtı veya sodyum kanal tipi aksiyon potansiyeli : Atriyal ve ventriküler kas hücrelerinde, Purkinje hücreleri ve aksesuar yollarda bulunur. Faz 0 çok kısa ve belirgindir. Depolarizasyon Na^+ tarafından oluşturulur. Dinlenme potansiyeli - 90 mV'tur.

Faz 0 aksiyon potansiyelini gösteren yapılarda uyarı göreceli olarak hızlı ve şiddet kaybına uğramaksızın iletilir (Bkz. şekil 2).

II. Yavaş yanıtı veya kalsiyum kanal tipi aksiyon potansiyeli: Bu tip aksiyon potansiyeli, sinoatriyal düğüm, AV düğüm ve bunların çevresindeki hücrelerde bulunur. Depolarizasyon yavaş olarak gelişir ve asıl olarak Ca^{++} iyonunun girişine, I_{si} 'ye bağlıdır. Bu yapılar uyarıyı yavaş iletirler, uyarı şiddetini yitirir ve kolaylıkla bloke edilebilir. Dinlenme membran potansiyelinin 4. faz sırasında giderek yükselmesi ve kendiliğinden eşik değere ulaşması nedeni ile kalbin pacemakere olarak görev yaparlar; yani çoğu otomatisite özelliğine sahiptir. Benzer şekilde bazı hızlı yanıtı hücrelerde de, hızları daha yavaş olmakla birlikte, otomatisite özelliği bulunmaktadır.

Ventrikül miyokard hücresi veya Purkinje liflerinden aksiyon potansiyeli kaydedildiğinde 5 döneme ayrılabilir (Bkz. Şekil 2):

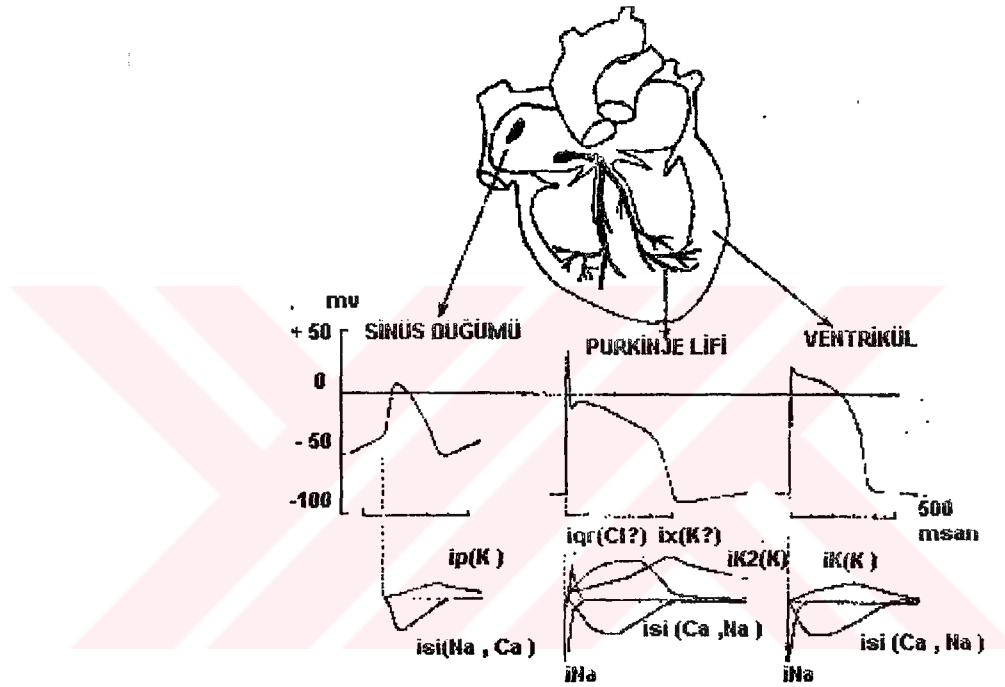
Faz 0 : Transmembran potansiyelin dinlenme değerinden (- 90 mV), 1 - 2 milisaniye içerisinde + 20 mV'a yükseldiği fazdır; bu nedenle fırlama (upstroke) fazı adı da verilir.En kısa faz olup, hızlı sodyum kanallarının açılmasına bağlı olarak gelişir.

Faz 1 : Yükselmiş membran potansiyelinin, Na^+ kanallarının ani olarak kapanması ile bir miktar düşmesi sonucu oluşur, aynı zamanda klorun hücre içine girmesinin de etkili olduğu düşünülmektedir. Erken hızlı repolarizasyon fazı olarak da adlandırılır.

Faz 2 : Yavaş açılıp kapanan kalsiyum kanallarının açılmasına bağlı olarak gelişen, plato fazı olarak da adlandırılan, aksiyon potansiyelinin en uzun fazıdır.

Faz 3 : Ana potasyum kanallarının açılması ile K^+ iyonunun hücre dışına çıkışına bağlı olarak dinlenme membran potansiyelinin olduğu asıl repolarizasyon fazıdır.

Faz 4 : Repolarizasyon sonrası, aksiyon potansiyelinin kaybolduğu dinlenme fazıdır.



Şekil 4: Sinüs düğümü, Purkinje lifi ve ventrikül miyokard hücrelerinden kaydedilen aksiyon potansiyellerinin görünümü ve bu hücrelerde membran akımlarının başlıcalarının aksiyon potansiyeli ile zamansal olarak ilişkileri. İzoelektrik çizginin altında kalan akımlar depolarizasyon, üstünde kalanlar ise repolarizasyon yapıcı akımlardır ⁴⁶.

Atriyum hücresinin aksiyon potansiyeli, ventrikül hücresininki ile benzer olmasına karşın, ondan farklı olarak repolarizasyon süresi çok daha kısadır.

SA düğüm hücrelerinin aksiyon potansiyeli eğrisi, pik yaptığı bölgenin yuvarlak olması, tek repolarizasyon eğrisinin olması, eşik değere ulaşana dek yükselen 4. faz dışındaki fazların tanımlanmamış olması ile ayrılır. Bu farklılık sinüs pacemaker hücrelerinin otomatisite işlevini açıklar. AV düğüm proksimal bölge hücrelerinin aksiyon potansiyeli SA düğümdeki hücrelerinkine benzerlik gösterir.

Ventrikül hücresi ile Purkinje liflerinin aksiyon potansiyelleri birbirlerine benzemekle beraber, Purkinje liflerinde aksiyon potansiyeli süresinin daha uzun olması, dinlenme sırasında yavaş depolarizasyon gelişmesi ve faz 1 ile 2 arasında belirgin bir çentik bulunması ile farklılık gösterir.

Normal kalp ritmi ve disritmilerin fizyopatolojisi:

Normal kalp ritminin sürdürülmesi şu elektrofizyolojik özelliklerle sağlanır²⁴:

- SA düğümün, otomatisite özelliğine sahip diğer pacemaker odaklara göre, faz 4 sırasında daha erken depolarizasyona uğraması ve böylece bu odakları baskılaması.
- Uyarının, SA düğümden ventrikül miyokardına, fizyolojik ileti sistemi içinde hızlı ve uniform olarak iletilmesi.
- Bitişik durumdaki özel ileti sistemi ve miyokard liflerinin aynı anda ve uniform biçimde depolarize ve repolarize olmaları; aynı anda refrakter periyoda girmeleri ve çıkmaları.
- Purkinje liflerinin aksiyon potansiyeli süresinin ventrikül miyokardı liflerinininkilerden daha uzun olması.

Bu özelliklerin kaybolduğu durumlarda disritmiler ortaya çıkar; örneğin:

- SA düğümün otomatisitesinin yavaşlaması.
- Bazı bölgelerde aksiyon potansiyelinin ve buna bağlı olarak refrakter periyodun kısalması.
- Refrakter periyodun komşu lifler arasında farklı zamanlarda ortaya çıkması,.
- İletinin yavaşlaması veya yolunun değişmesi⁴⁶.

Kalpde otomatisitenin veya uyarı iletiminin bozulması, disritmiye yol açar. Anormal otomatisite ve tetiklenmiş aktivite otomatisite bozulmasına, re-entry ise uyarı iletiminin bozulmasına örnek olarak verilebilir³⁴.

Anormal otomatisite: SA düğümün baskılanması ya da uyarı iletiminin ileri derecede yavaşlaması veya durması sonucu, dinlenme döneminde depolarize olma özelliği taşıyan AV düğüm ve çevresindeki dokular ile His Purkinje sistemindeki latent odaklar aktive olurlar. Tekrar eden anormal boşalmalar devamlı (sustained)

ventriküler taşikardiye yol açarken, yalnız bir anormal boşalım ektopik vuru ile sonuçlanır.

Tetiklenmiş aktivite: Bu tip ektopik atışlar art-depolarizasyon (afterdepolarizasyon) sonucu ortaya çıkarlar. Art-depolarizasyonun erken ve geç olmak üzere iki tipi vardır. Erken tipte, ektopik odak, baskın olan odaktan gelen uyarı ile oluşan depolarizasyondan repolarizasyona geçerken, aksiyon potansiyelinin 3. Fazında, yeniden depolarize olur. Geç tipte ise, art-depolarizasyon, birinci depolarizasyon sonrası repolarizasyon tamamlandıktan sonra veya tamamlanmak üzere iken, aksiyon potansiyelinin 4. fazında, oluşur. Geç art-depolarizasyonun normal depolarizasyonu izleyerek tek veya ikili atışlar şeklinde ortaya çıkması sonucu, bigemine veya trigemine erken vurular görülürken, transmembran potansiyelin sürekli ve hızlı ossilasyonu sonucu, ventriküler veya supraventriküler taşikardi meydana gelir. Sürekli olan art-depolarizasyon sırasında, membran potansiyelinin, plato düzeyine yakın ikinci bir sabit dinlenme potansiyeli düzeyinde “takılı” (triggered) kaldığı düşünülmektedir.

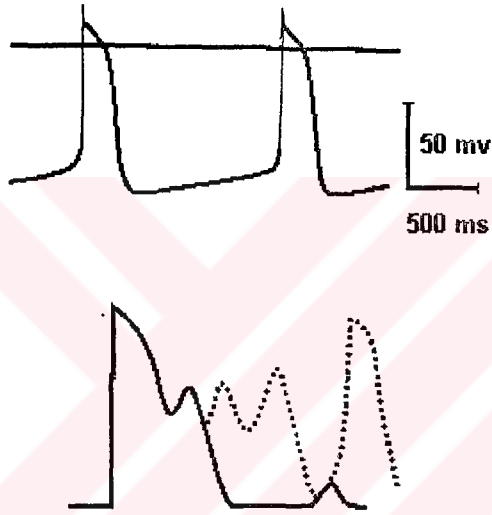
Aşağıda sıralanan çeşitli nedenler, art-depolarizasyon ve buna bağlı olarak gelişen disritmilerin ortaya çıkmasına neden olur⁵⁸:

- İskemi ve hipoksi;
- Hücreyi hiperpolarize durumda tutan potasyum akımlarının zayıflaması nedeni ile hipopotasemi;
- Serum kalsiyum düzeyinin yükselmesi;
- Dolaşımda katekolaminlerin artışı;
- Digoksin zehirlenmesi;
- Hiponatremi;
- Miyokardın deneysel olarak soğutulması ve gerilmesi;

Re-entry: İskemi, yerel zedelenme v.b. bazı nedenler sonucu, atriyum veya ventrikül miyokardında kısmi depolarizasyona uğrayan bir bölge oluşur. Bu bölgede, uyarı iletimi azalmış veya tümü ile durmuştur. Oluşan bu tek yönlü blok nedeni ile aksiyon potansiyeli normal yolu ile yayılamaz, zedelenen bölgenin çevresinden dolaşarak bu bölgeye geç ulaşır ve onu ters yönde geçerek tekrar normal miyokard bölgesine erişir. İleti hızı ile refrakter periyod arasındaki oran uygunsa, bu durum uyarının dairesel

hareket yapacak şekilde dolaşmasına neden olur. Bu dairesel dolaşım bir odakta veya bağımsız olarak birden fazla odakta görülebilir. Bunun ortaya çıkması için gerekli ön koşullar şunlardır:

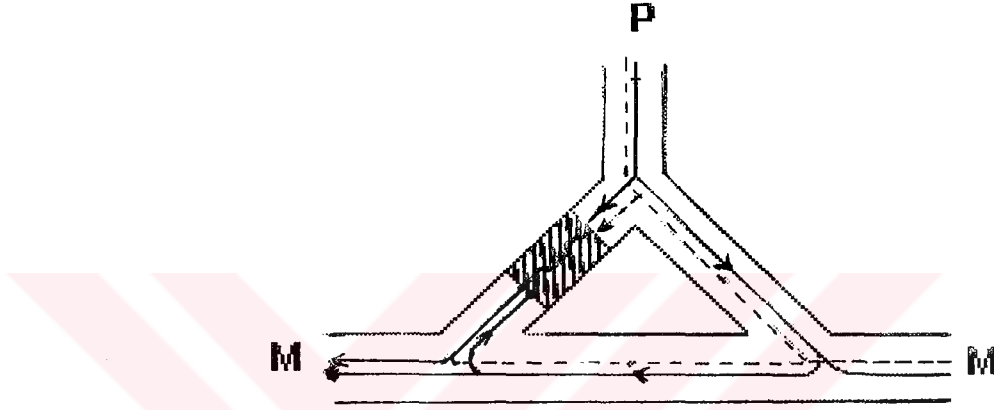
- Uyarının normal ileti sistemi üzerinden yayılmasının önlenmiş olması;
- Uyarının ikinci bir yol üzerinden ve yavaşlamış olarak iletilmesi;
- Bloğun distalindeki bölgenin gecikmiş olarak aktivasyonu;
- Proksimal bölgenin reeksitasyonu.



Şekil 5: Disritmilerin 3 ana oluşum şeklinin şematik olarak gösterilmesi. En üstte faz 4 sırasında, kendiliğinden depolarizasyon ile karakterize olan otomatisme görülüyor. Orta bölümde: Tetiklenmiş aktivite. Kesiksiz çizgi hem erken afterdepolarizasyon (repolarizasyon esnasında) hem de gecikmiş afterdepolarizasyona (repolarizasyon tamamlandıktan sonra) ait transmembran potansiyeli göstermektedir. Kesikli çizgi ise erken veya geç afterdepolarizasyondan kaynaklanan tetiklenmiş aksiyon potansiyellerine işaret etmektedir. En altta re-entry şematize edilmiştir. Burada bir ileti yolunda tek yönlü blok, dairenin bir bölümünde iletinin yavaşlaması ve tek yönlü bloğun proksimalinde bulunan dokuların yeniden uyarılması (reeksitasyon) sözkonusudur.⁴⁵

İleti hızının yavaşlaması ve refrakter periyodun kısalması sonucu, re-entry mikro düzeylerde de oluşabilir. Re-entry sonucu ortaya çıkan disritmilerin tedavisinde antiaritmik ilaçlar etkilerini şu şekilde gösterirler⁴⁶:

- Aksiyon potansiyeli süresini veya refrakter periyodu uzatarak (Kinidin, prokainamid);
- İletiyi hızlandırarak (Lidokain, fenitoin);
- Komşu miyokard ve Purkinje liflerinin aynı anda depolarize ve repolarize olmalarını sağlayarak;
- Kalsiyum kanallarını, lezyonlu bölgede ters yönlü iletiyi önleyecek biçimde bloke ederek (Örn. Verapamil, kinidin).



Şekil 6: Purkinje lifi (P) ile ventrikül miyokard hücresi (M) arasında oluşan re-entry olayının şematik olarak gösterilişi. Taralı alan, geriye doğru (retrograd) tek yönlü (unidireksiyonel) blokla beraber iletinin yavaşladığı alanı göstermektedir.

Antiarritmik droglar ve sınıflandırılması:

Disritmilerin, cerrahi olarak ve pacemaker ile tedavisindeki ilerlemelere karşın, antiarritmik droglar hala disritmilerin tedavisinde en sık kullanılan tedavi şeklidir⁵⁹. Ancak çocuklarda ilaçların denenme izninin bulunmaması, diğer bazı alanlarda kullanılan droglarda olduğu gibi, antiarritmik drogların farmakodinamik, farmakokinetik ve klinik kullanımına ilişkin bilgilerimizin klinik temellerinin büyük bir bölümünün erişkinlerden elde edilen verilere dayanmasına neden olmaktadır²⁵. Ayrıca dirençli disritmisi olan hastaların bir bölümünde, yapısal kalp hastalıklarının bulunması, çocukluk çağında kardiyak cerrahi girişimlerin giderek artan sıklık ve başarıda yapılmasına bağlı olarak daha önce karşılaşılmayan ritim bozukluklarının ortaya çıkması, durumu daha da karmaşık hale getirmektedir⁶⁴. Antiarritmik drog

seçiminde iki prensip özellikle göz önünde bulundurulmalıdır: (1) Antiaritmik drogların farmakokinetik özellikleri (dispozisyon) ve elektrofizyolojik etkileri yaşla beraber değişmektedir; başka deyişle belirgin farklılıklar yalnız çocuk ve erişkin arasında değil, aynı zamanda çocukluk çağındaki değişik yaş grupları arasında da mevcuttur. (2) Bütün antiaritmik drogların farmakolojik özellikleri kendine özgüdür⁵⁸. Günümüzde artık, çocuğun erişkinin küçük bir modeli olarak alındığı dönem kapanmış, pediatrik farmakolojinin özellikleri belirlenerek, değişik yaş gruplarındaki çocukların fizyolojik koşullarına göre tedavi kuralları geliştirilmiştir²⁵.

Farmakokinetik özellikler:

Drogların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımı yaşla beraber değişim gösterir²⁹. Bu değişim sonucu, erişkinlerde olduğu gibi çocukluk yaş grubunda da görülen bireysel genetik farklılıklara ek olarak, farmakokinetik özellikler değişik yaş gruplarında da değişiklikler gösterir.

Emilim: Drogun uygulama yerinden dolaşıma geçmesidir. Biyoyararlanım, vena cava inferiora ulaşan drog miktarına göre değerlendirilir. Bazı ilaçlar barsak lümeninden tamamen emilseler de karaciğerden ilk geçişleri sırasında büyük ölçüde metabolize olduklarından biyoyararlanımları düşük olmaktadır²⁵. İlk geçiş, "first pass" eliminasyonu olarak adlandırılan bu durum, propranolol, lidokain ve verapamil gibi birçok antiaritmik drog için geçerlidir⁵⁸. Çocuklarda erişkindeki emilim değerlerine ancak 4 yaşında ulaşılır²⁹; buna neden olan gelişimsel özellikler şunlardır:

- Gastrik sekresyonlar, intestinal motilite ve gastrointestinal kan akımında gelişme çocukluk çağı boyunca devam ettiği için, özellikle yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde ilaç emilimi yetersizdir.
- Yenidoğanlarda gastrik boşalma 6-8 saat gibi uzundur ve erişkin değerlere 6-8. aylarda ulaşır.
- Göreceli gastrik aklorhidri 3 yaşa kadar sürer.. Buna bağlı olarak fenitoin gibi zayıf asit drogların emilimi azalır.
- Yenidoğanlarda incebarsak pH'sının yüksek olması bakteri kolonizasyonunu artırarak, enterohepatik dolaşıma giren drogların klirensini azaltır.
- Düzensiz barsak peristaltizmi 4 yaşa kadar drog emilimini geciktirir.

- Çocuk olgunlaştıkça, barsak mukozası daha fazla miktarda drog emilimine izin verecek şekilde gelişir⁵⁸.

Sabit serum konsantrasyonu, uygulanan doz ne kadar yüksek ve dozlar arası süre ne kadar kısa ise o kadar yüksek olur. Drog uygulandıktan bir süre sonra serum konsantrasyonu ortalama değerin üzerine çıkar, daha sonraki dönemlerde ortalama değerin altında yer alır. Ortalama serum konsantrasyonunu değiştirmeksizin, bu dalgalanmaları en aza indirmek için doz aralıkları kısa tutulmalıdır.²⁹

Dağılım: Ufak çocuklarda, birçok antiaritmik droğun dağılım hacminin yüksek olması, daha fazla doz uygulanmasını gerektirir. Yenidoğan ve küçük sütçocuklarında toplam vücut suyunun, daha büyük çocuklara göre yüksek olması, santral kompartmanın hacminin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca yaşamın ilk aylarında drogların proteine bağlanabilirliği azalmıştır; bu özellik, (1) plazma protein içeriğinin göreceli olarak düşük olması, (2) albuminin drog bağlama yeteneğinin yetersiz oluşu, (3) serbest yağ asidi ve serbest bilirubin düzeylerinin yenidoğanda yüksek oluşu, (4) göreceli hipoksiye bağlı olarak kan pH'sının düşük olması, (5) böbrek fonksiyonlarının azalmış olması, gibi çeşitli etmenlerden kaynaklanır²⁵.

Atılım: Birçok antiaritmik ilacın eliminasyonu karaciğerde metabolize edilerek gerçekleşir. Gerek prematüre, gerekse miadında yenidoğanlarda drogların biyotransformasyon hızı, faz I ve II enzimlerinin az olan aktivitesine bağlı olarak, erişkinden birkaç kez daha azdır. İlk 2-3 haftadan sonra biyotransformasyon hızı erişkinin 2-6 katına çıkabilir; bu durum 2-3 yıl kadar devam ederek puberteye kadar giderek azalır ve erişkin değerlere iner²⁵. Başka droglarla enzim indüksiyonu veya inhibisyonu, alınan besinler, vücut ısısı, karaciğer kan akımını azaltan droglar veya karaciğer yetersizliğine yol açan hastalıklar gibi hepatik biyotransformasyonu etkileyen faktörler de bulunmaktadır⁵⁸.

Droglar ve metabolitleri ön planda böbrek yolu ile ekskrete edilir. Yenidoğan ve erken sütçocukluğu döneminde böbrek fonksiyonları henüz tam olarak olgunlaşmamıştır. Tubuler reabsorbsiyon, renal sekresyon ve glomerüler filtrasyonun her üçü de gelişmemiş olup, erişkin düzeye farklı yaşlarda ulaşırlar. Doğumda glomerüler ve tubuler fonksiyonlar erişkinin % 20'si kadardır. En erken tubuler reabsorbsiyon gelişir ve erişkin düzeye 6. ayda ulaşır. Glomerüler filtrasyon ise aynı

dönemde erişkin değerin % 70'ine ulaşırken, ancak 1. yaşda % 100'e ulaşır. Herhangi bir yaşta primer renal hastalık veya renal kan akımında azalmaya yol açan bir durum, vücudun klirens yeteneğini azaltır ve buna bağlı olarak doz ayarlaması yapılmadığı takdirde, drogun vücutta birikimi söz konusu olabilir. Antiaritmik droglar öncelikle böbrek yolu ile ekskrete edilmeseler de, metabolitleri, böbrek yetersizliği durumunda birikerek yan etkilere neden olabilir.

Birçok antiaritmik drogun plazma düzeyleri günümüzde ölçülebilmektedir. Ancak amiodaron gibi farmakolojik etkililiğini plazma düzeyi düştükten sonra gösteren droglar için farmakolojik etkililik ve plazma düzeyi arasında zayıf bir bağlantı bulunmaktadır. Terapötik plazma düzeyi, hastaların çoğunluğunda yan etki görülmeksizin klinik yanıtın alındığı plazma düzeyini göstermektedir. Bu değerin altında, hastaların çoğunluğunda disritmiler baskılanmamakta, bu değerin üstünde ise hastaların çoğunda yan etkiler görülmektedir. Tedaviye istenen yanıtın alınmadığı durumlarda, yetersiz tedavi, düşük biyoyararlanım, değişen farmakokinetik özellikler veya hasta ile yetersiz işbirliği gibi nedenlerin ayırımında, plazma düzeylerinin saptanması yardımcı olur. Kombine tedavilerde, istemli olarak veya kaza sonucu yüksek dozda drog alımlarında veya istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması gibi durumlarda da plazma düzey tayini ayırıcı tanıda yardımcı olarak kullanılabilir. Bu tayinlerde proteine bağlı ve serbest drog düzeyi birlikte ölçüldüğü için, serbest drog miktarı bilinmemektedir; bu nedenle antiaritmik drogların plazma düzeylerinin yorumlanması karmaşıktır. Hedef reseptör bölgesinde yeterli drog konsantrasyonu sağlanmış olsa dahi, antiaritmik tedaviye yanıt ayrıca şu faktörlerden etkilenir⁵⁸:

- Tedavi edilmek istenen disritminin tipi;
- Miyokardiyal drog alımı (uptake);
- Daha önce verilen droglar;
- Asit baz dengesizlikleri ve metabolik bozukluklar;
- Otonomik tonus;
- Miyokardiyal iskemi;
- Kardiyak pompa yetersizliği.

Son yıllarda disritmilerin tanısındaki gelişmelere paralel olarak, disritmilerin gerek farmakolojik, gerekse nonfarmakolojik tedavisinde de önemli ilerlemeler

gerçekleşmiştir. Her geçen gün disritmi tedavisinde kullanılan drogların sayısı artmakta ve klinik kullanıma girmektedir.

Tablo 1: İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ MEKANİZMALARI

I.	Farmakokinetik
	a. Emilim
	b. Dağılım
	c. Atılım
	1. Metabolizma (Biyotransformasyon)
	2. Ekskresyon
II.	Farmakodinamik
	a. Reseptör bölgelerinde kompetitif inhibisyon
	b. Doku duyarlılığında değişme
	c. Reseptöre bağlanma ve farmakolojik etki arasında yer alan ara basamaklar üzerine etki
	d. Birlikte kullanılan drogların etkilerinin toplanması veya inhibisyonu.

Bu nedenle, antiaritmik drogların farklı gruplara ayrılması zorunlu hale gelmiştir. Her ne kadar bu gruplama aynı elektrofizyolojik etkide bulunan drogların etki mekanizmasını anlamada yardımcı olsa da, tek tek drogların özellikleri göz ardı edilmemelidir:

- Aynı grupta yer alan droglar tümü ile aynı etkileri göstermezler; bazı droglar birden fazla gruba ait etkilere sahip olabilir.
- Antiaritmik drogların sınıflandırılması ön planda sağlıklı His-Purkinje dokusu üzerine olan etkilerine göre yapılır.
- Antiaritmik drogların atriyum ve ventrikül miyokardı üzerine etkileri, farklı canlı türlerinde, hipoksik dokuda veya elektrolit bozukluklarında değişik olabilir.
- Bazı droglar etkilerini doğrudan kalp hücresi üzerinde göstermezler, dolaylı olarak santral veya periferik otonom sinir sistemi üzerinden veya aktif metabolitleri ile ya da iskemiye önleyici olarak etkide bulunurlar.

Yukarıdaki tabloda antiaritmik drogların en çok kullanılan sınıflandırılması görülmektedir. Bu drogların tek tek özellikleri yalnızca tabloda özet olarak verilmiş olup, “Ventriküler Disritmiler” den sonraki bölümde propafenon ayrıntılı olarak incelenecektir

Tablo 2: ANTIARİTMİK DROGLARIN SINIFLANDIRMASI ^{58,64}

-
- I. Lokal anestezi ajanlar, sodyum kanal blokerleri (Ön planda iletiyi yavaşlatırlar)
- a. Refrakter periyodu uzatan ajanlar: Kinidin, prokainamid, disopromid.
Orta derecede faz 0 depresyonu yaparlar
Orta derecede iletiyi yavaşlatırlar
Repolarizasyonu uzatırlar
 - b. Refrakter periyodu kısaltan ilaçlar: Lidokain, meksiletin, etmozin, tokainid.
Minimal faz 0 depresyonu yaparlar
Repolarizasyonu kısaltırlar
 - c. Refrakter periyotta minör değişikliklere neden olan ajanlar: Enkainid, flekainid, propafenon.
Belirgin olarak faz 0 depresyonuna neden olurlar
Belirgin olarak iletiyi yavaşlatırlar
Repolarizasyon üzerine çok az etkide bulunurlar
- II. Beta adrenerjik blokerler ve alt grupları
- a. Kardiyoselektiflik (atenolol)
 - b. Parsiyel agonist aktivite
 - c. Membran stabilize edici aktivite (propranolol)
 - d. Yağda çözünürlük
- III. Kardiyak refrakterliği ön planda uzatan ajanlar: Amiodaron, bretilyum.
Repolarizasyonu uzatırlar
- IV. Kalsiyum kanal blokerleri: Verapamil
- V. Digitalis glikozidleri: Digoksin.
- VI: Purinerjik agonistler: Adenozin.
-

VENTRİKÜLER DİSRİTMİLER

His demeti bufirasyonu distalinden kaynaklanan disritmiler, ventriküler disritmiler olarak adlandırılır. Klinik durum ve disritmi tipine bağlı olarak ölümcül veya selim olabilirler. Ventriküler erken vurular, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon bu grup içinde yer alır³¹.

Ventriküler erken vurular (Ventriküler ekstrasistoller) (VEV):

Ekstrasistol, ventriküler erken vuru, prematür ventriküler kontraksiyon, ventriküler ektopik kompleks veya kontraksiyon, ventriküler erken depolarizasyon aynı anlamda kullanılmakta olan tanımlamalardır. Bu tanımlar içinde en doğrusu ventriküler erken depolarizasyon olarak kabul edilse de günlük yaşantıda ventriküler erken vuru daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Sistolün mekanik bir olay olması, elektriksel olayları kapsamaması, ekstrasistol tanımını yetersiz kılar. Aynı zamanda, bazı disritmilerde (atriyal fibrilasyon veya sinuzal aritmi gibi), ekstrasistol, beklenen normal vuru ile aynı anda oluşabilir, bu nedenle erken vuru tanımı da tümüyle doğru değildir⁴⁵. Yine de yaygın kullanımı ve vuru teriminin kontraksiyonun dışında ritmle ilgili elektriksel olayları da içermesi nedeni ile erken vuru tanımı kullanılmaktadır.

Erken vuru ile bir önceki sinüs vurusu arasındaki interval genellikle değişmez, buna “fixed coupling” adı verilir. Bu tür vurular bağımlı vurular olarak adlandırılır. Bağımsız olarak kendiliğinden ortaya çıkan vuruvara ise parasistoli denir. Burada baskın ritm uyarımlarından “entrance block” mekanizması ile korunan ve böylece kendi hızında ritmik çalışmasını sürdüren bir ventriküler ektopik odak söz konusudur. Ektopik vurular baskın ritm dışında bağımsız olarak belirledikleri için coupling zamanları vurudan vuruya farklılık gösterir; ancak iki parasistol vurusu arasındaki ara parasistolik ritmin katı kadar sabit bir aritmetik ilişki gösterir²⁴. Ventriküler erken vurular, disritmiler içinde sık karşılaşılan bir gruptur. Kalp hastalığı bulunmayan çocuklarda, % 1-2 sıklıkla bildirilmekte ve klinik izleme sonuçlarına göre genellikle selim seyirli oldukları belirtilmektedir. Buna karşın yapılan Holter çalışmalarında, puberte sonrası ventriküler erken vuru görülme sıklığının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir^{9,89,96}.

EKG özellikleri:

1. QRS kompleksi, düzenli bir ritimde beklenen, bir sonraki QRS kompleksinden daha erken dönemde oluşur.
2. Ventriküler erken vuruya ait QRS kompleksinin şekli, normal QRS kompleksinden tümü ile farklıdır. Ventriküler erken vurusu olduğundan kuşku duyulan hastalarda aynı anda 3 derivasyonda EKG kaydı yapılmalıdır. Bir derivasyonda yapılan kayıtlarda, ventriküler erken vuruya ait QRS biçiminin normal QRS ile benzer olma

olasılığı vardır. Ventriküler erken vurular çocuklarda farklı görünümde olsalar da her zaman geniş olmayabilirler.

3. QRS kompleksi süresi genellikle uzamıştır; bu süre sütçocuklarında > 0.08 saniye, 3 yaşından büyük çocuklarda > 0.09 saniyedir.

4. Genellikle T dalgasının QRS kompleksi ile ters yönlerde olması şeklinde, ST segmenti ve T dalgası anormallikleri mevcuttur.

5. Erken QRS kompleksi öncesinde, P dalgası veya flutter dalgası gibi erken atriyal depolarizasyona ait bulgu gözlenmez³¹.

VEV sonrası “kompensatuar pause” (duraklama dönemi) gözlenir; VEV’den bir önceki sinüzal P ile bir sonraki P dalgası arasındaki süre, sinüzal 2 P dalgası arasındaki sürenin 2 katıdır.

Coupling zamanı, VEV ile bir önceki normal vuru arasındaki süredir. Bu süre genellikle 0.45-0.56 saniye arasında değişir.

T dalgası apeksinden sonraki 10-50 milisaniyelik süre ventriküler “vulnerable periyod” olarak tanımlanır. Bu süre içinde gelen bir uyarı ventriküler taşikardi veya fibrilasyonla sonuçlanabilir. Bu durum “R on T fenomeni” olarak adlandırılır^{31,96}.

Temel ritm bozulmaksızın ekstrasistolün 2 sinüs vurusu arasına düşmesine interpolate VEV adı verilir³¹.

Ventriküler erken vuruların morfolojileri:

Aynı yüzeyel elektrokardiyografik derivasyonda, aynı görünüme sahip ventriküler erken vurular uniform, farklı görünümdekiler ise multiform ventriküler erken vurular olarak adlandırılır. Füzyon kompleksleri multiform VEV’lar ile karıştırılmamalıdır. Herhangi bir kompleksin öncesinde P dalgası yoksa, normal sinüs kaynaklı bir QRS ile VEV arasında füzyon olması söz konusu değildir. Bu nedenle aynı yönde olan ve morfolojileri farklı olan kompleksler öncelerinde P dalgası yoksa multiform olarak ele alınmalıdır. Major defleksiyonları ters yönde olan iki VEV genellikle multiform olsalar da, multiform VEV’lar arasında da füzyon olabileceği unutulmamalıdır.

VEV, prekordiyal derivasyonlarda sağ dal bloğu patterni gösteriyorsa sol ventrikül, sol dal bloğu patterni gösteriyorsa sağ ventrikül kaynaklıdır. Bu şekilde ayırım yapmak erişkinlerde her zaman geçerli olmamakla birlikte, çocuklarda, QRS

kompleksi morfolojisi ile VEV'nun kaynaklandığı bölge arasında anlamlı bir ilişki söz konusudur.

Ventriküler erken vuruların ayırıcı tanısı:

VEV'ların ayırıcı tanısında, 3 tane sık karşılaşılan disritmi yer alır; aberan ventriküler iletili atrial erken vurular, aberan iletili erken kavşak vuruları, Kent demeti üzerinden intermittan antegrad ileti^{31,96}:

1. Aberan ventriküler iletili atrial erken vurular: Çocuklarda atrial erken vuruların yarısı aberasyon ile iletilir. Bu nedenle, AEV'ları QRS süre ve morfolojisine göre VEV'lardan ayırdetmek zordur. Tüm AEV'ların öncesinde, eksen ve morfolojisi sinüzal P dalgasından farklı bir P dalgası vardır. Vuru öncesindeki T dalgası da diğer T dalgaları ile karşılaştırılmalı ve T dalgası içine geçmiş (süperempoze olmuş) P dalgası araştırılmalıdır. Erken vuru öncesinde P dalgası yer almıyorsa ve QRS morfolojisi farklı ise, ventriküler erken vuru tanısı konabilir. Erişkinden farklı olarak, çocuklarda QRS morfolojisine göre AEV - VEV ayrımı yapılamaz. Çocuklarda sağ ve sol dalların refrakter periyodlarının birbirine çok yakın olması nedeni ile, aberan iletili AEV'lar çok değişik morfolojilere sahip olabilirler. VEV'ların tam kompensatuar pauseye neden olmaları ayırıcı yardımcı ise de, VEV'lar daha kısa süreli bir kompensatuar süreye ve AEV'lar da tam bir kompensatuar süreye sahip olabilirler. Özellikle atrial flutter veya fibrilasyonun supraventriküler ritim olarak sinüs ritminin yerini aldığı aberan ileti durumunda, AEV'ları VEV'lardan yüzeysel elektrokardiyogramla ayırmak oldukça güçtür (Bkz. Tablo 3).

2. Aberan iletili erken kavşak vuruları: Normal QRS kompleksinden farklı bir görünüme sahip ve beklenenden erken gelen QRS kompleksi öncesinde P dalgası yoksa, bu aberan iletili erken kavşak vurusu veya ventriküler erken vuru olabilir. Çocuklarda ikisinin ayrımı için elektrofizyolojik çalışma yapılmalıdır. Yalnız yüzeysel elektrokardiyogram yapılabilen durumlarda bu tür QRS kompleksleri VEV olarak kabul edilebilmektedir.

3. Kent demeti üzerinden intermittan antegrad ileti: "İntermittan" (aralıklı) Wolff-Parkinson- White sendromu olarak da bilinen bu disritmi tipinde, Kent demeti üzerinden zaman zaman iletilen, kısa PR intervali ve aberan QRS morfolojisi gösteren vurular gözlenir. Bu vurular ile VEV'lar arasında ayırım güç olabilir. Bu disritmi tipinde, Kent demeti üzerinden iletiye geçiş birkaç vuru süresi içerisinde tedricen

Tablo 3: Aberan iletili AEV ve ventriküler erken vurunun çocuklarda ayrımı

	Aberan iletili AEV	Ventriküler erken vuru
Ventrikül hızı	Daha hızlı	Daha yavaş
QRS kompleksi görünümü	Çok değişkenlik gösterir	Bir veya iki sabit morfoloji
"Kompansatuar pause"	Yok	Var

gerçekleştiği için, normal QRS ve preeksite QRS kompleksleri arasında çeşitli füzyon vuruları gözlenir. En geniş QRS dizinin sonunda yer alır. Kent demeti iletimindeki değişmeye, genellikle temel ritimde azalma veya artma şeklinde hız değişiklikleri eşlik eder. Buna karşın VEV'lar tek tek veya çift olarak görülürler, ve hız değişikliği eşlik etmez. Uzun süreli EKG kayıtlarında öncesinde P dalgası bulunmayan geniş QRS kompleksi saptanabilirse, VEV tanısı konabilir³¹.

VEV'ların sınıflandırılması:

VEV'ların sınıflandırılmasında Lown sınıflaması kullanılmaktadır. Birinci ve 2. derece VEV'lar basit, 3, 4 ve 5. derece VEV'lar kompleks olarak kabul edilir⁹⁶. Çocuklarda kalp atım hızının, kabaca erişkinin iki katı olması nedeni ile, VEV sayısı saatte 60'ın veya dakikada 1'in üzerinde olduğunda sık olarak kabul edilmelidir³¹.

Tablo 4: Modifiye Lown sınıflaması¹⁴:

0	Ektopi yok
1	Tek tek, uniform VEV'lar (<30/saat)
2	Tek tek, uniform VEV'lar (>30/saat)
3	Multiform VEV'lar
4a	"Couple" yapan (ikili) VEV'lar
4b	Ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon
5	Erken gelen VEV'lar (R on T)

Ventriküler taşikardi (VT):

His demetinin bifurkasyonun altında yer alan miyosit veya Purkinje hücrelerinden kaynaklanan taşikardiler, VT olarak adlandırılır. VT, ventrikül kaynaklı 3 veya daha fazla sayıda erken vurunun peşpeşe gelmesi olarak tanımlanır. Bu sırada kalp hızı 120'nin üstündedir².

VT çocuklarda nadir olarak görülür; ancak prognozu gerek ventrikül hızının yüksek olmasına bağlı gelişen hemodinamik olumsuzluk gerekse VT'nin çocuklarda genellikle anormal miyokard zemininde gelişmesi nedeni ile, SVT'ye göre kötüdür. Kalp hastalığı ile birlikte görülen VT sekonder olarak adlandırılır²¹.

Klinik tablo yaşa göre değişim gösterir; ufak çocuk ve sütçocuklarında konjestif kalp yetersizliği görülebilir. Daha büyük çocuklarda erişkine benzer şekilde, çarpıntı, baş dönmesi, nefesin kesilmesi, senkop şeklinde belirti verebilir. Ancak özellikle daha genç yaş gruplarında olmak üzere, asemptomatik olan olgularda olabilir⁶.

Tablo 5: Sekonder VT nedenleri³¹

Konjenital miyopati:	Hipertrofik kardiyomiyopati Karnitin eksikliği Depo hastalıkları Kas distrofisi
Edinsel miyopati:	Ailevi miyopati Miyokardit Adriamisinine bağlı kardiyotoksisite HIV enfeksiyonu Hemakromatoz İdiyopatik dilate kardiyomiyopati
Anatomik kardiyak defektler	Fallot tetralojisi Aort stenozu Transpozisyon (D veya L şekli) Ventriküler septal defekt Tek ventrikül Sağ ventrikül displazisi Mitral valv prolapsusu Kalp tümörleri
Primer elektriksel hastalıklar	Uzun QT (konjenital ve edinsel) Yaygın ileti sistemi hastalığı Bradikardi durumları (hasta sinus ve kalp blokları)
Koroner arter hastalıkları	Vaskülit Sol koroner arterin anormal olarak pulmoner arterden kanlanması
İlaçlar ve zehirlenmeler	Kawasaki hastalığı Digoksin zehirlenmesi Antiaritmik ilaçlar (I ve III. grup) Yüksek dozda trisiklik antidepresan alımı Organik fosfor zehirlenmesi Uyuşturucu madde kullanımı

VT'nin EKG bulguları: Yüzeysel EKG'da tüm QRS'ler normal QRS komplekslerinden farklıdır; özellikle sütçocuklarında olmak üzere QRS kompleksleri

VT'de geniş olmayabilirler ve 0.06-0.11 saniye arasında QRS süresi değişkenlik gösterir. Daha büyük çocuklarda ise QRS kompleksi yaş arttıkça uzama gösterir; 3 yaş üstü çocuklarda > 0.09 saniye. Sütçocuklarında VT'de, en sık görülen QRS morfolojisi, sol aks deviasyonu ile beraber sağ dal bloğu görünümüdür. Buna karşın özellikle daha büyük çocuklarda, VT sırasında sol dal bloğu patterni de görülebilir.

Dal bloğu görünümünün yanında çoğu olguda, aynı zamanda AV dissosiasyon da mevcuttur. Aralıklı olarak "füzyon" ve "sinus capture" vuruları gözlenir. VT öncesinde çekilmiş EKG'larda saptanan VEV'lara benzer QRS kompleksleri saptanır. Çocuklarda VT'de kalp hızının 300'ün üzerinde olması nadirdir.

VT'de ayırıcı tanı: "Değişik QRS" görünümüne sahip tüm taşikardiler ayırıcı tanıya girer. Bu nedenle aberan iletili SVT veya atrial flutter de ayırıcı tanıya yer alır⁷⁹. Çocuklarda SVT'lerde aberasyon çok nadirdir. Eğer bir çocukta dal bloğu morfolojisi gösteren bir taşikardi saptanırsa, taşikardinin ventriküler kaynaklı olma olasılığı % 90'nın üzerindedir⁶⁸.

"Bidireksiyonel" taşikardi: QRS kompleksinin iki farklı morfolojide birbirini izlemesi şeklinde ortaya çıkan VT tipidir. Bu tip taşikardi sırasında, genellikle sabit olarak sağ dal bloğu görünümü mevcuttur, QRS kompleksleri alterne olarak sağ ve sol aks deviasyonları gösterir. Bu, bigemine VEV'lardan ayrılmasını gerektirir. "Bidireksiyonel" taşikardide RR aralıkları mutlaka sabitken, bigemine VEV'larda RR aralıkları bir uzar bir kısalır.

"Torsades de Pointes": Bu disritmi tipinde QRS giderek bir morfolojiden diğer bir morfolojiye değişim gösterir. Geçiş bölgesinde, iki geniş QRS morfolojisi arasında, genellikle dar bir QRS kompleksi yer alır. Böylece QRS morfolojisinin her 5-10 vuru da bir değişim gösterdiği, birçok zirveden "pointes" oluşan, kıvrımlar "torsades" gözlenir. Bu disritmi tipi genellikle QT intervali uzun olan hastalarda görülür⁹¹.

Ventriküler fibrilasyon:

Ventriküler fibrilasyon, çocuklarda oldukça nadir görülen, kardiyak outputun gerçekleşemediği düzensiz depolarizasyonlar serisidir^{68,94}.

Ağır hipoksi, göğüs travmaları, elektrik çarpması, hipotermi, hipertansiyon ve akut miyokard enfarktüsü ventriküler fibrilasyona yol açabilir⁶⁸.

EKG’de düşük amplitüdü, hızlı, tam seçilemeyen QRS kompleksleri, ST ve T dalgaları birbirine karışır. Kalp hızı ventriküler flutterda 180-250, ventriküler fibrilasyonda 150-500 /dk arasında değişim gösterir.

Klinik durumlar ve yaklaşım:

Akut ventriküler disritmiler: Birçok nedenle çocuklarda VEV ve VT görülebilir. Sık rastlanan bazı nedenler tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6: Çocuklarda VEV ve VT’nin akut nedenleri³¹

Hipoksi	Intrakardiyak kateter	Digitalis
Asidoz	Miyokardiyal hasar (hemen kalp cerrahisi sonrası)	Kinidin, prokainamid
Hipoglisemi	Miyokard enfarktüsü	Fenotiazinler
Hipopotasemi	Anestetikler (siklopropan, fluotan)	Sempatomimetikler
Hiperpotasemi		Kafein
Miyokardit (ARA dahil)		Nikotin

Prognoz, hastalığın normale dönme süresine ve hemodimayi bozma oranına bağlıdır. Akut olarak gelişen disritmiler, iyi tolere edilemeyebilirler. Tek tek, uniform VEV’lar çocuklarda hemen her durumda iyi tolere edilirler⁵⁴. Uniform VEV’ların prognozu, hastanın hemodinamik durumuna bağlıdır. Buna karşın, akut olarak gelişen multiform VEV’lar, “couple” yapan VEV’lar ve VT, ventriküler fibrilasyon gelişimine neden olabilecekleri için, hemodinamik duruma bakılmaksızın tedavi edilmelidirler⁵⁰.

Kronik ventriküler disritmiler:

Tek tek uniform VEV’lar, kalp hastalığı olmayan çocuklarda da görülebilirken, ventriküler disritmi tipi ağırlaştıkça, organik kalp hastalığının aynı anda bulunma olasılığı artış göstermektedir. VT geçiren ve kalp hastalığı saptanamayan çocuklarda, kalp kateterizasyonu yapıldığı zaman, gizli kardiyomiyopati veya aritmojenik sağ ventrikül displazisi olduğu gösterilmiştir. VT veya ventriküler fibrilasyon geçiren çocuk ve genç erişkinlerin % 85’inde eşlik eden bir kalp hastalığı bulunmaktadır³¹.

Ventriküler disritmilerin tanı ve tedavisinde hastanın yaşı, genel olarak önemlidir. Hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrılabilirler. Üç yaşından küçük çocuklarda ventriküler disritmiler nadirdir. Çocukluk ve genç erişkin yaş grubunda, çoğu olguda kalbin normal olduğu düşünülmekteyse de, son yıllarda, özellikle konjenital kalp hastalarında postoperatif dönemde ve ayrıca artan sayıda hastada da VT'nin nedeni olarak uzun QT aralığı saptanmaktadır²⁸. Öte yandan, erişkinlerde ise, en sık karşılaşılan neden, koroner arter hastalığıdır⁷⁹.

Sütçocuklarında kronik ventriküler disritmiler:

Yenidoğanlarda AEV'lar VEV'lardan daha sık görülmekle beraber, Holter EKG'da % 33'e varan oranda VEV sıklığı bildirilmektedir⁸⁵. Bunlar genellikle 4-8. haftada kaybolurlar. Bu bebeklerde uzun QT sendromu ve miyokardit araştırılmalıdır. VEV'lar ilk 2 ay içerisinde kaybolmamışsa, kardiyomiyopati veya tümör gibi diğer yapısal kalp anomalilerinin araştırılması amacı ile ekokardiyografi yapılmalıdır.

Paroksizmal VT atakları olan bebeklerde invazif tetkikler yapılmalı ve bu bebeklerde ventriküler tümörler araştırılmalıdır. Yenidoğan ve küçük sütçocuklarında en iyi emilen ve etkili olan ilaç propranololdür; bu ilaç etkili olmazsa meksiletin veya kinidin kullanılabilir.

Medikal tedaviye yanıtız vakalarda, elektrofizyolojik çalışma ile en erken aktive olan bölgenin belirlenmesinden sonra, kriyoablasyon veya eksizyon şeklinde cerrahi girişim uygulanmaktadır.

Çocuklar ve genç erişkinlerde kronik ventriküler disritmiler:

Sağlıklı çocuklarda, tek tek, uniform VEV'lar yüzey EKG'da % 0.3-2.2, Holter monitorizasyonda % 16-20 sıklıkta görülür. Sağlıklı çocuklarda yapılan tarama çalışmalarında, büyük serilerde kompleks ventriküler disritmi bildirilmemiştir. Bu olgularda, 24 saatlik ambulatuar EKG (Holter) monitorizasyonu, egzersiz testi ve kardiyomiyopati, aritmojen sağ ventrikül displazisi gibi yapısal bozuklukları saptamak amacı ile ekokardiyografi yapılmalıdır. Bu tetkikler normal ise hastanın tedavi ve takibi gerekmez^{43,54}. Buna karşın, couple veya multiform VEV'ları olan hastalarda, genellikle bir kalp hastalığı vardır ve dikkatli olarak araştırılmalıdır. Ventriküler taşikardisi olan çocuklarda ise, elektrofizyolojik çalışma ile beraber

kateterizasyon ve miyokard biopsisi yapılmalıdır. Hasta asemptomatikse, elektrofizyoloji sırasında VT başlatılamamışsa ve VT egzersiz ile ilgili değilse prognozun iyi olduğu söylenebilir ve hasta tedavisiz olarak izleme alınabilir. Bunun dışındaki hastalarda tedaviye verapamil veya bir β bloker ile başlanır. Ayrıca yeni antiaritmik ilaçlardan özellikle I c grubu ilaçların da (enkainid, flekainid veya propafenon) bu hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Biopside aktif miyokardit saptanan olgularda prednisone ve azothioprine ile tedavi sonucunda miyokarditin düzelmesine paralel olarak ventriküler disritminin kaybolduğu gözlenmiştir.

Egzersize bağlı VT:

Egzersize bağlı VT, anamnezde efor sonrası veya egzersiz testi sırasında ya da sonrasında ortaya çıkan VT'ler olarak tanımlanır. Diğer VT tipleri gibi bu VT tipi de anormal bir kalp bulgusudur. Bu hastalarda sıklıkla aritmojen sağ ventrikül displazisi saptanır. Egzersiz sırasında gelişen senkoplarda neden genellikle VT'dir. Bu hastalarda ani ölüm riski yüksektir. Bu nedenle bu hastalarda elektrofizyolojik çalışma ve kalp kateterizasyonu yapılmalıdır³¹.

Uzun QT sendromu

Düzeltilmiş QT aralığının 0.44 saniyenin üzerinde olmasıdır⁵³. Bu hastalarda senkop konvülsiyon ve ani ölüm riski yüksektir. Doğumsal formunun senkop, uzun QT ve sağırlıkla giden otozomal resessif ve benzer özelliklere sahip ancak sağırlığın bulunmadığı otozomal dominant kalıtılan formları gösterilmiştir. Uzun QT sendromu olan çocuklarda egzersiz sırasında QTc aralığı kısalmaz ve bu hastalar maksimum kalp hızına ulaşamazlar.

Edinsel QT sendromu, elektrolit bozuklukları (hipokalsemi, hipomagnezemi), ilaçlar (fenotiazinler, prokainamid, disopromid, kinidin), MSS travması, miyokardit ve iskemi sonucunda ortaya çıkabilir.

Bradidisritmiler

Tam AV blok ve hasta sinüs sendromlu hastalarda ventrikül hızı yavaştır. Bu düşük ventrikül hızı ve buna eşlik eden uzun repolarizasyon süresi, VEV'ların görülmesine neden olur. Doğumsal tam AV bloğu ve kompleks ventriküler disritmisi olan hastalarda ani ölüm olabileceği bildirilmektedir. Disritmi bradikardiye bağlı olarak geliyorsa, pacemaker implantasyonu ile ortadan kaldırılabilirken,

endokardiyal fibrozis gibi anatomik değişiklikler sonucu gelişen disritmiler daha sonra da sürmektedir.

AMELİYAT ÖNCESİ DÖNEMDE DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Mitral kapak prolapsusu

Holter monitorizasyon ile bu hastalarda saptanan ventriküler disritmi sıklığı % 39 olarak bildirilmektedir⁹⁹; kompleks ventriküler disritmi sıklığı ise % 8 sıklıkta görülmektedir¹¹. Buna karşın çocukluk çağında, ani ölüm sık olarak görülmemektedir. Marfan sendromu olan mitral kapak prolapsuslu hastalarda diğer olgulardan farklı olarak ani ölüm görülebilmektedir. Disritminin tetiklenmiş aktivite veya reentry sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Ayrıca mitral kapak prolapsusunun uzun QT sendromu ile ilişkili olabileceği de iddia edilmektedir. Bu nedenle, bu hastalarda disritmi için tedavi verilecekse, repolarizasyonu uzatacak, kinidin, prokainamid, disopromid ve amiodaron gibi ilaçlar tercih edilmemelidir. Mitral kapak prolapsusu ve ventriküler disritmisi olan hastalarda ilaç tedavisi, ani ölümün oldukça ender görülmesi nedeni ile, yalnızca hasta semptomatikse veya kompleks ventriküler disritmisi mevcutsa verilmelidir.

Aort kapağı hastalıkları

Ventriküler disritmiler göreceli olarak sık görülür. Disritminin azalmış ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Disritmi gelişimi ile hemodinamik durumun kötüleşmesi arasında da ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle karar verilemeyen olgularda disritmi gelişimi ameliyat endikasyonu olabilmektedir.

Fallot tetralojisi

Ameliyat edilmemiş olgularda ventriküler disritmiler yaşın ilerlemesi ile birlikte artan sıklıkta görülürler; buna karşın ani ölüm sık değildir. Ameliyat öncesi dönemde ortaya çıkan disritmiler ameliyat sonrası da genellikle devam etmektedirler⁶⁷.

Ebstein malformasyonu, Eisenmenger sendromu, ventrikül tümörleri, hipertrofik ve konjestif kardiyomyopatiler, aritmojenik sağ ventrikül displazisi ventriküler disritmi ile ilişkili diğer kardiyak nedenlerdir.

AMELİYAT SONRASI DÖNEMDE DOĞUMSAL KALP HASTALIKLARI

Doğumsal kalp hastalığı nedeni ile ameliyat edilen olgularda, geç dönemde ani ölümler gözlenmiştir. Komplike malformasyonlarda ani ölüm sıklığı artmaktadır. Özellikle sağ ventrikülotomi yapılan hastalarda ani ölüm daha sık görülmektedir.

Fallot tetrolajisi

Ameliyat edilmiş Fallot tetrolajili hastalarda ventriküler disritmi, yüzey elektrokardiyogramda % 10, egzersiz testinde % 30, Holter monitorizasyon ile % 50 sıklıkta saptanır. Egzersiz testinde VEV'ların kaybolmasının prognostik önemi yoktur⁶⁷. Ventriküler disritmiler, ventrikülotomi, infundibuler rezeksiyon ve ventriküler septumda yama konulmasına bağlı gelişen skar bölgelerinden kaynaklanır. Hastada senkop gibi semptomların bulunması ile kompleks ventriküler disritmi ve elektrofizyolojik çalışmada oluşturulabilen VT arasında bağlantı bulunmaktadır. Disritmi sıklığı ile sağ ventrikül sistolik ve diastol sonu basınçları ve sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları arasında ilişki saptanmıştır. Diğer ilişkili faktörler, hastanın ameliyat sırasındaki yaşı ve ameliyat sonrası geçen süredir. Ani ölüm ile daha önceden ventriküler disritminin görülmesi arasında da ilişki belirlenmiştir. Bu nedenle sık ventriküler erken vuru veya kompleks ventriküler disritmisi olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Burada VEV'larda saatte 10 olacak kadar mutlak bir azalma sağlamak amaçlanmaktadır. İlaç tedavisinde ön planda, fenitoin ve meksiletin gibi Ib grubu ilaçlar etkili bulunmuştur. İlaç tedavisi yetersiz kalırsa, cerrahi ablasyon, kateter ablasyon (yüksek enerji şoku, laser, kriyoablasyon) uygulamaları geliştirilmektedir.

Aort kapağı cerrahisi

Bu grup hastalarda Fallot tetrolajisine göre deneyimler daha kısıtlıdır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, ventriküler disritmi sıklığı % 70 olarak verilmekte ve kompleks disritmilerin ejeksiyon fraksiyonunda düşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda da ani ölüm ile ventriküler disritmiler arasında korelasyon mevcuttur. Aort kapağı replasmanı öncesi VT saptanan, aort stenozu ve aort yetersizliği olan daha genç hastalarda, ameliyat sonrası tek tek, uniform VEV'lar gözlenmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda, hemodinamiyi düzelterek, var olan disritminin azalmasını sağlamanın da ameliyat endikasyonu olabileceği kabul edilmektedir³¹.

DİSRİTMİLERDE TANI YÖNTEMLERİ

Disritmisi olduğu düşünölen her hastada ayrıntılı öykü ve fizik muayene sonrası, telekardiyogram ve elektrokardiyogramları çekilmelidir. Disritmi tanısında kullanılan yöntemler invazif ve noninvazif olarak ikiye ayrılır.

Noninvazif tanı yöntemleri

1. *EKG*: EKG, semptomatik olan ve olmayan hastalarda, disritmi tanısında uzun süredir kullanılmakta olan temel bir tanı yöntemidir. EKG değerlendirilirken, QT aralığı ölçülmeli ve kalp hızına göre düzeltilmelidir. Ölçüm D_{II} derivasyonunda yapılmalı ve düzeltilmiş QT (QT_C) Bazett formülü ile hesaplanmalıdır. Bu formüle göre:

$$\text{Düzeltilmiş QT (QT}_C\text{)} = \text{QT} / \sqrt{\text{R} - \text{R}}$$

2. *Transtelefonik EKG*: Oldukça seyrek olarak ortaya çıkan, bu nedenle 24 saatlik EKG monitorizasyonu ile saptanamayan disritmilerin tanınmasında ve antiaritmik tedavinin izlenmesinde kullanılan bir yöntemdir³².

3. *Ekokardiyogram*: Ventriküler disritmisi olan hastalar, doğumsal kalp hastalığı, mitral kapak prolapsusu, miyokardit, ventrikül tümörü, kardiyomiyopati yönünden ekokardiyografi ile incelenmelidir. Ayrıca hemodinamik durumun ve antiaritmik ajanların yan etkilerinin belirlenmesi amacı ile ejeksiyon fraksiyonun saptanması yönünden de ekokardiyografi disritmi incelemesinde vazgeçilmez bir tanı yöntemidir.

4. *Egzersiz testi*: Yürüme bandı veya bisiklet ile yapılabilen bu test, çocuklarda taşiaritmilerin tanınmasında ve özellikle organik kalp hastalığı bulunmayan disritmili çocuklarda prognozun belirlenmesinde oldukça yararlıdır⁶⁶.

5. *Vektörkardiyografi*: Klinik ve hemodinamik değişiklikler sonucu oluşan kardiyak vektör değişikliklerinin, frontal ve horizontal düzlemde kaydedilmesi temeline dayanır.

6. *Ambulatuvar EKG monitorizasyonu*: Bu yöntem ilk kez 1947 yılında California Üniversitesi'nde N. J. Holter tarafından bulunmuştur. Bu ilk sistem ufak bir elektrokardiyografik amplifikatör, teyp kayıt cihazı ve hastaya bağlanan elektroddan oluşmaktaydı. Bu sistemle ancak 10 saat süre ile kayıt yapılabilirdi ve elle çalışan bir playback sistemi ile 60 kez daha hızlandırılarak izlenebiliyordu^{41,42}. Bu yöntemin kullanışsız ve pahalı olması nedeni ile bu sistem geliştirilmeye çalışılmış ve 1950

yılında sürekli ambulator EKG monitorizasyon tekniği geliştirilmiştir^{33,60}. Bugün kullanılmakta olan ambulator EKG monitörünün kayıt ünitesi, kolaylıkla taşınabilecek kadar hafif, pille çalışan, 24 saat veya daha uzun süre ile sürekli kayıt yapabilen, iki kanallı, taşınabilir bir alettir. Sistemin diğer parçası, playback özelliği ile EKG kaydını 60-120 kez hızla kompüterize olarak analiz eden, vuruları özelliklerine göre ayırtedip (erken, couplet v.b.), kantitatif olarak sayabilen bir "scanner" dır³⁷. Kompüterize sistemin gelişmesi yöntemi daha objektif hale getirmiştir⁷⁷. Ventriküler disritmisi olan çocukların çoğunun asemptomatik olması, standart EKG ile bazen disritmilerin saptanamaması ambulator EKG monitorizasyonun disritmi tanısındaki değerini artırmaktadır^{32,85}. Holter monitorizasyonu ile, organik kalp hastalığı olmayan ve ventriküler disritmisi olan çocuklarda, farklı kalp hızlarının olduğu dönemlerde QT_C aralığının ölçülmesi yönünden de büyük önem taşır⁹. Kalp hastalığı olan disritmili hastalarda ise multiform veya ikili VEV ya da VT gibi kompleks ventriküler ektopinin belirlenmesinde önem taşır⁵⁵.

7. Telemetrik EKG

8. *Sinyal ortalama EKG*²⁷; ventriküler disritmilerin noninvazif değerlendirilmesinde kullanılan yeni yöntemlerdir.

İnvazif tanı yöntemleri

VT'si olan ve noninvazif tanı yöntemleri ile kalp hastalığı saptanamayan hastaların yarısından çoğunda kalp kateterizasyonu ile hemodinamik ve anjiyografik anomaliler saptanmıştır. Bu hastalarda kateterizasyon sırasında ventrikül tümörleri yönünden miyokard biopsisi de alınmalıdır²⁷.

Değişik QRS morfolojisine sahip taşikardilerde, çocukluk çağında % 90 oranında VT sorumlu ise de aberan iletili SVT ve antidromik WPW sendromunu VT' den ayırmak için elektrofizyolojik çalışma yapılmalıdır. Elektrofizyolojik çalışma tanı amacı yanında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de uygulanır^{94,95}. Ayrıca medikal tedaviye yanıtı olmayan hastalar da, kateter veya cerrahi ablasyon yöntemi ile tedavi edilebilir⁹⁷.

PROPAFENON

Propafenon (2'[2-hidroksi-3-(propilamino)-propoksil]-3- fenilpropiofenon hidroklorid) yeni bir, IC sınıfı antiaritmik drogdur¹⁰. Supraventriküler ve ventriküler birçok disritmi tipinin tedavisinde etkindir.

En önemli etkisi, hızlı sodyum kanallarının inhibisyonu ve bunun sonucunda aksiyon potansiyelinin 0. fazında, hücresel depolarizasyon hızını azaltmaktır⁸³. Bu etkiyi major metabolitleri olan, 5-hidroksi propafenon ve N-desalkilpropafenon sağlar. Bunun dışında in vitro ve in vivo olarak β adrenerjik blokaj ve in vitro olarak kalsiyum kanal blokajı etkileri de gösterilmiştir¹⁰.

Farmakokinetik

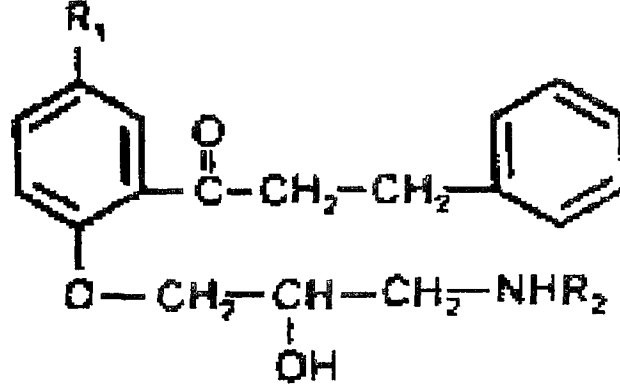
Emilim

Propafenon oral uygulandıktan sonra, % 95' den fazla bir kısmı emilir⁷⁸. Emilimi takiben, ilacın çok büyük oranda presistemik hepatik klirens (first pass effekt) uğraması nedeni ile, biyoyararlanımı, doza bağımlıdır^{10,78,83}. Yüzelli ve 300 mg'lık tek dozlardan sonra % 5 ve % 12 olan biyoyararlanımının, 450 mg dozda % 40-50'ye yükseldiği gösterilmiştir⁷⁸. Bu sonuç doyurulabilen hepatik klirens hipotezi ile uyumludur. Bunun sonucu olarak, doz ile kararlı konsantrasyon düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki yoktur; propafenon dozu 300 mg'dan 900 mg'a artırıldığında, kararlı plazma konsantrasyonunun 10 kat arttığı gösterilmiştir.

Dağılım

Tek bir intravenöz dozdan sonra (1 mg / kg), propafenonun plazma düzeyinin hızla, 1-2 saat içinde düştüğü gösterilmiştir⁸³. Uzun süreli tedavilerde, ortalama serum yarılanma süresi 6 saat (aralık 2 - 10 saat) olarak bildirilmektedir⁷⁸. Oral alımı takiben % 76-89 oranında proteine bağlanır. Ayrıca α -1 asit glikoproteine de (AAGP) bağlandığı gösterilmiştir; oral kontraseptif kullanımı, karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve malnutrisyonun AAGP düzeyini düşürdüğü biliniyorsa da bunun propafenon düzeyi üzerine etkisi araştırılmamıştır. Otopside böbrek ve karaciğerde biriktiği gösterilmiştir. Birikiminde lipofilik özelliği de önemli rol oynar. Yapılan bir çalışmada, propafenon perfüzyonu ile izole tavşan kalplerinde ilacın biriktiği ve

miyokardiyal propafenon konsantrasyonu ile kardiyak etkiler arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu belirtilmiştir⁸³.



Şekil 7: Propafenon ve metabolitlerinin kimyasal yapıları⁸³

	R ₁	R ₂
Propafenon	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
5-Hidroksi Propafenon	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₃
N-Depropil Propafenon	H	H

Metabolizma ve Atılım

Ortalama 6 saat olarak bildirilen yarılanma süresi olgudan olguya büyük farklılıklar göstermekte, 2 saat ile 32 saat arasında değişmektedir. Son çalışmalarla propafenonun hepatik oksidatif yolla metabolize olduğu ve spesifik bir sitokrom P-450 enziminin kullanıldığı gösterilmiştir. Propafenon metabolizmasında iki genetik farklılık saptanmıştır. Hastaların % 90' ı hızlı metabolizmaya sahip olup, yarılanma ömrü bu olgularda 2 ile 10 saat arasında değişmektedir. Bu olgularda propafenon iki metabolite, 5-hidroksi propafenon ve N-depropilpropafenona parçalanır⁷⁸. Bu iki metabolitin antiaritmik etkileri propafenon kadar kuvvetli ise de konsantrasyonları ana ilacın ancak % 20'si kadardır. Propafenonun daha yüksek dozlarda uygulanması ile 5-hidroksilasyon reaksiyonu doyurulabilir.

Olguların % 7-10' unu oluşturan yavaş metabolize edenlerde yarılanma süresi 10 ile 32 saat arasında değişir. Bu olgularda N-depropilpropafenon, propafenonun % 10' u konsantrasyonda bulunurken, sitokrom P-450_{dbl} enzim aktivitesinin

bulunmaması nedeni ile 5-hidroksilasyon gerçekleşemez ve serumda 5-hidroksi-propafenon saptanmaz. Bu durumun otozomal resessif kalıtım gösterdiği belirtilmektedir^{5,78}. Yavaş metabolize eden olgularda aynı nedenle metabolizma doyurulamaz. Bu farklılıklara göre genel olarak oral propafenon uygulanan hastalarda, kararlı serum düzeylerine 4. veya 5. günlerde ulaşıldığı kabul edilmektedir.

Propafenon uygulamasından 3-6 saat sonra, total dozun ancak % 10' u metabolize olmamış şekilde bulunur. Uygulanan dozun % 1'i 48 saat sonra değişmeden atılır. Atılım 48 saat içerisinde % 53 oranında fekal yolla olur. İki normal gönüllüde % 18.5 ve % 38 oranında üriner atılım gösterilmiştir. Başlıca metabolitler, 5-hidroksi-propafenonun sulfat ve glukronid konjugatları ile hidroksi-metoksi-propafenondur. İnsanlarda, önemli bir enterohepatik dolaşımın olup olmadığı bilinmemektedir⁸³.

Uzun süreli ve başka hastalıklarda kullanım özellikleri

Propafenonun kronik kullanımı, propafenon klirensinde azalma ve metabolitlerinin birikimi ile karakterizedir⁸³.

Propafenon yüksek oranda karaciğerde metabolize edildiği için, karaciğer fonksiyon bozukluklarında metabolize edilme hızında belirgin değişiklik olması beklenir. Erişkin alkolik sirozlu hastalarda, sistemik ve presistemik (first pass) klirensin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak karaciğer kanlanması azaldığı durumlarda da propafenon metabolizması etkilenebilir⁸³.

İlaç etkileşimleri

Digoksin ve propafenon etkileşimi: Propafenon ile digoksinin beraber kullanılması durumunda, digoksinin kararlı plazma düzeyinin % 37 oranında arttığı gösterilmiştir⁸⁷. Verapamil, nifedipin ve kinidin gibi digoksinin renal klirensini azaltarak, plazma düzeyini yükselten ilaçların aksine, propafenonun digoksinin renal klirensine azaltıcı etkisinin, ancak % 17 gibi digoksin plazma düzeyindeki artışı açıklamayacak düzeyde olduğu, aynı çalışmada belirtilmektedir. Propafenonun, gastrointestinal kanal üzerine bilinen spazmolitik etkisi ile mide boşalmasını geciktirmesi, barsaktan geçiş süresini, bunun sonucunda ilaç parçalanma süresini

uzatarak biyoyararlanımını artırdığı ve bu nedenle digoksin plazma düzeyinin arttığı da bir hipotez olarak ileri sürülmüştür. Propafenon ve digoksinin uzun süreli birlikte kullanımında, 6 ay sonra, digoksin düzeyleri plasebo dönemi düzeylerine göre % 63 oranında daha yüksek bulunmuştur⁸⁷.

Kumadin ve propafenon etkileşimi: Atrial fibrilasyon veya sol ventrikül anevrizması gibi çeşitli hastalıklarda, antikoagülan ve antiaritmik tedavinin çoğu kez beraber uygulanması, bu ilaçlar arası etkileşimi bilmemezi gerektirir. Propafenon kumadinin plazma konsantrasyonunu artırmakta, daha da önemlisi antikoagülan etkisini güçlendirmektedir. Buna karşın kumadinin propafenonun plazma düzeyi üzerine etkisi yoktur.⁸⁷ Bu nedenle iki ilacın birarada kullanılması durumunda protrombin zamanı tayinleri ile doz ayarlanmalıdır.

Simetidin ve propafenon etkileşimi: Simetidin propafenonun maksimum ve kararlı serum düzeylerini artırır. Bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, simetidin propafenonun presistemik klirensi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir⁷⁸. Aynı çalışmada propafenon düzeylerindeki bu artışın, klinik önem taşımadığı da yüzey elektrokardiyogramı ile gösterilmiştir. Propafenon gastrointestinal spazmolitik etkisi ile simetidin emilimini artırmaktadır. Buna bağlı olarak simetidin maksimum plazma konsantrasyonu % 14 oranında yükselir; ancak yarılanma ömrü ve kararlı serum konsantrasyonunda değişiklik olmadığı için klinik önemi tartışmalıdır⁸⁷.

Diğer antiaritmik ilaçlar ve propafenon etkileşimi: Propafenon ve diğer antiaritmik ilaçlar arasında iki türlü etkileşim olabilir. İlk olarak, propafenonun miyokard üzerine değişik elektrofizyolojik etkileri nedeni ile beraber kullanılan antiaritmik ilacın elektrofizyolojik ve antiaritmik etkilerine ilave etki olabilir. İkinci olarak propafenon, diğer antiaritmik ilacın serum düzeyini yükseltebilir veya ilaç biyoyararlanımı ya da atılımı üzerinde değişikliğe neden olabilir⁸⁷.

Propafenon, tek başına ventriküler prematüre depolarizasyonların azalması üzerine orta derecede etkili iken, prokainamid veya kinidin ile kombine edilmesi durumunda, ventriküler prematüre depolarizasyonların sayısının azalmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir⁴⁸. Propafenon ile yapılan monoterapide, yeterli antiaritmik etki için gerekli doz, kombine tedavideki doza göre daha yüksektir⁸⁷.

Propafenonun antiaritmik etkisinin kombine tedavideki artışının, serum düzeylerinde değişiklik olmaması nedeni ile, ilave elektrofizyolojik etkinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Sustain ventriküler taşikardi veya fibrilasyonda propafenon ve lidokainin beraber kullanılması durumunda, propafenonun neden olacağı atrium ve ventrikül refrakterliği kaybolur. Bu iki ilacın beraber kullanılması durumunda, negatif inotropik etki, tek tek kullanılmasına göre daha fazla olmaktadır⁴⁹. Buna karşın lidokain, propafenon serum düzeylerini değiştirmemektedir.

Propafenon ve amiodaron, sotalol gibi III. sınıf antiaritmik ilaçların beraber etkinliği incelenmiş, propafenonun bu iki ilacın etkisini artırdığı gösterilmiştir^{49,87}. Ancak farmakokinetik etkileşimleri yönünden daha ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Amiodaron ile beraber kullanılması durumunda, ventriküler disritmileri artırabilir. Kombine amiodaron ve propafenon tedavisi gören hastalarda torsades de pointes geliştiği bildirilmiştir⁵⁸.

Metoprolol ve propafenon etkileşimi: Propafenon, birlikte kullanılmaları durumunda, oral alınan metoprololün klirensini azaltarak, plazma düzeyinin yükselmesine neden olur. Buna karşın metoprololün propafenonun plazma düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin gösterilememesi propafenonun sitokrom P450_{dbl} enzimi için affinitesinin metoprololden daha çok olduğunu düşündürmektedir⁵.

Tablo 7: Propafenon ile Etkileşen İlaçlar

Digoksin
Simetidin
Kumadin
Prokainamid
Kinidin
Lidokain
Propranolol
Amiodarone
Sotalol
Yiyecekler

Yiyeceklerle propafenonun etkileşimi: Yüksek protein içeren bir kahvaltı sonrası verilen tek oral propafenon dozunun kan düzeyine etkisi araştırılmış, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli sürenin uzadığı, daha da önemlisi sonuçta ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonun arttığı gösterilmiştir⁸⁷. Sürenin

uzamasında gastrointestinal emilimin gecikmesi, maksimal konsantrasyonun artmasında ise yiyeceğin presistemik klirens (first pass hepatik metabolizma) üzerine etkide bulunması sorumlu tutulmaktadır.

Propafenonun biyoyararlanımı, yavaş metabolize edici hastalarda yiyeceklerden etkilenmezken, hızlı metabolize edicilerde biyoyararlanım % 56 oranında artmaktadır. Adı geçen çalışmada günlük yaşantı içerisinde alınan protein miktarının çok üzerinde protein verilmiş olduğu için klinik önemi tartışmalıdır. Buna karşın hastalara, ilaçlarını yemeklerden eşit zaman aralıkları ile almaları önerilmelidir.

Farmakodinamik

Elektrofizyolojik Etkiler

Propafenon, hızlı sodyum kanallarını bloke eder ve Vaughan - Williams sınıflamasına göre sınıf I antiaritmik ilaçlar arasında yer alır. Bu grup ilaçlar, Purkinje liflerinin aksiyon potansiyelinde faz 0' ı yavaşlatırlar. Bu sınıfın prototip ilacı olan kinidinden farklı olarak, propafenonun repolarizasyon ve aksiyon potansiyel süresi üzerine çok az etkisi bulunmaktadır ve flekainid ile enkainidin de içinde yer aldığı IC alt sınıfına dahil edilir^{5,81}. Sodyum kanalları antiaritmik ajanlar tarafından, aksiyon potansiyelinin depolarizasyon ve plato fazlarında bloke edilirler ve diastolde ayrılarak etkileri son bulur. Ayrılma hızı lidokain, meksiletin gibi IB ilaçlarda en hızlı ve IC ilaçlarda en düşüktür. Kinidin, prokainamid, disopiramid gibi IA ajanlar bu iki grup arasında yer alırlar⁶⁴. Kalp hızı arttıkça, aksiyon potansiyeli frekansı da artar ve diastol süresi kısalır; bunun sonucu olarak bağlanma ve blokaj artar. Bu özelliğe hıza bağlı olma (rate dependency) adı verilir. Propafenonun sodyum kanallarını bloke etme özelliği, daha hızlı uyarılarda (Hıza bağlı olma) ve daha az negatif membran potansiyellerinde (Voltaja bağlı olma) artış gösterir^{5,10}. IC ilaçların normal kalp hızlarında dahi, ayrılma özelliklerinin çok yavaş olması bağlı kalmalarını sağlar ve güçlü bir ileti yavaşlatıcı etki oluşur⁶⁴. Bu yüzey elektrokardiyogramda QRS süresinin uzaması olarak gözlenir. Propafenonun major metabolitleri 5-hidroksi propafenon ve N-depropilpropafenonun da sodyum kanal blokajı yapıcı etkileri vardır; N-depropilpropafenonun etkisi daha zayıftır⁸³.

Propafenonun sinus hızı ve sinus düğümü işlevi üzerine önemli bir etkisi yoktur. Atrioventriküler (AV) düğüm ve His - Purkinje ileti zamanında (A - H ve H - V aralıkları olarak ölçülür) ortalama % 10-15 uzamaya neden olur. Aksesuar ekstrasnodal yollarda da ileti zamanı uzar⁷⁸. Yüzeysel elektrokardiyogramda AV düğüm ileti gecikmesi, PR aralığında uzama olarak gözlenir. İletiyi yavaşlatması yanında tüm kardiak dokularda - atrial, AV düğüm ve ventriküler - refrakterlik süresini uzatır; atriumları ventriküllerden çok etkiler. Propafenonun ekstrasnodal aksesuar yollarda refrakterliği artırdığı da bildirilmiştir^{78,90}.

İleti hızını yavaşlatması ve doku refrakterliğini artırması propafenonun antiaritmik etkisinin temelini oluşturur. Hayvan çalışmalarında geç depolarizasyon ve tetiklenmiş aktivitenin baskılandığı gösterilmiştir. IC sınıfı ilaçlarla düzeltilmiş QT süresinde anlamlı bir değişiklik saptanmasa da Q-T aralığını uzatan başka ilaçlarla kombine kullanılırsa etkinin artması ve torsades de pointes görülebilir⁷⁸.

β Bloker ve Kalsiyum Kanal Blokeri Olarak Etkileri

Propafenon yapısal olarak β adrenerjik antagonistlerle benzerlik göstermektedir (Bkz. Şekil 8). İn vitro ve in vivo olarak isoproterenol ile yapılan çalışmalarda, propafenonun β bloker etkinliğinin propranololün 1 / 20 - 1 / 80' i arasında olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli tedavilerde serum propafenon düzeyleri propranololün 50 katına ulaşabildiğinden, β bloker etkisi klinik olarak önem taşımaktadır^{5,56}. Propafenon ile oral tedavi sırasında, diğer β adreno reseptör antagonistleri ile tedavide olduğu gibi, lenfositlerde β-adreno reseptör yoğunluğu artar¹⁰. Propafenonu 5- hidroksi propafenona parçalayamayan yavaş metabolize edici olgularda ana ilacın plazma düzeyi daha yüksek olacağı için β bloker etkisi daha belirgin olacaktır^{5,10,83}.

Başka bir çalışmada, propafenonun bireysel farklılık gösteren enantiomerleri incelenmiş ve bunların kronik tedavide farmakolojik etkileri incelenmiştir⁵. Olguların propafenonu metabolize etme fenotiplerinden bağımsız olarak (+)-S izomerinin (-)-R izomerinden daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu gözlenmiştir. Her iki enantiomerin de hıza bağlı V_{max} depresyonu üzerine etkileri hemen hemen eşitken, (+)-S izomerinin insan lenfosit β_2 reseptörlerine affinitesi (-)-R izomerinden

100 kat fazladır. Propafenonun β bloker etkisinin, (+)-S propafenonun birikimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Gelecekte hastanın özelliğine göre, sodyum kanal inhibisyonu ile beraber β bloker etkinin istenip istenmemesine göre, (+)-S izomerinin veya (-)-R izomerinin kullanımının söz konusu olacağı düşünülmektedir.

Çok yüksek konsantrasyonlarda propafenon, yavaş kalsiyum kanallarını inhibe eder^{10,78}. Propafenonun 5- hidroksi metabolitinin kalsiyum kanal blokajı etkisi daha fazladır. Kalsiyum kanal blokajı etkisi verapamilin 1 / 100' üdür. Bu etkinin klinik öneminin olmadığı düşünülmekte ve bu konuda daha ileri çalışmalar gerekli görülmektedir^{10,78}.

Propafenonun yan etkileri

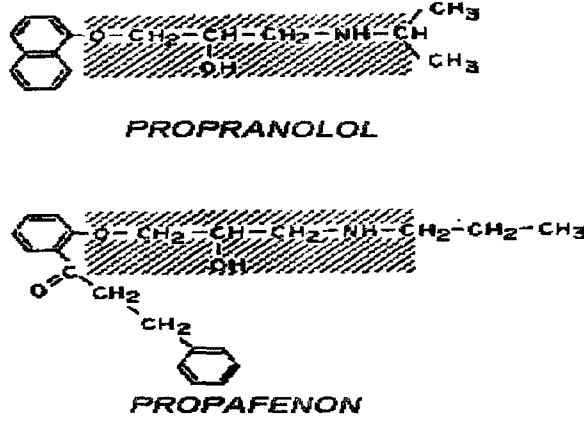
Propafenonun en önemli kullanım avantajlarından birisi yan etkilerinin ciddi olmamasıdır. Hastalar ilaca çoğunlukla iyi uyum gösterirler^{39,74,82}. Uyumsuzluk sıklıkla dozun azaltılması ile düzelir. Propafenon tedavisi gören erişkinlerin % 2' sinde yan etkiler nedeni ile tedavi sonlandırılmaktadır⁷⁸.

En önemli yan etkiler şunlardır:

Proaritmi: Proaritmi, tüm antiaritmik ilaçlarla tedavi sırasında ortaya çıkabilen, daha önce bulunmayan yeni bir disritminin oluşması veya daha önceden var olan disritminin kötüleşmesi olarak tanımlanır.^{61,70,100} Ventriküler ektopik aktivite nedeni ile tedavi edilen vakalarda, proaritmi, VEV sıklığında artma, nonsustained VT' nin sustained şekile dönmesi veya yeni bir VT veya VF' nun ortaya çıkışı şeklinde görülebilir. Propafenonun proaritmiye yol açma riski 774 vakalık bir seride % 5 olarak verilmiştir.⁷⁴ Tüm antiaritmik ilaçların proaritmiye neden olma risklerinin, sol ventrikül işlevi baskılanmış olan veya sustained VT' li hastalarda daha da yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu gibi hastalarda ilaca düşük dozlarda başlanmalı tedavinin ilk günleri hastane koşullarında izlenmelidir.¹⁰⁰

İleti bozuklukları: Propafenonun iletiyi yavaşlatıcı etkisi nedeni ile, 1. Derece AV blok, dal bloğu ve intraventriküler iletide gecikmeye neden olduğu bildirilmekteyse de, bu tür yan etkiler tedaviyi kesmeyi çoğu kez gerektirmez. Tam AV blok nadirdir. Çoğu antiaritmik ilacın seçiminde olduğu gibi, propafenondan, tedavi öncesinde AV

ileti bozukluğu veya hasta sinus sendromu olan hastalarda, kalıcı pacemaker bulunmuyorsa, kaçınılmalıdır.¹⁰



Şekil 8: Propafenon ve propranololün kimyasal yapılarının benzerliği.⁸⁰

Miyokardı baskılayıcı etkiler: Propafenonun hafif negatif inotropik etkisi olduğu gösterilmiştir. Propafenonun intravenöz kullanımı ile, sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda, pulmoner kapiler wedge basıncın, sistemik ve pulmoner damar direncinin arttığı, kalp indekslerinin hafif ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde oral propafenon kullanımı sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda da hafif azalma bildirilmektedir.⁷⁸ Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda propafenonun yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada³, ilaca karşı iyi uyum gösterildiği, 13 vakadan yalnızca 2 tanesinde EF değerlerinde % 40' in altına düşme ve kalp yetersizliklerinde kötüleşme olduğu belirtilmektedir. Ancak yine de, miyokard işlevi kötü olan hastalar tedavi öncesi hemodinamik açıdan sabit duruma getirilmeli ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesi yönünden yakın olarak izlenmelidir.

Sindirim sistemine ilişkin yan etkiler: Bu tür yan etkiler yönünden iyi uyum gösterilen bir ilaç olan propafenon, bu açıdan kinidine göre üstünlük taşımaktadır.³⁹ Hastaların yaklaşık olarak % 20' sinde, hafif derecede, kabızlık, bulantı, kusma ve ender olarak ishal görülmektedir. İlaç tükrük bezlerinden salgılandığı için % 5-10 hastada acı tadı duyusu görülebilir.⁷⁸ Ancak bu grup yan etkiler çoğu kez ilaç tedavisini kesmeyi gerektirmez.

Nörolojik yan etkiler: Baş dönmesi, parastezi, ataksi, mental durumda değişiklikler ve tremorlar görülebilir. Çok ender olarak konvülsiyonlara da neden olabilmektedir.

Bu grup yan etkiler erişkin hastaların yaklaşık olarak % 2' sinde görülür. Yavaş metabolize edici hastalar daha duyarlıdır.⁷⁸

Reaktif hava yolu hastalığı: Propafenonun çok nadir olarak, ciddi obstrüktif hava yolu hastalığı olan kişilerde, büyük olasılıkla β bloker etkisi nedeni ile, dispneyi artırdığı bildirilmiştir.^{3,65} Bu nedenle bu grup hastalarda da dikkatli olarak kullanılmalıdır.

Propafenonun çocukluk çağında klinik kullanımı

Klinik olarak çocuklarda, supraventriküler ve ventriküler disritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Supraventriküler disritmiler içerisinde, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi (AV nodal reentry veya aksesuar yol ile oluşun)^{19,35,44,62,93,98}, postoperatif junctional ektopik taşikardi³⁰, atriyal otomatik taşikardi⁵¹ sayılabilir. Basit ve kompleks ventriküler ektopinin baskılanmasında da etkin olduğu bildirilmektedir^{19,35,75,93,98}.

Akut disritmi tedavisinde IV propafenon tedavisi için çok değişik doz uygulamaları önerilmektedir. Maksimum 2 mg/kg dozda, bölünmüş dozlar halinde IV yükleme sonrası 0.004-0.007mg/kg/dakika olacak şekilde infüzyon önerilmektedir²⁹.

Kronik disritmi tedavisinde 300-400 mg/m²/gün olarak verilen dozlarda, disritmi kontrol oranları sırası ile % 86 ve % 92 olarak verilmektedir⁶².

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Ağustos 1993 ile Ocak 1995 tarihleri arasında Çocuk Kardiyolojisi Polikliniği'ne başvuran veya sevk edilen çocuklar kardiyolojik açıdan değerlendirildi. Bu amaçla öykü ve fizik muayene, telekardiyografi, 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi uygulandı. Bu değerlendirme sonucunda ilaç tedavisi alması gerekli görülen 22 ventriküler disritmili vaka çalışmaya alındı. Çalışma kapsamına alma koşulları şu şekilde belirlendi:

1. Yüzeyel EKG ile ventriküler disritmi tanısı alan ve 24 saatlik Holter monitörizasyonda Lown sınıflamasına göre evre III ve üzerindeki asemptomatik, 4 ile 16 yaş arası hastalar.
2. Yüzeyel EKG ile ventriküler disritmi tanısı alan ve 24 saatlik Holter EKG monitörizasyonla Lown sınıflamasına göre evre II ve üzerindeki semptomatik (Göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, baş dönmesi, morarma, senkop) 4 ile 16 yaş arası hastalar.

Yirmi iki hasta çalışmaya alma koşullarına uygun bulundu ve çalışma kapsamına alındı. Bu hastalar, ilk görüşmede ayrıntılı öykü alındıktan sonra, sistemik olarak muayene edildi. Öykü alınırken disritmiye ait semptomların varlığı, disritmi tanısının nasıl ve kimin tarafından konulduğu, hastalığın süresi, eşlik eden kalp hastalığı veya sistemik hastalıkların bulunup bulunmadığı, kalp ameliyatı geçirip geçirmediği sorgulandı. Tüm hastalara telekardiyografi, 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografisi (EKG), ekokardiyografi, Holter monitorizasyon, rutin hematoloji ve biyokimya incelemeleri (Tam kan sayımı, eritrosit çökme hızı serum glukoz, üre, kreatinin, transaminazlar, bilirubin, elektrolit düzeyleri) uygulandı. Ailelere yapılan incelemeler, çocuklarının hastalıkları, disritminin derecesi ve propafenon konusunda bilgi verilip, onayları alındı. Daha sonra 5-10 mg/kg dozları arasında değişen dozlarda propafenon tedavisine başlandı. Ventriküler taşikardisi

olan 4 vaka kliniğe yatırılarak izlenirken, geri kalan 18 vaka kliniğe yatırılmadan izlendi. Ayaktan izlenen vakalar ilk hafta içinde tedaviye uyum ve yakınmaları konusunda bilgi almak üzere kontrole çağrıldılar. Kliniğe yatırılarak izlenen 4 vakanın 3 tanesinde propafenon tedavisine yanıt alınamayarak tedavileri değiştirildi, diğer vaka poliklinikten izlenen 18 vaka ile beraber, tedavilerinin 1., 3., 6. ve 12. aylarında kontrol muayenelerine çağrıldı. Kontrol muayenelerinde hastaların tedaviye uyumu ve yakınmaları ebeveynlerin kişisel ifadelerine dayanılarak değerlendirildi. EKG, ekokardiyografi, Holter monitorizasyon her kontrolde tekrar edildi. Telekardiyografi ve rutin kan tetkikleri 6. ve 12. ay kontrollerinde yapıldı. İlaç tedavisine yeterli yanıt alınamayan vakalarda propafenon dozu giderek artırıldı. Ventriküler taşikardi tanısı ile kliniğe yatırılarak izlenen hastalarda ise yanıt alınamayınca propafenon tedavisine son verildi.

Telekardiyografi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Radyoloji Laboratuvarı'nda, standart tekniğe uygun olarak çekildi ve aynı gözlemci tarafından değerlendirildi.

Elektrokardiyografi, kurumumuz EKG Laboratuvarı'nda, deneyimli EKG teknisyenleri tarafından çekildi. Çekimlerde, Cardiostat I (Siemens), tek kanal direkt yazıcı ile 25 mm/sn kağıt hızında kayıt yapabilen alet kullanıldı. Çekimler sırasında hiçbir hastaya sedasyon uygulanmadı. Her kontrol muayenesinde çekilen EKG'larda PR, QRS ve QT mesafeleri ölçüldü, QT intervali standart Bazett formülü kullanılarak düzeltilmiş QT değeri hesaplandı.

Ekokardiyografi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Bilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda, Hitachi EUB 40 marka ekokardiyografi cihazında 3.5 mHz'lik konveks prob kullanılarak, deneyimli bir çocuk kardiyoloğu tarafından yapılarak değerlendirildi. Ekokardiyografi incelemelerinde, ilk incelemede özellikle kalp boşluklarının ve duvarlarının boyutları, kapakların hareketleri, kaçak bulunup bulunmadığı, ejeksiyon fraksiyonu ve büyük damarlarla kalp boşluklarının ilişkisi incelendi. Kontrol muayeneleri sırasında yapılan ekokardiyografik incelemelerde ise özellikle propafenonun ventrikül işlevleri ve ejeksiyon fraksiyonu üzerindeki etkisi araştırıldı.

Holter monitorizasyonu (24 saatlik ambulatuar EKG monitorizasyonu), Medilog Tape Casette Recorder MR-4 (Oxford Electronica Co. Ltd.) ile yapıldı.

Holter monitorü, taşınabilir kaydedici sistem ve analizör adı verilen, iki ayrı birimden oluşmakta idi.

Kaydedici sistem, 24 saat boyunca iki kanalda, iki ayrı derivasyonda EKG kaydı yapabilmekte ve şarj edilebilen pile çalışmaktadır. EKG kayıtları, modifiye V_2 ve V_5 derivasyonlarında yapıldı. Bu sırada (+) elektrodlar V_2 derivasyonu için sternum üzerinde 3. interkostal aralık hizasına ve V_5 derivasyonu için 5. interkostal aralıkta sol ön koltuk altı çizgisi üzerine yerleştirildi. Oluşabilecek artefaktların önlenmesi için, elektrodların yerleştirilmesi sırasında elektrod yüzeyi ile cilt arasında hava kalmamasına dikkat edildi, kayıt cihazı uygulama öncesi kontrol edildi ve kaset kalibrasyonu yapıldı. MR-14 tape recorder kaseti 1 mm/sn hızla hareket etmekte idi. Kayıt için Sony C 60 kaset kullanıldı.

Kayıt bittikten sonra, kasetlerin analizi, sistemin 2. birimi olan “Medilog Computer Scanner” ile yapıldı. Bu playback sisteminde, kasetteki kayıt, ekranda 60-120 kez hızlı olarak izlenebiliyor, kompüterize olarak ortalama kalp tepe atımı saydırılabiliyordu. EKG değişikliklerinin görüldüğü dönemler, ekranda durdurularak, EKG kağıdına yazdırıldı. İki kanallı olarak yapılan kayıtlarla artefaktlar belirlendi ve erken vurulardan ayrıldı.

Hastalara ait tüm kasetler, kayıt ve analiz işlemi sonrasında Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı arşivine kaldırıldı.

Her kasetin değerlendirilmesi sırasında;

1. Temel kalp ritmi
2. Minimum ve maksimum kalp hızı değerleri
3. P-P, R-R aralıklarının düzenli olup olmadığı
4. P dalgası biçimi
5. P-QRS ilişkisi
6. T-QRS ilişkisi
7. Ventriküler veya atriyal erken vuruların bulunup bulunmadığı göz

önüne alındı.

Temel ritme göre beklenenden önce gelen, biçimleri farklı, öncelerinde P dalgası olmayan, geniş QRS kompleksleri VEV olarak tanımlandı. Ventriküler erken vurular uniform veya multiform olmalarına, füzyon gösterip göstermemelerine,

günlük ve saatlik sayılarına ve ventriküler taşikardi varlığına yönelik olarak incelendi. Olgular değiştirilmiş Lown sınıflandırmasına göre gruplara ayrıldı.

Tablo 8: Değiştirilmiş Lown Sınıflandırması

0. Derece	Ventriküler erken vuru yok
I. Derece	Ender, tek tek, uniform, < 30/saat VEV
II. Derece	Tek tek, uniform, > 30/saat VEV
III. Derece	Multiform VEV'lar
IV. Derece	
IV a	İkili VEV'lar
IV b	VT veya ventriküler fibrilasyon
V. derece	Erken gelen (R on T yapan) VEV'lar

Ancak bu sınıflandırmanın erişkinler için yapılmış olması ve çocuklarda kalp tepe atımının erişkinlere göre yaklaşık 2 kez daha hızlı olması nedeni ile, ender ve sık uniform VEV'ların (I. ve II. derece) ayrımında saatte 60 değeri göz önüne alındı³¹.

Ventriküler taşikardi, en az 3 tane arka arkaya gelen VEV varlığı olarak tanımlandı.

Propafenon ile oral tedavi, VEV sayısında % 80 oranında azalma sağlanmışsa veya ikili VEV ve VT ataklarında % 90 oranında baskılanma sağlanmışsa ve disritmi ile ilişkili semptomlar kaybolmuşsa ya da sıklığında azalma olmuşsa, başarılı kabul edildi. Kompleks ventriküler disritmilerin (Üçüncü derece ve üstündeki disritmiler) basit şekillere dönüşmesi, VEV sayısında % 80' in altında azalma sağlanmışsa kısmen yanıtı olarak ele alındı. Ventriküler taşikardinin antiaritmik ajanlarla kontrol altına alınmasından sonra propafenon ile oral tedavi altında izlenmesi sırasında VT ataklarının tekrar etmesi tedaviye yanıtı olarak kabul edildi.

İstatiksel değerlendirmeler SPSS istatistik paket proramı kullanılarak, eşlenmiş t testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Mann Whitney U testi ile yapıldı. "P değeri" 0.05'den küçük olanlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi⁸⁸.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 22 çocuğun yaşları 4 ile 15.83 arasında değişmekteydi (Ortalama 10.87 ± 3.63). Bu vakaların 17 tanesi erkek (% 77.3), 5 tanesi kız (% 22.7) çocuğuydu. Hastaların demografik özellikleri tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların demografik özellikleri ve klinik ayrıntıları

Vaka	Yaş	Cins	Disritmi derecesi	Hastalık	Tartı	Boy	Vücut yüzeyi	Yakınma,
1	15.5	E	IV b	Yok	56.5	173	1.65	Göğüs ağrısı
2	7.9	E	III	Yok	25	130	0.95	Yok
3	10.5	E	IV b	Yok	27	130	0.99	Yok
4	15.8	K	II	MVP	57	167	1.62	Göğüs ağrısı Çarpıntı
5	11.5	E	III	Opere FT Total kor.	35	154	1.22	Yorgunluk Baş dönmesi
6	13.7	K	II	Turner sen.	31.8	123	1.04	Göğüs ağrısı Çarpıntı
7	10.1	E	III	MVP	35	140	1.17	Çarpıntı
8	6.5	E	III	Yok	22	125	0.87	Göğüs ağrısı
9	13.7	E	II	Opere FT Şant	34	145	1.17	Baş dönmesi Yorgunluk
10	13.5	K	IV b	Talasemi major	34.5	140	1.16	Çarpıntı
11	15.0	K	III	MVP,	53	158	1.52	Yok
12	5.7	E	II	Yok	17.5	108	0.72	Göğüs ağrısı
13	11.1	K	II	Yok	40	141	1.25	Çarpıntı, Morarma
14	11.9	E	II	Yok	37	143	1.21	Çarpıntı
15	7.8	E	III	Yok	24.5	127	0.93	Senkop
16	7	E	II	Ewing Sa,	23	120	0.88	Çarpıntı
17	4	E	II	Yok	17.5	103	0.71	Göğüs ağrısı
18	13.1	E	IV b	Yok	39	152	1.28	Yorgunluk
19	11.5	E	IV b	Yok	41	160	1.35	Çarpıntı
20	6	E	IV b	MVP	30	126	1.02	Çarpıntı
21	13	E	IV b	MVP	33	130	1.09	Yok
22	14.7	E	IV b	Yok	54	165	1.57	Çarpıntı

FT: Fallot tetralojisi; Total kor.: Total korreksiyon ameliyatı; MVP: Mitral kapak prolapsusu; 1 - 15 numaralı vakalar tedaviye kısmi ve tam yanıtli (2, 4, 10, 11 numaralı vakalar kısmi yanıtli), 16 - 22 numaralı vakalar tedaviye yanıtisizdir.

Tablo 10: Tüm vakalara ait parametrelerin ortalama değerleri

	Ortalama, SD	Minimum	Maksimum	Sayı (n)
Yaş (yıl)	10.87 ± 3.63	4	15.8	22
Boy (cm)	139.1 ± 18.89	103	173	22
Tartı (kg)	34.88 ± 11.85	17.5	57	22
V. Yüzeyi (m ²)	1.15 ± 0.27	0.71	1.65	22
Propafenon dozu (mg/kg)	10.66 ± 1.14	8.60	12.9	22
Propafenon dozu (mg/m ²)	312.66 ± 48.07	241.9	394.7	22
Ejeksiyon fraksiyonu (baz.)	% 69.71 ± 6.72	% 53	% 80	21
EF (1. ay)	% 69.43 ± 5.99	% 59	% 81.6	19
EF (3. ay)	% 67.94 ± 6.82	% 52	% 75.3	17
EF (6. ay)	% 66.85 ± 8.72	% 42.2	% 75.2	15
EF (12. ay)	% 68.33 ± 5.46	% 58	% 75.2	15
VEV sayısı gün ⁻¹ (bazal)	4253 ± 1885	1857	9875	19
VEV sayısı (1. ay)	3041 ± 1909	0	7013	19
VEV sayısı (3. ay)	2252 ± 1932	0	6421	17
VEV sayısı (6. ay)	781 ± 811	0	2742	15
VEV sayısı (12. ay)	652 ± 899	0	2925	15
Maks. KTA dakika ⁻¹ (baz.)	128 ± 17	97	171	22
Maks. KTA dakika ⁻¹ (1. ay)	115 ± 17	85	159	21
Maks. KTA dakika ⁻¹ (3. ay)	115 ± 14	96	146	17
Maks. KTA dakika ⁻¹ (6. ay)	112 ± 9	96	125	15
Maks. KTA dakika ⁻¹ (12. ay)	112 ± 9	96	130	15
Min. KTA dakika ⁻¹ (baz.)	62 ± 11	45	96	22
Min. KTA dakika ⁻¹ (1. ay)	64 ± 8	49	82	21
Min. KTA dakika ⁻¹ (3. ay)	66 ± 7	55	79	17
Min. KTA dakika ⁻¹ (6. ay)	63 ± 4	58	71	15
Min. KTA dakika ⁻¹ (12. ay)	65 ± 6	52	75	15
PR mesafesi saniye (baz.)	0.13 ± 0.02	0.10	0.16	22
PR mesafesi saniye (1. ay)	0.14 ± 0.02	0.12	0.20	21
PR mesafesi saniye (3. ay)	0.14 ± 0.02	0.12	0.20	17
PR mesafesi saniye (6. ay)	0.14 ± 0.02	0.11	0.18	15
PR mesafesi saniye (12. ay)	0.14 ± 0.02	0.12	0.18	15
QRS süresi san. (baz.)	0.08 ± 0.02	0.06	0.12	22
QRS süresi san. (1. ay)	0.08 ± 0.02	0.06	0.16	21
QRS süresi san. (3. ay)	0.08 ± 0.03	0.06	0.16	17
QRS süresi san. (6. ay)	0.08 ± 0.03	0.04	0.16	15
QRS süresi san. (12. ay)	0.08 ± 0.02	0.06	0.14	15
QT _c süresi san. (baz.)	0.35 ± 0.03	0.31	0.41	22
QT _c süresi san. (1. ay)	0.33 ± 0.03	0.25	0.37	21
QT _c süresi san. (3. ay)	0.35 ± 0.03	0.29	0.43	17
QT _c süresi san. (6. ay)	0.35 ± 0.03	0.30	0.41	15
QT _c süresi san. (12. ay)	0.34 ± 0.03	0.29	0.43	15

Tedavi öncesi çalışma grubunda bulunan vakaların ventriküler disritmi ağırlık dereceleri, değiştirilmiş Lown sınıflamasına göre, grade 2 sekiz vaka (% 36.4), grade 3 altı vaka (% 27.3) ve grade 4 b sekiz vaka (% 36.4) şeklindeydi. Propafenon tedavisinden sonra ise grade 1 vaka sayısı 13 (% 59.1), grade 2 vaka sayısı dört (% 18.2), grade 4 vaka sayısı beş (% 22.7) olarak bulundu (Bkz. Şekil 9 ve Tablo 11).

Tablo 11: Lown sınıflamasına göre vakaların tedavi önce ve sonrası karşılaştırılması

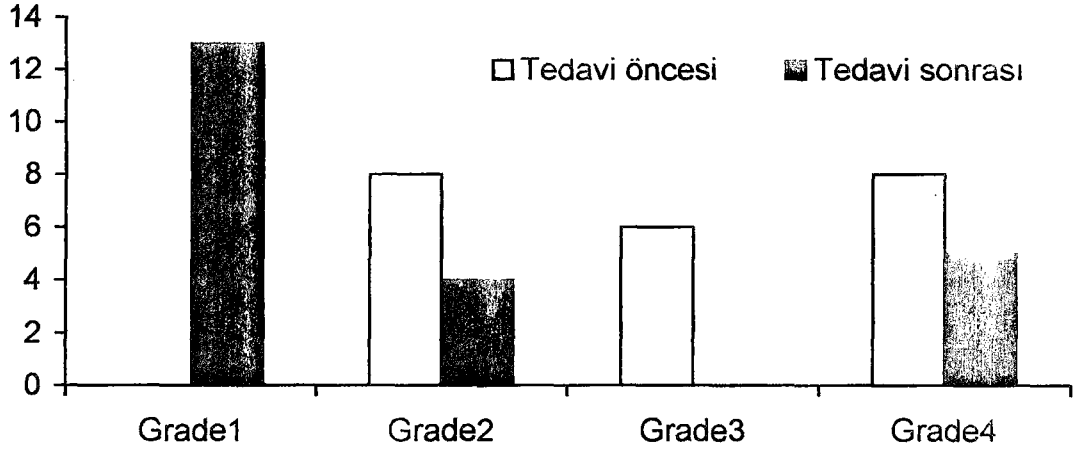
Grade	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
1	n 0	n 13 (% 59.1)
2	n 8 (% 36.4)	n 4 (% 18.2)
3	n 6 (% 27.3)	n 0
4	n 8 (% 36.4)	n 5 (% 22.7)

Propafenon ile oral tedavi, VEV sayısında % 80 oranında azalma sağlanmışsa veya ikili VEV ve VT ataklarında % 90 oranında baskılanma sağlanmışsa ve disritmi ile ilişkili semptomlar kaybolmuşsa, başarılı kabul edildi. Kompleks ventriküler disritmilerin (Üçüncü derece ve üstündeki disritmiler) basit şekillere dönüşmesi veya tedavi öncesi mevcut olan semptomların sıklığında azalma kısmi yanıt olarak ele alındı. Ventriküler taşikardinin antiaritmik ajanlarla kontrol altına alınmasından sonra propafenon ile oral tedavi altında izlenmesi sırasında VT ataklarının tekrar etmesi tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edildi.

Tablo 12: Vakaların tedaviye yanıt oranları

Yanıt	Vaka sayısı	%
Yok	7	31.83
Kısmi	4	18.2
Var	11	50

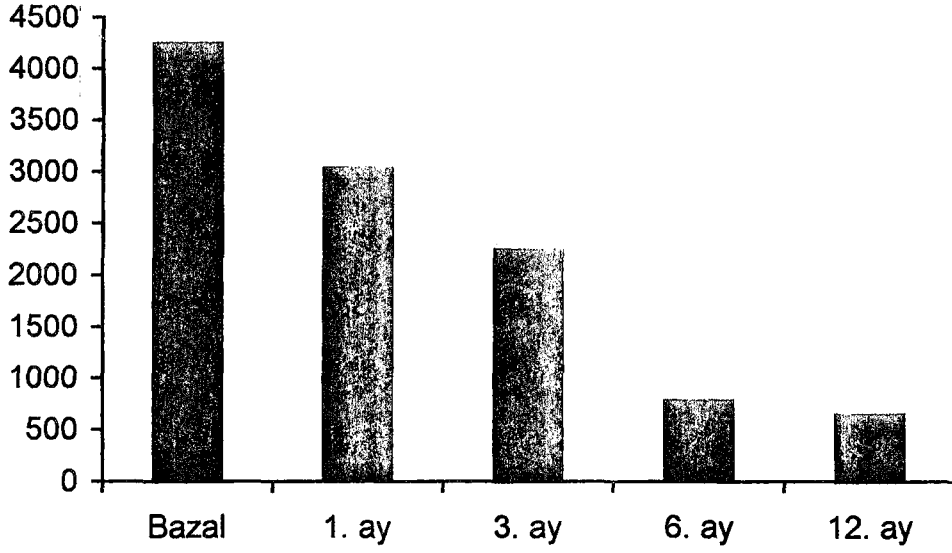
Buna göre, 7 vaka (% 31.8) tedaviye yanıtızsız kalmış, 4 vaka (% 18.2) kısmen olumlu yanıt, 11 vaka (% 50) ise tedaviye olumlu yanıt vermiştir (Bkz tablo 12).



Şekil 9: Lown sınıflamasına göre tedavi önce ve sonrası hastaların karşılaştırılması.

Çalışma içerisinde yer alan 22 vakanın 4 tanesi (% 18.18) asemptomatikdi. Lown sınıflamasına göre, bu 4 vakanın disritmi derecesi, grade 3 iki vaka, grade 4 b iki vaka şeklindeydi. Asemptomatik vakaların tümü görüldüğü gibi kompleks ventriküler disritmileri olan vakalardı. Semptomatik olan 18 vakada (%81.8) ise semptomların dağılımı şöyle idi: Çarpıntı 10 vaka (%45.5); göğüs ağrısı 6 vaka (%27.3), yorgunluk 3 vaka (%13.6), baş dönmesi 2 vaka (%9), morarma ve senkop birer vaka (%4.5). Tedaviye yanıt vermeyen vakalardan yalnızca 1 tanesi asemptomatikdi. Tedaviye yanıt vermeyen diğer üç semptomatik vakanın çarpıntı yakınmalarında düzelme sağlanamadı.

Başlangıç disritmi derecesi grade 2 olan 8 vakanın tamamı semptomatikdi. Tedaviye olumlu yanıt veren semptomatik hastaların (12 vaka) yakınmalarında çarpıntı dışında düzelme kaydedilmemişken, 1 vakada senkop sıklığında belirgin olarak azalma sağlanmıştır. Bu vakada tedaviye başlanmadan önceki yıl, 4 kez bilinç kaybı olmuştu, bu dönemde olası bir atonik kompleks konvülsiyondan kuşkulularak yapılan EEG tetkiklerinde patoloji saptanmamıştı, 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonunda multiform VEV' lar ve atriyal erken vurular saptandığı için propafenon tedavisine başlandı. Bir yıllık tedavi sırasında bir kez senkopu oldu, ancak bu sırada yapılan tetkiklerinde de disritmi dışında tabloyu açıklayacak etmen saptanamadı. Çarpıntı hissi 10 vakanın 7 tanesinde kaybolurken diğer subjektif yakınmalar, Holter monitorizasyonda VEV sayılarında objektif olarak belirgin azalma olmasına karşın devam etti.



Şekil 10: Tedavi sırasında ortalama VEV sayılarındaki azalmanın şematik olarak gösterilmesi

Çalışma grubunun organik kalp hastalığı olan bölümünde, 5 mitral kapak prolapsusu (% 22.7), 2 (% 9) fallot terolojisi, 1 talasemi majore bağlı kardiyomiyopati mevcuttu. Mitral kapak prolapsusu tanısı alan 5 vakadan 2 tanesinde (Vaka No 20 ve 21) tedaviye yanıt alınmadı, bu 2 vakada da ventriküler disritmi derecesi grade 4 b idi. Geriye kalan 3 vaka tedaviye tam olarak yanıt verdi. Opere fallot tetolojili her 2 vakada da (Vaka No 5 ve 9) tedaviye yanıt alındı. Bunun dışındaki vakalardan, edinsel veya doğumsal kalp hastalığı ile ilişkili olabilecek 3 hasta mevcuttu. Bu vakalardan 1 tanesi (Vaka No 6) Turner sendromu tanısı klinik özelliklerinin yanı sıra kromozom analizi ile de desteklenmiş bir hastaydı, ancak Turner sendromuna eşlik edebilecek kalp patolojileri (Aort koarktasyonu, aort stenozu, atriyal septal defekt) saptanmadı, bu nedenle kalp yönünden sağlıklı olarak kabul edildi. Talasemi major ve dirençli ventriküler disritmi (Grade 4 b) tanısı ile izlenen 10 numaralı vaka ve sol tibiasındaki Ewing sarkomu nedeni ile doksorubicin alan 1 vaka (Vaka No 16) kardiyak komplikasyonların geliştiği vakalar olarak ele alındı. Talasemi major tanısı ile izlenen vaka tedaviye yanıt verirken, Ewing sarkomu olan vaka tedaviye yanıtızsız kaldı. Buna göre vakalarımız içerisinde organik kalp hastalığı bulunan en büyük grubu mitral kapak prolapsusu olan hastalar oluşturuyordu (5/8, % 62.5). Tedaviye yanıt veren hastalarda organik kalp hastalığı olanların sayısı 6 (6/15, % 40) iken, yanıt

vermeyen vakalarda 3 (3/7, % 42.8) idi. Her iki grupta da benzer dağılım söz konusuydu.

Tablo 13: Tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı değişen parametereler (VEV sayısı ve maksimum kalp atım hızı)

Parametre	Bazal	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
VEV sayısı	4253	3041	2252	781	652
Mak. KTA	127	115	115	112	112

Tam ve kısmen olumlu yanıt veren vakaların toplamı göz önüne alınarak, propafenonun etkililik oranı % 68.2 olarak belirlendi. Yanıt veren vakaların istatistiksel incelenmelerinde. 1, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonlarda saptanan günlük VEV sayısında ve maksimum kalp atım hızlarında bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$) (Bkz. şekil 11, 12 ve tablo 13).

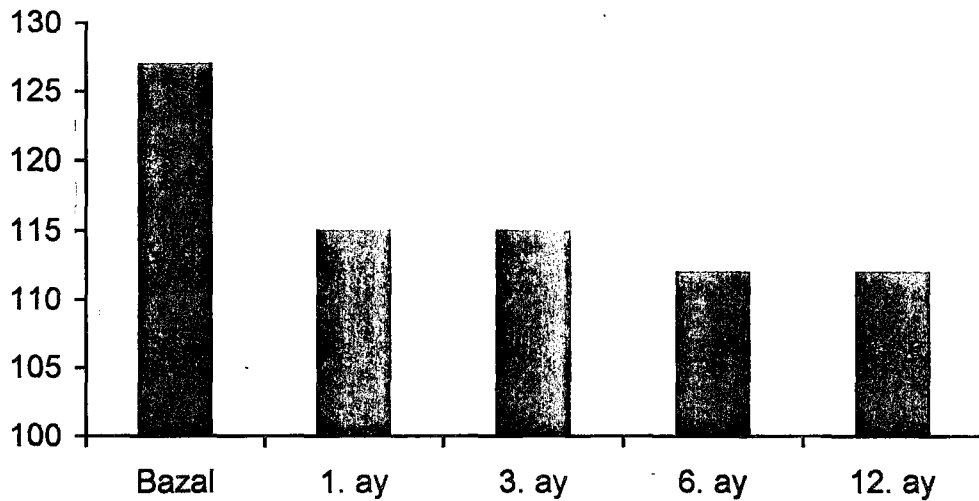
Diğer parametrelerin (Ejeksiyon fraksiyonu, minimum kalp hızı değerleri, PR mesafeleri, QRS ve QT_C süreleri) bazal ve tedavi seyri ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel fark anlamlı değildi.

Vakalar tek tek incelendiklerinde, VEV sıklığında % 70 oranında azalmanın 13 vakada (% 59), % 80 oranında azalmanın ise 11 vakada (% 50) sağlandığı görüldü.

Tedaviye olumlu yanıt veren, grade 4 b disritmisi olan 3 vakanın (2 tanesi tam, 1 tanesi kısmen yanıtlı) tam yanıtlı olan ikisinde ikili ve üçlü VEV' lar tümü ile kaybolurken, talasemi major nedeni ile kalp işlevi bozuk olan üçüncü vakada kısmen olumlu yanıt alındı (ikili VEV sayısı % 60 oranında azaldı).

Tedavi öncesinde grade 4 içerisinde yer alan 8 vakadan beşinde (18, 19, 20, 21 ve 22 numaralı vakalar) sustained ventriküler taşikardi saptandı; bunlardan 4 tanesi VT atağı sırasında servise yatırıldı ve propafenon tedavisine yanıt alınamayarak tedaviye son verildi. Diğer vakada (Vaka No 20) propafenon VT atağının bulunmadığı dönemde VT'nin kronik tedavisi sırasında kullanıldı, ancak VT ataklarının tekrar etmesi üzerine yanıt alınamadığı kabul edilerek ilaç tedavisi kesildi. Bu vakaya daha sonra elektrofizyolojik çalışma uygulandı ve bunun sonucunda, kaynağı sağ ventrikül çıkış yolunda yer alan otomatik ventriküler taşikardi tanısı

konu. Elektrofizyolojik çalışma yapılan bir diğer vakada da (Vaka No 22) sağ dalda re-entry olduğu ve propafenona yanıt vermediği saptandı. Amiodarona yanıt verdiği saptanarak amiodaron tedavisine başlandı. Bu iki vakada da organik bir kalp hastalığı yoktu. Elektrofizyolojik çalışma yapılmayan diğer 3 vakanın 2 tanesinde ekokardiyografi ile organik kalp hastalığı saptanmazken birinde (Vaka No 21) mitral kapak prolapsusu saptandı. Yanıt vermeyen grupta yer alan diğer 2 vaka tedavi öncesi grade 2 iken tedavi sonrasında da aynı grupta yer aldılar ve 24 saatlik Holter EKG monitorizasyon izlemlerinde VEV sayısında azalma saptanmadı. Bu vakalardan birinde (Vaka No 17) organik kalp hastalığı bulunmazken, diğeri (Vaka No 16) sol tibiasındaki Ewing sarkomu nedeni ile kemoterapi (İfosfamid, vinkristin, doksorubisin) almaktaydı. Bu vakanın izlemi sırasında ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerinde anlamlı bir azalma saptanmadı; uygulanan propafenon dozu da 9.78 mg/kg, 255.68 mg/m² ortalama propafenon dozlarından (10.66 ± 1.14 mg/kg ve 312.66 ± 48.07 mg/m²) anlamlı bir fark göstermemekteydi. Tedaviye yanıt ve yanıtız vakalara verilen propafenon dozları arasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Bu vakada tedaviye yanıtızlığın aldığı kardiyotoksik ilaçlara bağlı olabileceği düşünöldü; tedavinin 6. ayında günlük VEV sayılarında hiç bir azalma olmaması nedeni ile ve propafenonun olası kardiyak ejeksiyon fraksiyonunu düşürücü etkisinden kaçınmak için tedavi sonlandırıldı.



Şekil 11: Ortalama maksimum kalp hızlarındaki azalmanın şematik olarak gösterilmesi

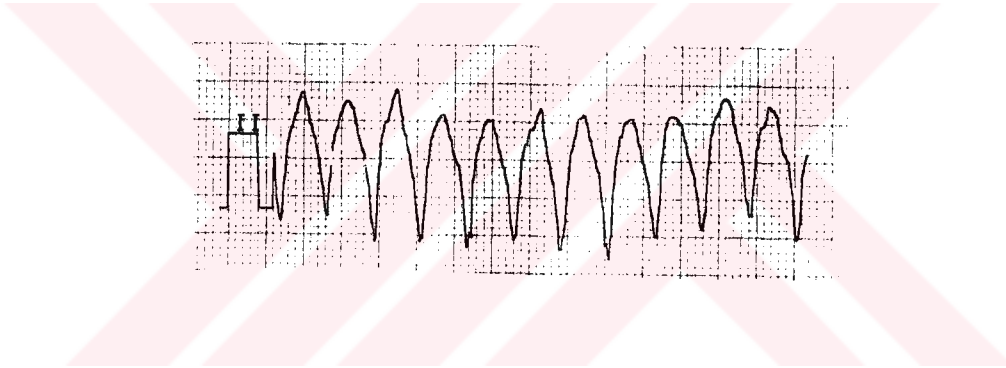
Tedavi öncesi ve kontrol muayenelerinde hastalar olası bir kalp atım hacmindeki düşme yönünden ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonlarının ölçülmesi ile izlendiler. Tedaviye yanıtız grupta yer alan grade 4 b ventriküler disritmisi olan 1 vaka dışında (Vaka No 18) tüm vakalarda tedavi öncesi, bazal EF ölçümü yapıldı. Tedaviye yanıtız ve yanıtız grupların bazal EF değerleri arasında istatıksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Yalnız bir vaka dışında hiç bir vakada EF değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenmedi, ortalama EF fraksiyon değerlerinin ortalama bazal EF değeri ile karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark saptanmadı. Talasemi major tanısı ile izlenen ve kalp yetersizliği nedeni ile digoksin kullanan 10 numaralı vakaya, grade 4 b ventriküler disritmisi nedeni ile propafenon düşük dozda (4.3 mg/kg, 129.3 mg/m²) başlandı. Yeterli yanıt alınamayınca doz giderek 8.6 mg/kg' a (258.6 mg/m²) sonra da 13 mg/kg'a (387.9 mg/m²) çıkıldı. Bu son dozda VEV' lar oldukça azaldıysa da EF 6. ay kontrolünde % 42.2' ye düşünce yeniden bir önceki doza 8.6 mg/kg' a (258.6 mg/m²) dönüldü ve bu dozda da VEV sayısında belirgin azalma sağlandı (Bkz. Tablo 14).

Tablo 14: Talasemi majorlü vakanın özellikleri ve seyri (Vaka No. 10)

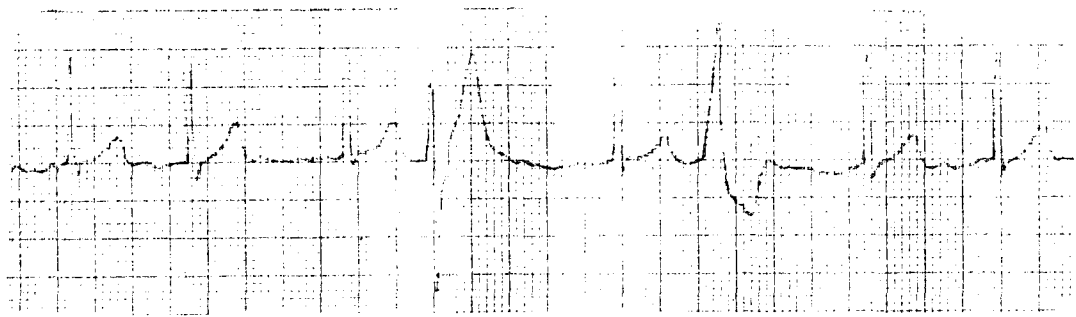
Parametre	Bazal	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
Doz (mg/kg)	4.3,	8.6	13	8.6	8.6
(mg/m ²)	129.3	258.6	387.9	258.6	258.6
EF	% 59.7	% 61.5	% 52	% 42.2	% 63
VEV sayısı	4524	3897	3945	1321	2925

Yapılan kontrol muayenelerinde 1, 3, 6 ve 12. aylarda ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri yanında, 24 saatlik Holter monitorizasyonda minumum kalp hızı, yüzeyel EKG' da PR mesafeleri, QRS ve QT_C süreleri ölçümlerinde de istatıksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İzleme sırasında başlangıçta, 6. ve 12. aylarda yapılan rutin kan sayımı ve biyokimyasal analizlerde (Serum üre, şeker, AST, ALT, total ve direkt bilirübin, kreatinin, total protein, eritrosit çökme hızı, hematokrit, eritrosit, lökosit ve trombosit sayımları) değişiklik gözlenmedi. Yan etki olarak 3 hastada (% 13.7) iştahsızlık, 1 hastada bulantı, 1 hastada ejeksiyon fraksiyonunda düşme (Talasemi major vakası) ve bir hastada ağız çevresinde morarma ve aynı anda fenalık hissi

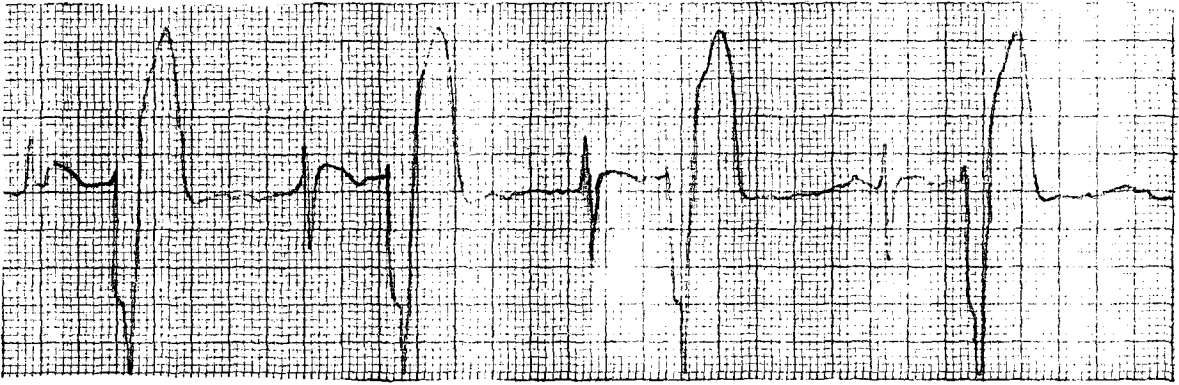
görüldü. Gastrointestinal yan etkiler tedavide değişiklik yapmayı gerektirmedi. Ejeksiyon fraksiyonundaki düşme nedeni ile propafenon dozu azaltıldı. Morarma ve fenalık hissinden yakınan hasta (Vaka No 13) tedavinin 12. ayında bu yakınmalarının ani olarak ortaya çıkması üzerine Acil Polikliniğimize getirildi, o sırada anamnezde bilinç kaybının olmadığı, yapılan muayenesinde kan basıncının 90/50 mm/hg (< 5. persantil) olduğu belirlendi. Hasta 1 gün gözlem altında tutuldu, kan basıncı ve kalp ritmi yönünden monitorize edildi, ventriküler erken vuru saptanmadı, bu nedenle ve propafenonun hipotansiyona neden olabileceği düşünüldüğü için, tedavisiye son verildi. Bu olaydan 10 gün, 1 ay ve 3 ay sonra yapılan kontrol 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonlarında VEV saptanmadı. Çalışmamızda hiç bir vakada reaktif hava yolu hastalığı, kolestatik hepatit, lökopeni, periferik sinir felci, proaritmik etki gözlenmedi.



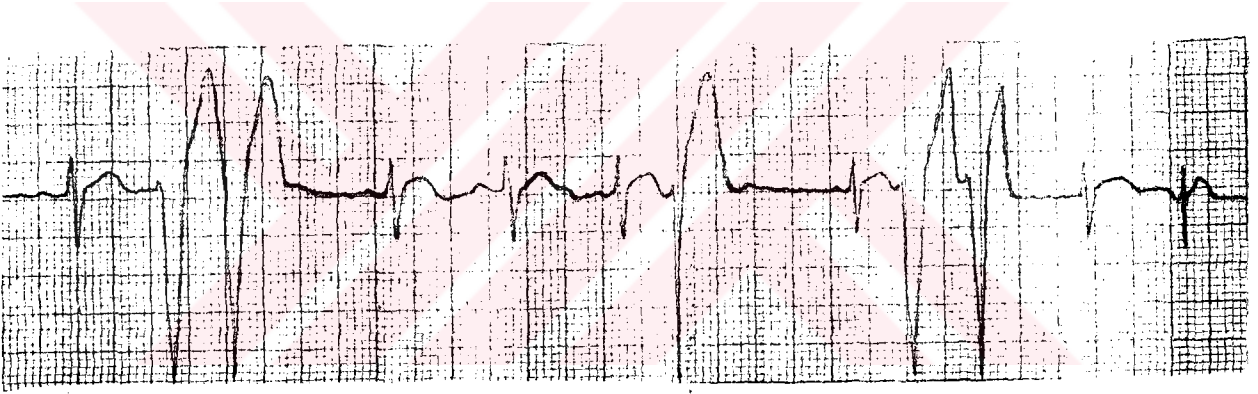
Şekil 12. Ventriküler taşikardi atağı (Vaka no. 19)



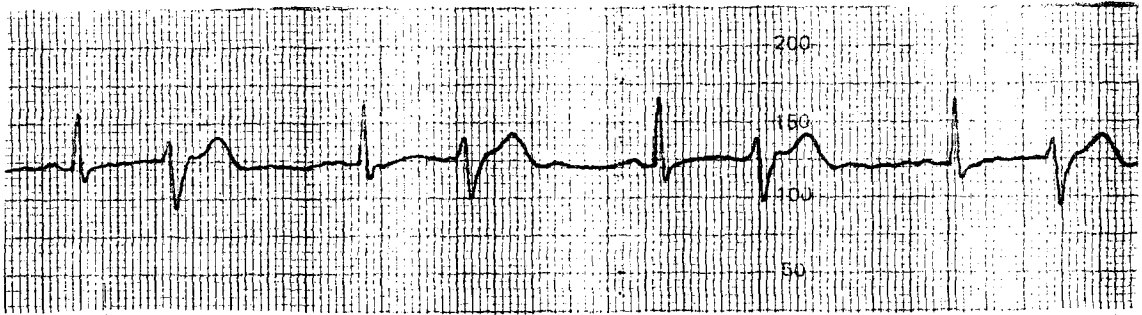
Şekil 13. Multiform ventriküler erken vurular (Vaka no. 2)



Şekil 14. Bigemine ventriküler erken vurular (Vaka no. 4)



Şekil 15. İkili ventriküler erken vurular (Vaka no. 1)



Şekil 16. Bigemine ventriküler erken vurular (Vaka no. 8)

TARTIŞMA

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Polikliniği' ne Ağustos 1993 ile Ocak 1995 tarihleri arasında başvuran, ventriküler disritmili, yaş ortalaması 10.87 ± 3.63 olan 22 hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, propafenonun etkili olma oranı ve güvenilirliğini belirlemeyi hedefledik.

Fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapılan hastalarda ventriküler erken vuru sıklığı, 24 saatlik Holter EKG monitorizasyon ile saptandı. Yüzeysel EKG ile ventriküler disritmi tanısı alan ve 24 saatlik Holter monitorizasyonda, Lown sınıflamasına göre evre III ve üzerindeki asemptomatik ile evre II ve üzerindeki semptomatik (Göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, baş dönmesi, morarma, senkop), 4 ile 16 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Hastalara 5-10 mg/kg dozları arasında değişen dozlarda propafenon tedavisine başlandı. Tedaviye yanıt vermeyen sustained ventriküler taşikardili 4 vaka dışındaki 18 vaka 6 ay, tedaviye yanıt veren 15 vaka 1 yıl boyunca izlendi. Bu dönemde ilaca başladıktan sonraki ilk hafta ve daha sonra 1, 3, 6 ve 12. aylarda kontrol muayeneleri yapıldı. Her kontrolde fizik muayene, ekokardiyografi ve Holter monitorizasyon tekrarlandı. Kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler, tedavi öncesi, 6 ve 12. aylarda yapıldı. İlaça yanıt vermeyen vakalarda, ilaç dozu giderek artırıldı. Ortalama oral propafenon dozu 10.66 ± 1.14 mg/kg/gün (8.6-12.9 mg/kg/gün) ya da 312.66 ± 48.07 mg/m²/gün (241.9-394.7 mg/m²/gün) idi.

Disritmilerin, özellikle sütçocuklarında ciddi kalp yetersizliği ve kardiyojenik şoka yol açmaları, ani kalp ölümü ve sekonder konjestif kardiyomiyopatilerin patogenezinde giderek artan önemleri, değişik antiaritmik ilaçların tedavideki etkinliğinin daha fazla sorgulanmasına neden olmaktadır. Şu anda kullanılan ilaçlar sıklıkla iki nedenle etkisiz kalırlar; disritminin yetersiz baskılanması ve aşırı yan etkilerinin bulunması. Bu nedenle yeni ilaçlar geliştirilmeye çalışılmakta ve erişkinlerde kullanılan pek çok ilaç çocukluk yaş grubunda da kullanılmaktadır.

Propafenon, erişkinlerde disritmilerin tedavisinde sık olarak kullanılmakta olan^{17,18,51,74,84}, ancak çocuklarda deneyimin göreceli olarak kısıtlı olduğu^{35,62,98}, Vaughan - Williams sınıflamasında IC grubunda yer alan, yeni bir antiaritmik ilaçtır. Sodyum iletimini etkileyerek, aksiyon potansiyeli amplitüdünü, V_{max} ' ı ve ileti hızını azaltır. Ayrıca zayıf kalsiyum kanal ve β bloker (Ön planda β_2) etkisi mevcuttur. İşlev bozukluğu olan miyokard hücreleri özellikle propafenonun elektrofizyolojik etkilerine duyarlıdır⁶⁵. İn vitro çalışmalarda, bu ilacın, özellikle digitalisin indüklediği geç afterdepolarizasyonların baskılanmasında, anormal otomatisitenin yavaşlatılmasında ve iskemi bölgelerinde iletinin bloke edilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir¹⁰³. Klinik ve elektrofizyolojik çalışmalarda⁸³ propafenonun tüm ileti sistemi boyunca - atriyum, AV düğüm ve ventrikülde - iletide belirgin yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir. Propafenon infüzyonu sonrası atriyal ve ventriküler refrakterlik uzamaktadır. Hayvan deneylerinde, İV uygulama sonrası, orta derecede hemodinamik değişiklikler tanımlanmıştır: Sistolik kan basıncı düşer, sol ventrikül d_p / d_i oranı düşer ve kalp indeksi azalır¹⁰³. Bu bulgular propafenonun negatif inotropik etkisi olduğunu göstermektedir. Erişkinlerde değişik disritmi tiplerinde etkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmişse de, uzun süreli kullanımda güvenilirliği konusunda daha az sayıda çalışma bulunmaktadır^{22,40}. Çocuklarda yapılan çalışmalarda gerek kısa gerekse uzun süreli kullanımda, özellikle supraventriküler taşidisritmilerde etkili olduğu, ventriküler ektojik aktivite üzerinde de etkili olduğu, ancak istatistiksel inceleme için daha geniş serilere gereksinim duyulduğu⁹³, etkililik oranının erişkinlerle benzerlik gösterdiği, ancak yan etkilerinin daha nadir olduğu bildirilmiştir^{31,35,59,62,93,98}. Antiaritmik profili ve anormal otomatisite veya geç afterdepolarizasyon ile indüklenen otomatik ritimleri baskılayıcı etkisi nedeni ile ameliyat sonrası junctional ektojik taşikardilerde de kullanılmaktadır^{30,35,65}.

Bu çalışmada, ventriküler disritmisi nedeni ile tedavi edilmesi gerekli olan 22 çocuk hasta 1 yıl boyunca izlenmiş, sonuç olarak, propafenonun etkili, güvenilir ve iyi uyum sağlanan bir antiaritmik ilaç olduğu gözlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında, elektrofizyolojik çalışma yapılmamış olması, bu sonuçların önemini kısıtlıyor gibi

görünse de, çocuklarda antiaritmik tedavinin izlenmesinde genellikle klinik yanıtın değerlendirilmesi yeterli olarak kabul edilmektedir³⁵.

Çocukluk çağında ventriküler disritmilerin büyük bölümünün tedavi gerektirmemesi nedeni ile, bu yaş gurubunda ventriküler disritmiler üzerine yapılmış çalışma azdır. Ayrıca erişkinlerde, ventriküler disritmilerin iskemik kalp hastalığı zemininde reentran mekanizma ile oluşması nedeniyle propafenonun etkili olma oranı yüksektir. Çocuklarda ise reentran taşiaritmiler çoğu kez supraventrikülerdir. Aynı zamanda bu tip taşiaritmilerde tedavi endikasyonu ventriküler disritmilere göre daha geniştir. Bu nedenle propafenonun çocukluk çağındaki kullanımı ile ilgili bilgilerin çoğu supraventriküler taşiaritmilerdeki etkililiğine dayanmaktadır. Biz, bu çalışmada ventriküler disritmilerde propafenonun etkililiğini ve güvenilirliğini incelemeyi amaçladık. Bunun için mevcut az sayıdaki çalışmanın aksine propafenon uygulaması sadece oral olarak yapıldı ve etkileri diğer çalışmalara göre daha uzun süre ile (12 ay) izlendi.

Bu çalışmada, VEV sayısında % 80 oranında azalma, ikili VEV ve VT ataklarında % 90 oranında baskılanma veya disritmi ile ilişkili semptomların kaybolması başarı kriteri olarak alınırsa, propafenonun, ventriküler disritmisi saptanmış ve tedavi endikasyonu bulunan 22 vakanın 15 tanesinde (% 68) etkili olduğu saptanmıştır. Vakalar tek tek incelenirse, tedavi öncesi değerlere göre VEV sayısında % 70 azalma 13 vakada (% 59), % 80 azalma 11 vakada (% 50) elde edilmiştir. Grade 4 b nonsustained ventriküler taşidisritmisi olan 3 vakanın, organik kalp hastalığı bulunmayan 2 tanesinde ikili ventriküler erken vurular tümü ile kaybolurken, talasemi majore bağlı kardiomyopatisi olan üçüncü vakada ikili VEV sayısında % 60 azalma sağlanmıştır. Grade 4 b ve hepsi sustained VT' li 5 vakada ise propafenonun oral olarak verilmesi ile tedaviye yanıt alınamadı. Grade 4 b sustained ve nonsustained ventriküler taşikardisi olan tüm vakalar beraber değerlendirildiğinde 3/8 vakada (% 38) propafenonun etkili olduğu görülmektedir.

Organik kalp hastalığı bulunan vakalar içinde en büyük grubu 5 vaka ile MVP olan hastalar oluşturmaktaydı. Bu vakalardan sustained ventriküler taşikardisi olan iki tanesinde tedaviye olumlu yanıt alınamazken grade 3 ventriküler disritmili iki vaka ve grade 2 semptomatik ventriküler disritmili bir vakada tedaviye çok iyi yanıt alınmış ve VEV sayılarında % 80' nin üzerinde azalma sağlanmıştır.

Semptomatik grade 2 ve grade 3 ventriküler disritmisi olan opere Fallot tetralojili iki hastada VEV' lar tamamen kaybolmuştur.

Guccione³⁵ ve ark.nın, yaş ortalaması 4.8 ± 5.2 (Bir gün - 17 yaş) olan, 57 çocukta gerçekleştirdikleri çalışmada, propafenon ortalama 13.1 mg/kg/gün (Sekiz - 15 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Çalışmada yer alan 32 hastada (%57) supraventriküler taşikardi, 6 hastada (%10) atriyal flutter ve 19 hastada (%33) ventriküler taşikardi tanısı konmuştur. İlacın etkisi semptomların kaybolması ve 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonları ile izlenmiş, SVT' si olan hastaların %50' sinde, atriyal flutterlu üç vakada (%50) ve ventriküler taşikardili 8 vakada (%42) propafenonun etkili olduğu bulunmuştur. İlaça yanıt veren çocuklar ortalama olarak 22.9 ± 13.2 ay süre ile (6-60 ay) izlenmişlerdir. Çalışmada yer alan çocukların 30 tanesi sağlıklıdır (%53), 11 hastada (%19) ameliyat edilmemiş doğumsal kalp hastalığı, 9 vakada (%16) kardiyomiyopati ve 7 vakada (%12) ameliyat edilmiş doğumsal kalp hastalığı mevcuttur. İlaç sağlıklı çocuklarda %63 oranında (19/30 vaka), organ kalp hastalığı olanlarda ise %30 oranında (8/27 vaka) etkili bulunmuştur ($p < 0.05$). Ventriküler taşikardili 19 vakada yanıt alınamayan hastaların çoğunluğunu ameliyat edilmiş doğumsal kalp hastalıklı, özellikle tam düzeltme ameliyatı geçirmiş Fallot tetralojili hastalar (3 vaka) oluşturmaktadır. Bizim serimizde yer alan iki opere Fallot tetralojili hastada, bu seriden farklı olarak çok iyi yanıt alınmasının, hastalarımızın hemodinamik durumlarının iyi olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Weber⁹⁸ ve ark.ı çalışmalarında, 1978-1982 yılları arasında yaşları 2 gün ile 23 yaş arasında değişen (Altısı 9 aylıktan küçük, onüçü 14 yaşdan büyük; ortalama = 8 yaş 4 ay) 66 hastada, kalp ritim bozukluğu nedeni ile propafenon kullanmışlardır. Bu hastaların 16' sında (% 24.2) doğumsal kalp hastalığı mevcuttur. Disritmi tiplerine göre hastalar şu şekilde gruplanmıştır: Paroksizmal supraventriküler taşikardi 41 vaka, ventriküler disritmi 14 vaka (Ventriküler taşikardi 9, VEV 5 vaka). Bu vakaların % 66.6' sında, disritmi, atriyoventriküler ve atriyoventriküler ileti yollarını içeren reentry halkası sonucu ortaya çıkmaktadır. Çalışmadaki propafenon dozu, İV uygulama için $11.5-63.8 \text{ mg/m}^2$ (Ortalama = 39.7 mg/m^2), oral uygulama için $200-605 \text{ mg/m}^2$ (Ortalama = 308.5 mg/m^2) arasında değişmektedir. Uzun süre ile oral propafenon kullanan hastalar 36 gün ile 3 yıl 10 ay arasında (Ortalama = 1 yıl 8 ay)

değişen sürelerde izlenmişler, 44 hastada (% 66.6) disritmi düzelmiş, 11 hastada (% 16.6) disritmi ataklarının sayısı ve süresi azalmıştır. Kombine disritmi tiplerinde yanıtın kötü olduğu, aksesuar yolla oluşan disritmilerde ise yanıtın iyi olduğu belirtilmiş, elektrofizyolojik çalışmalarda özellikle aksesuar yol üzerinden ileti ile reentry uyarısı sonucu oluşan taşiaritmik ataklar, bu aksesuar yolda ilacın iletiyi inhibe etmesi ile baskılanabildiği gözlenmiştir. Ventriküler taşikardili 9 vakanın sekizinde tam, birinde kısmi (%100) ve VEV'ları olan 5 vakanın dördünde tedaviye olumlu yanıt alındığı ileri sürülmektedir. Bizim çalışmamıza ve diğer çalışmalara göre, bu çalışmadaki başarı oranlarının yüksek olmasına, bu çalışmadaki vakaların çoğunda disritmilerin reentry sonucu oluşması neden olmuş olabilir.

Vignati⁹³ ve ark.ı 1993 yılında yayınlanan çalışmalarında, 1985 yılından beri, yaşları 1 gün ile 17 yaş arasında değişen (Ortalama = 4.5 yaş) 60 hasta propafenon ile tedavi edilmiştir. Çalışmada yer alan 26 vaka (% 43) 1 yaşın altındadır ve 18 vakada (% 30) organik kalp hastalığı bulunmaktadır. Çalışma grubundaki 41 vakada reentran SVT, 8 vakada ameliyat sonrası JET, 4 vakada otomatik atriyal taşikardi (AT), 3 vakada atriyal fibrilasyon (AF), 4 vakada paroksizmal ventriküler taşikardi (VT) saptanmıştır. Propafenonun İV dozu 1.37 ± 0.5 mg/kg iken, uzun süreli oral kullanım dozu 11.37 ± 3.3 mg/kg (6.5-21 mg/kg) veya 265 ± 78 mg/m² (142-489 mg/m²) olarak 2-3 dozda verilmiştir. Uzun süreli oral tedavi 46 hastaya uygulanmıştır. Ortalama tedavi süresi 1 günle 4 yıl arasında (Ortalama = 14 ± 15 ay) değişmektedir. SVT ve VT ataklarının tekrarlamaması veya AT' de sinüs ritminin sabit hale gelmesi durumunda tedavi başarılı kabul edilmiştir. Paroksizmal ataklar % 50' den fazla azalır veya otomatik tiplerde kalp hızı % 30' dan fazla azalır veya taşikardi süresi 1 gün içinde % 30' a gerilirse tedaviye kısmen yanıt olarak ele alınmıştır. Propafenonun İV uygulamada % 76, uzun süreli oral uygulamada ise %69 oranında etkili olduğu belirtilmektedir. İlacın ayda bir kez SVT atağı geçiren grupta en yüksek olduğu, 1 yaş altındaki hastalarda %61 oranında etkisiz bulunduğu, 1 yaş üstünde bu oranın % 26 olduğu (p < 0.01) gözlenmiştir. Kompleks ventriküler disritmisi olan dört vakanın üçünde propafenonun etkili olduğu bulunmuştur. Bizim serimizde yalnızca ventriküler disritmili vakalar yer alsa da, bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir. Bu çalışmada özellikle ilacın etkisiz olduğu grup bir yaş

altı çocuklar olup bu yaş grubunda doz ayarlamasının vücut yüzeyine göre yapılması önerilmiştir. Bizim serimizde ise bir yaş altında çocuk hastanın bulunmaması nedeniyle ilacın etkililiği ile tartı veya vücut yüzeyine göre doz ayarlaması arasında bir bağlantı kurulamamıştır.

Çeliker¹⁹ ve ark.nın çalışmasında, propafenonun 13 ventriküler disritmili çocuğun yedisinde (%54), paroksizmal reentry atriyoventriküler taşikardili 3 vakanın hepsinde, paroksizmal atriyal taşikardili 3 vakanın ikisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada propafenon 300 mg/m²/gün dozunda (250-400 mg/m²/gün) uygulanmış, hastalar 2 ile 12 ay arasında izlenmişlerdir.

Reimer⁷⁵ ve ark.nın çalışmasında yaş ortalaması 3.2 (0.1-16 yaş) olan 58 vakanın 22'sinde (%38) tüm taşiaritmilerde uzun süreli oral propafenon kullanımının etkili olduğu belirtilmiştir. Uzun süreli oral propafenon dozu 200 ile 600 mg/m² (Ortalama = 308 mg/m²) arasında değişmektedir. Yine aynı çalışmada intravenöz tedaviye olumlu yanıt alınan vakaların %90'ında (33/37 vaka) oral tedaviye de olumlu yanıt alındığı ileri sürülmektedir. Ventriküler ektopisi olan 2 vakanın birinde tedaviye yanıt alınmıştır. Bu çalışmada ventriküler disritmili vakaların çok az olması ve çalışmamızda propafenonun intravenöz olarak kullanılmamış olması sonuçlar arasında farklılığa neden olmuş olabilir.

Görüldüğü gibi çocukluk çağında propafenon kullanımı ile ilgili bildirilen çalışmalar sınırlı sayıda olsalar da hemen hepsinde yüksek başarı oranları bildirilmektedir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalardan örnekler verilirse:

Pyrystowski⁷³ ve ark.1 ventriküler taşikardili 26 hastada (Sustained VT 10 vaka, kalp durması 6 vaka, semptomatik nonsustained VT 10 vaka) propafenon ile yaptıkları elektrofizyolojiye dayanan çalışmada, uzun süreli oral kullanımda propafenonun 17 (%66) hastada etkili olduğu, ventriküler refrakterliği ve His Purkinje ileti süresini uzattığı A-V düğümde iletiyi baskıladığını göstermişler, bu bulguların daha iyi bir prognozu garanti etmese de daha yavaş ventriküler hızın hastalar tarafından daha iyi tolere edileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada yer alan 22 vakada organik kalp hastalığı (Koronar kalp hastalığı 18 vaka) bulunmaktadır. Uzun süreli

kullanımında 17 hasta ortalama 11 ay izlenmiştir. Sustained tipte ventriküler taşikardili vakaların tedaviye yanıt oranları (5/10 vaka) bizim sonuçlarımızdan daha iyidir.

Dinh²² ve ark.ı kronik ventriküler disritmili 32 vakalık serilerinde, kısa süre ile kullanım sonunda propafenonun, VEV sayısında % 85 oranında, ikili VEV sayısında % 95 oranında azalma sağladığını, VT ataklarının tamamen kaybolduklarını gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada 30 hastayı bir yıl, 26 hastayı iki yıl boyunca izlemişler, çalışmamızdakine benzer başarı kriterlerine göre propafenonun %79 oranında etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışma sırasında bir hasta ani ölüm diğer bir hasta ise kalp dışı nedenle kaybedilmiştir.

Connolly'nin¹⁶ çalışmasında, 16 sustained VT' li veya kalp durması geçirmiş hasta, 900 mg/gün dozunda propafenon ile tedavi edilmiş, 5 ve 6. günlerde Holter monitorizasyon, 6 ve 8. günler arasında elektrofizyolojik çalışma yapılmıştır. Vakaların yaşları 29 ile 73 arasında değişmekte, 14 vakada koroner kalp hastalığı, iki vakada ise kardiyomiyopati bulunmaktadır. Beş vaka 2 ile 8 ay arasında izlenmişler, bunlardan birisinde sustained VT nonsustained VT' ye dönüşmüş, birisinde VT daha güç uyarılabilir hale gelmiş, ikisinde VT hızı 125' in altına inmiştir. VEV sayısında % 80 oranında azalmanın vakaların % 33'ünde gerçekleştiği belirtilmektedir. Çalışmada ilaç kan düzeyleri tayin edilmiş, bunun 482 ile 1812 ng/ml arasında değiştiği bulunmuştur. Plazma yarı ömrünün 2.27 ile 11.8 saat arasında değişmesi nedeni ile ilaç 8 saat ara ile uygulanmıştır. Kendi çalışmamızda da bu bilgilere dayanılarak ilaç 3 veya 4 dozda uygulanmıştır. Bu çalışmada kan düzeylerinin tayin edilmesine karşın VEV' ları baskılayan düzey ile VT tekrarını önleyen düzey arasında ilişki kurulamamıştır. İlaç tedavisi ile disritmisi ağırlaşan 4 hastanın kan düzeyleri ile diğerleri arasında fark saptanmadığı için proaritmik etkinin idyosinkrazik olabileceği ileri sürülmüştür.

Kowey⁵², 34 sustained ventriküler taşikardi ve 6 ventriküler fibrilasyonlu vakanın %50'sinde İV propafenon ile disritminin kontrol altına alındığını, bu 20 vakada uzun süreli oral propafenon kullanımı sırasında 3 vakada VT'nin tekrar ettiğini, 3 vakada da ani ölüm gözlendiğini belirtmiştir. Otuzbeş vaka daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiştir. Oniki vaka Holter monitorizasyon ve egzersiz testi ile noninvazif olarak, 28 vaka ise elektrofizyolojik çalışma ile incelenmiştir.

Tedaviye 450 mg/gün dozunda başlanmış, EKG intervalleri ölçülerek 900 mg/gün dozuna kadar çıkılmıştır. Vakalar 12 ay süre ile izlenmiş, İlacın etkili olması ve yan etkilerin ortaya çıkması ile uygulanan doz veya EKG intervallerindeki uzama derecesi arasında bağlantı kurulamamıştır. Çalışmamızda da böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Podrid⁷¹ çalışmasında 57 hastanın 34'ünde VT'nin tamamen kaybolması, ikili ventriküler erken vuruların % 90 oranında azalması, VEV sayısında % 50 oranında azalma sağlanması başarı kriterleri olarak alındığında propafenonun % 60 oranında etkili olduğunu savlamıştır. Egzersiz testine göre 36 vaka (% 63) tedaviye yanıt vermiştir. Egzersiz ve monitorizasyon birlikte değerlendirilirse tedaviye yanıt verme oranı % 53' e (30/57 vaka) düşmektedir. İlaç tedavisine yanıt veren 11 vaka ortalama 16 ay süre ile izlenmiştir.

Hodges³⁹ 105 erişkin hastada gerçekleştirdiği çalışmasında, propafenon ile kinidinin etkililiğini, plasebo kontrollü, çift kör, paralel olarak karşılaştırmış, 4 hafta süren bu çalışmada ilk hafta tek kör olarak plasebo verilmiş, ikinci hafta düşük dozda (Kinidin 4 kez 200 mg; propafenon 2 kez 300 mg), üçüncü hafta ise yüksek dozda (Kinidin 4 kez 400 mg; propafenon 3 kez 300 mg) antiaritmik ilaç verilmiş ve son hafta yeniden tek kör plasebo tedavi tekrar edilmiştir. Her haftanın sonunda Holter monitorizasyon yapılmıştır. Vakaların % 85' inde organik kalp hastalığı bulunmaktadır. Çalışmada sonuç olarak, propafenonun VEV sayısında % 80 oranında azalmayı düşük dozda (600 mg/kg/gün) hastaların % 48' inde, yüksek dozda (900 mg/gün) ise hastaların % 73' ünde gerçekleştirdiği, istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da kinidinden daha etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Hodges⁴⁰ ve ark. başka bir çalışmalarında 12 vakada, propafenonun ventriküler ektopik aktiviteyi baskılayıcı etkisini çift kör plasebo olarak incelemiş, 3 hafta süren çalışma sonunda VEV sayısında % 80 azalmanın 7 vakada sağlandığını gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonunda 7 vaka 2 yıl süre ile propafenon tedavisi almış, 1, 3, 6, 12, 16 ve 24. aylarda Holter monitorizasyonla VEV sayıları belirlenmiş, VEV sayılarında ortalama azalmanın % 67 ile 79 arasında değiştiği bulunmuştur.

Singh⁸², Lown sınıflamasına göre grade 2 ventriküler disritmili 226 hastada gerçekleştirdiği, çift kör, paralel, randomize, plasebo kontrollü, 3 hafta süren çalışmasında, propafenonun etkililiğini 4 değişik dozda (337.5, 450, 675, 900

mg/gün) karşılaştırmıştır. Uygulanan bu dozlarda VEV sayılarında şu oranlarda azalma sağlanmıştır: % 70.8 (337.5 mg/gün), % 82 (450 mg/gün), % 90.2 (675 mg/gün) ve % 95.3 azalma (900 mg/gün). Çalışmada 900 mg/ gün propafenon tedavisi alan hastaların % 68' inde VEV sayısı % 80 ve üzerinde azalmıştır. Bu azalma oranının, diğer sınıf I ilaçlara göre daha yüksek olduğu, enkainid ve flekainid ile ise benzerlik gösterdiği ancak propafenonun aynı grupta yer aldığı bu iki ilaca göre QRS süresinde daha az uzamaya neden olduğu ileri sürülmektedir.

Tablo 15: Propafenon ile VEV sayılarında azalma³⁹

Çalışma	Propafenon dozu mg/gün	Hasta sayısı	VEV sayısında %80 azalma sağlanan hasta sayısı	VEV sayısında %80 azalma sağlanan hasta oranı (%)
Brodsky	900	11	7	64
Connolly	300-1200	13	11	85
de Soyza	300-900	30	26	87
Dinh	600-900	13	9	69
Hammill	600-1200	45	30	67
Naccarella	900	16	10	63
Salerno	300-900	12	8	67
Schramroth	600	25	13	52
Hodges	900	45	33	73
Toplam		210	147	70

Cueni¹⁸ ve ark.ı 92 hastayı Holter monitorizasyon ve egzersiz testi ile Lown sınıflamasına göre gruplandırmışlardır. Buna göre, çalışmada yer alan 20 vaka ventriküler fibrilasyon, 62 vaka sustained ventriküler taşikardi ve 10 hasta nonsustained ventriküler taşikardi tanısı almıştır. Koroner kalp hastalığı 52, noniskemik konjestif kardiyomiyopati 17 ve kapak hastalığı 11 hastada saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu değerleri % 12 ile % 80 arasında değişmektedir (Ortalama = %43). Tedaviye yanıt, Holter monitorizasyon ve egzersiz testi ile değerlendirilmiş, başarı kriteri olarak grade 4 b ventriküler disritminin tamamen kaybolması, ikili VEV' ların % 90 ve üzerinde azalması ve VEV sayısında % 50 ve üzerinde azalma sağlanması kabul edilmiştir. Propafenon 70 hastada 3 kez 300 mg, 22 hastada ise 3 kez 150 mg olarak verilmiştir. Tedaviye yanıt oranları, Holter monitorizasyon ile

değerlendirilirse % 55, egzersiz testi ile değerlendirilirse % 65 ve her iki yöntemin birlikte değerlendirilmesi durumunda % 49 olarak verilmektedir. İlaça yanıt veren ve vermeyen hastalarda, ilacın kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Organik kalp hastalığı ile ilaca yanıt oranları arasında ilişki incelendiğinde, koroner kalp hastalığı olan 49 hastanın 20' sinde (%41), kardiyomyopatisi olan 16 hastanın yedisinde (%44), kapak hastalığı olan 11 hastanın sekizinde (%73), ve sağlıklı 11 hastanın sekizinde (%73) ilaca olumlu yanıtın elde edildiği ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilacın miyokard hastalığı olmayan hastalarda daha etkili olduğu gözlenmiştir. Tek tek disritmi tipleri ele alındığında, ventriküler fibrilasyonu olan 19 vakanın dokuzunda (%47), sustained ventriküler taşikardili 58 vakanın 27' sinde (%47) ve nonsustained ventriküler taşikardili 10 vakanın yedisinde ilaca olumlu yanıt elde edilmiştir. İstatistiksel inceleme nonsustained VT' li vakaların sayısının yetersiz olması nedeni ile yapılamamakla birlikte, ilaç bu grup hastalarda daha etkili gibi gözükmektedir. Bu bulgu çalışmamızla uyumludur. Ejeksiyon fraksiyonu değerlerine göre hastalar gruplara ayrıldığında, EF değerinin %50 ve üzerinde olduğu grupta ilaca yanıt oranının %55, EF değerinin %30-50 arasında olduğu grupta %45 ve EF değerinin %30' un altında olduğu grupta ise % 46 oranında olduğu bulunmuştur. İlaça yanıt ile bazal EF değerleri arasında, çalışmamızda da olduğu gibi, bağlantı saptanmamıştır. Çalışmanın devamında, 35 hasta uzun süreli tedavi programına alınmış ve ortalama 23 ay süre ile izlenmiştir. Beş hastada, tedavi, ilk 6 ay içinde yan etkiler (iki vaka konjestif kalp yetersizliği, iki vaka ileti bozuklukları, bir vaka gastrointestinal yakınmalar) nedeni ile, daha sonra ortalama ilk 13 ay içinde diğer 4 vakada da ölümcül olmayan VT ataklarının tekrar etmesi nedeni ile sonlandırılmıştır.

Podzeck⁶⁹ ve ark.ı oral propafenon uygulamasının elektrofizyolojik özelliklerini belirlemek amacı ile VT ve VF' lu 50 hasta üzerinde (Sustained VT 41, VF 2 ve kombine 7 vaka) yaptıkları çalışmada, tedavi öncesi tüm hastalarda sustained VT uyarılabilirken, oral propafenon yüklemesi sonrasında 13 vakada (%26) VT' nin uyarılamadığını gözlemlemişlerdir. VT' nin uyarılabilir olarak kaldığı 37 (%74) hastada, VT hızı 223 ± 38 1/dk' dan (bazal değer) 172 ± 32 1/dk' ya gerilemiştir ($p < 0.001$). Tedavi ile VT' nin uyarılamaz duruma geldiği 13 hasta ortalama 20 ± 15 ay süre ile izlenmiş, uzun süreli kullanımda 13 vakadan 10' unda (% 77) VT' nin tekrar

etmediği, geri kalan 3 vakada ölümcül olmayan VT ataklarının tekrar etmesi nedeni ile tedaviye son verildiği bildirilmiştir.

Propafenonun amiodaron ve flekainid ile karşılaştırıldığı iki yıl süren bir çalışmada¹ 141 kompleks ventriküler disritmili hasta üç ilaca göre gruplara ayrılmış ve iki değişik dozda ilaçlar uygulanmıştır. İlaçlar veya dozlar 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonda disritmilerde yetersiz baskılanma veya ilaca bağlı ciddi yan etki görülmesi durumunda değiştirilmiştir. Çalışmada yer alan 99 hastada (%70) iskemik kalp hastalığı, 39 hastada (%28) dilate kardiyomyopati ve üç hastada (%2) hipertrofik kardiyomyopati mevcuttur. İki yıllık izleme sonunda 76 hasta (%54) tedaviye yanıtı bulunmuştur. Ortalama ilaç uygulama süresi amiodaron için 518 gün/hasta, flekainid için 218 gün/hasta ve propafenon için 178 gün/hasta olarak bulunmuş ve bu sonuçlara göre amiodarona anlamlı derecede iyi yanıt alındığı ileri sürülmüştür. Ayrıca, toplam 50 vakada gözlenen, ilaç kesmeyi gerektirecek kadar ciddi yan etkilerin de, amiodaron ile daha az görüldüğü (Amiodaron için 2/11 vaka, flekainid için 13/16 vaka ve propafenon için 16/23 vaka) belirtilmiştir.

Çubukçu'nun²⁰ propafenon ve disopromidin etkilerini karşılaştırdığı 31 vakalık tez çalışmasında propafenon ile hastaların %87' sinde, VEV sayısı yarı yarıya azalmıştır.

Görüldüğü gibi, propafenonun ortalama etkililik oranları çocuklar ve erişkinler arasında büyük farklılıklar göstermemektedir. Erişkinlerdekine benzer şekilde, çocuklarda da ventriküler disritmilerin prognozu, organik kalp hastalığının bulunup bulunmamasına bağlıdır. Erişkinlerde organik kalp hastalıkları içinde en büyük bölümü iskemik kalp hastalığı oluşturmaktadır. Buna karşın erişkinlerde yapılan çalışmalarda, antiaritmik ilaçların miyokard infarktüsü sonrası kullanımının beta blokerler dışında yaşam süresini uzatmadığı bilinmektedir. Çocuklarda ise bu tür bir çalışma olmadığı gibi, tam tersine organik kalp hastalığı olmayan çocuklarda kompleks ventriküler disritmilerin tedavisiz izlenmesini ileri süren araştırmacılar da bulunmaktadır^{28,43,54,68,85}. Buna karşın, ventriküler taşikardi çocuklarda, organik kalp hastalığının ilk belirtisi de olabilir. Garson ve ark.'nın VT tanısı ile izledikleri ve sağlıklı olduğunu düşündükleri vakaların yarısında, kalp kateterizasyonu ve Holter monitorizasyonu gibi daha ileri çalışmalar yapıldığında, uzun QT, konjestif

kardiyomiyopati, sağ ventrikül displazisi ve ventriküler tümör gibi kalp hastalıklarını saptanmıştır³¹. Doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tedavisindeki ilerlemeler ve buna bağlı olarak ameliyat sonrası dönemde sağ kalım oranlarının artması, organik kalp hastalığı olan disritmili vakaların gittikçe artan sayıda karşımıza çıkmasına yol açmaktadır. Ventriküler disritmiler, organik kalp hastalığı mevcutsa, ani ölüme yol açabilir. Ventrikülotomi yapılmış ameliyat sonrası doğumsal kalp hastalıkları (Özellikle opere Fallot tetralojili vakalar), ameliyat sonrası dönemde aort cerrahisi geçirmiş hastalar ve konjestif kardiyomiyopatiler yüksek risk grubunda yer alırlar. Erişkinlerden farklı olarak, bu hastalarda ventriküler taşikardiden daha çok, sık VEV' lar ani ölümün uyarıcısı olabilir. Bu nedenle, bu hastalarda, yüzeysel EKG' da görülecek kadar sık olan VEV' lar, multiform VEV' lar, ikili VEV' lar ve ventriküler taşikardiler tedavi edilmelidir. Literatürde organik kalp hastalığı olan vakalardaki ventriküler disritmilerin tedaviye dirençli olduğu belirtilmektedir. Bizim serimizde bu tip vakaların sayısının yetersiz olmasına karşın vurgulamak gerekir ki, literatürün aksine bu vakalar oral propafenon tedavisinden oldukça yararlanmışlardır. Ancak bu konuda daha büyük serilere dayanan çalışmalara gereksinim vardır.

Tedaviye olumlu yanıt veren ve yanıtsız kalan vakalara ait, bütün parametrelerin istatistiksel incelenmeleri sonucunda, 1, 3, 6 ve 12. aylarda yapılan 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonlarında saptanan, günlük ventriküler erken vuru (VEV) sayısında ve maksimum kalp atım hızlarında bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma belirlendi ($p < 0.05$) (Bkz. şekil 11,12 ve tablo 12). Diğer parametrelerin (Ejeksiyon fraksiyonu, minimum kalp hızı değerleri, PR mesafeleri, QRS ve QT_c süreleri) bazal ve tedavi seyri ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda propafenon, ortalama olarak 10.66 ± 1.14 (8.6-12.9) mg/kg/gün ya da 312.66 ± 48.07 (241.9-394.7) mg/m²/gün dozunda uygulanmıştır. Literatürde, propafenonun yarılanma ömrünün çoğu vakada 2 ile 5 saat arasında değiştiği belirtildiği için⁸⁰, ilaç 3 dozda verildi. Çalışmamızdaki ortalama oral propafenon dozu ile literatürde yer alan çalışmalardaki ortalama dozlar arasında farklılık yoktur.

Vignati⁹³ çocuklarda yaptığı çalışmasında, maksimum ve minimum kalp hızlarında değişiklik saptamazken, ortalama kalp hızında anlamlı derecede ($p < 0.05$) azalma saptamıştır.

Tablo 16: Çocukluk çağında yapılan değişik çalışmalarda propafenon dozları

Gucciocene ³⁵	8 - 15 mg/kg
Vignati ⁹³	11.3 ± 3.3 (6.5 - 21) mg/kg; 265 ± 78 (142 - 489) mg/ m ²
Çeliker ¹⁹	300 - 400 mg/m ²
Reimer ⁷⁵	308 (200 - 600) mg/m ² , 16.8 (11.2 - 27.7) mg/kg
Janousek ⁴⁴	353 (200 - 600) mg/m ²
Weber ⁹⁸	308.5 (200 - 600) mg/m ²
Musto ⁶²	14.3 ± 3.8 (10 -20) mg/kg

Erişkinlerde yapılan iki çalışmada ise^{69,73}, propafenon tedavisi ile VT hızlarında anlamlı azalma gözlenmiştir.

Propafenonun en önemli kullanım avantajlarından birisi yan etkilerinin ciddi olmamasıdır. Hastalar ilaca çoğunlukla iyi uyum gösterirler^{39,74,82}. Yan etkiler, sıklıkla dozun azaltılması ile düzelir. Propafenon tedavisi gören erişkinlerin % 2' sinde yan etkiler nedeni ile tedavi sonlandırılmaktadır⁷⁸.

Propafenonun yan etkileri, kalp ile ilgili (Proaritmi, ileti bozuklukları, miyokard işlevini baskılayıcı, EKG değişiklikleri) ve kalp dışı yan etkiler olarak ikiye ayrılabilir.

Diğer antiaritmik ilaçlar, özellikle çok benzediği flekainid ve enkainid gibi, propafenon da mevcut disritmiyi artırabilir³⁵. Ventriküler ektojik aktivite nedeni ile tedavi edilen vakalarda, proaritmi, VEV sıklığında artma, nonsustained VT' nin sustained şekile dönmesi veya yeni bir VT veya VF' nun ortaya çıkışı şeklinde görülebilir. Çalışmamızda hiç bir vakada proaritmi gözlenmemiştir. Çocuklarda enkainid ve flekainide oranla, propafenonun daha nadir olarak proaritmiye neden olduğu ve sıklığının % 1.7 olduğu bildirilmektedir³⁵. Çocuklarda yapılan değişik çalışmalarda proaritmi görülme sıklığı şu şekilde bildirilmektedir: Gucciocene³⁵ 1/57; Reimer⁷⁵ 2/58; Vignati⁹³ 1/60. Erişkinlerde propafenon tedavisi sırasında ölümcül aritmiler bildirilmiştir^{12,71}. Erişkinlerde propafenonun proaritmiye yol açma riski 774 vakalık bir seride % 5 olarak verilmiştir⁷⁴. Başka bir çalışmada, 92 vakada

proarritmi gelişme riski % 12 olarak verilmekte, proarritmi ile EKG değişiklikleri, toksik kan düzeyi, altta yatan kalp hastalığı ve ventrikül işlev bozuklukları arasında ilişki bulunmadığı ileri sürülmektedir¹⁸. Tüm antiaritmik ilaçların proarritmiye neden olma risklerinin, sol ventrikül işlevi baskılanmış olan veya sustained VT' li hastalarda daha da yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu gibi hastalarda ilaca düşük dozlarda başlanmalı tedavinin ilk günleri hastane koşullarında izlenmelidir¹⁰⁰. Propafenonun, çocuklarda proarritmiye yol açma riski erişkinlere göre daha düşük görünse de, yine de oldukça dikkatli kullanılmalıdır.

Propafenonun iletiyi yavaşlatıcı etkisi nedeni ile, 1. derece AV blok, dal bloğu ve intraventriküler iletide gecikmeye neden olduğu bildirilmekteyse de, bu tür yan etkiler tedaviyi kesmeyi çoğu kez gerektirmez. Bizim serimizde ileti bozukluğu saptanmamıştır. Çocuklarda yapılmış değişik çalışmalarda normal ve yüksek dozlarda PR mesafesinde uzama^{75,93,98}, QRS sürelerinde uzama^{44,75} saptanmış, QT_C sürelerinde değişiklik saptanmamıştır. Erişkinlerde de pek çok çalışmada^{18,43,93} PR ve QRS sürelerinde uzama bildirilmiş, 774 vakalık bir seride QRS süresinde uzama vakaların % 6' sında, sinus düğümü bozukluğu ise bir vakada gözlenmiştir⁷⁴. Çoğu antiaritmik ilacın seçiminde olduğu gibi, propafenondan da, tedavi öncesinde AV ileti bozukluğu veya hasta sinus sendromu olan hastalarda, kalıcı pacemaker bulunmuyorsa, kaçınılmalıdır¹⁰. PR intervalinde uzamanın, propafenonun AV düğüm üzerine antiadrenerjik etkisi nedeni ile ortaya çıktığı düşünülmektedir⁹³. Kendi vakalarımızda EKG değişikliklerinin gözlenmemesi, ölçümlerin standart olarak 25 mm/sn' lik traselerde yapılması, daha hızlı çekimlerin yapılmamış olması ya da bilgisayarlı EKG sistemlerinin kullanılmamış olması sonucu olabilir.

Propafenonun hafif negatif inotropik etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkiyi objektif olarak göstermek amacı ile, tedavinin başlangıcında ve kontrol muayeneleri sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü. Bir vaka dışında hiç bir vakada EF değerlerinde azalma saptanmadı. Talasemi major tanısı ile izlenen vakamızda ise, 13 mg/kg (387.9 mg/m²) gibi göreceli olarak yüksek doza çıkıldığında, EF değerinde % 42' ye düşme gözlendi. Dozun azaltılması ile EF değeri yeniden normale döndü. Propafenonun intravenöz kullanımı ile, sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda, pulmoner kapiler wedge basıncın, sistemik ve pulmoner damar

direncinin arttığı, kalp indekslerinin hafif ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde oral propafenon kullanımı sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda da hafif azalma bildirilmektedir⁷⁸. Konjestif kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda propafenonun yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada³, ilaca karşı iyi uyum gösterildiği, 13 vakadan yalnızca 2 tanesinde EF değerlerinde % 40' ın altına düşme ve kalp yetersizliklerinde kötüleşme olduğu belirtilmektedir. Ancak yine de, miyokard işlevi kötü olan hastalar tedavi öncesi hemodinamik açıdan sabit duruma getirilmeli ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesi yönünden yakın olarak izlenmelidir. Özellikle, organik kalp hastalığı ya da sol ventrikül işlevi bozuk olan çocuklarda, propafenon dikkatli olarak kullanılmalıdır.

Sindirim sistemine ilişkin yan etkiler yönünden iyi uyum gösterilen bir ilaç olan propafenon, bu açıdan kinidine göre üstünlük taşımaktadır³⁹. Bizim serimizde 3 hastada (% 13.7) iştahsızlık, bir hastada bulantı gözlemlendi; bu yan etkiler ilaç tedavisinde değişiklik yapılmasını gerektirmedi. Hiç bir vakamızda karaciğer fonksiyon testlerinde, rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkiklerinde değişiklik saptanmadı. Çocukluk yaş grubunda yapılan değişik çalışmalarda sindirim sistemi ile ilgili yan etkilerin % 5-10 sıklıkta görüldüğü ve bunların çoğunlukla tedavinin kesilmesine neden olmadığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmalarda karaciğer enzimlerinde yükselme vakaların % 2-4' ünde gözlenmiştir^{35,44,98}. Weber⁹⁸ 66 vakalık serisinde, bulantının hastaların % 25' inde, kusma, iştahsızlık gibi yakınmaların % 7 oranında görüldüğünü belirtmektedir. Reimer' in⁷⁵ 58 vakalık serisinde 600 mg/m² propafenon kullanan bir hastada tekrar eden kusmalar nedeni ile tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Erişkin hastaların yaklaşık olarak % 20' sinde, hafif derecede, kabızlık, bulantı, kusma ve ender olarak ishal görülmektedir. İlaç tükürük bezlerinden salgılandığı için % 5-10 hastada acı tadı duyusu görülebilir⁷⁸. Ancak bu grup yan etkiler çoğu kez ilaç tedavisini kesmeyi gerektirmez.

Çalışmamızda gözlenmemiş olmakla birlikte, propafenon kullanımı sırasında nörolojik yan etkiler de, özellikle erişkinlerde bildirilmiştir. Baş dönmesi, parastezi, ataksi, mental durumda değişiklikler ve tremorlar görülebilir. Çok ender olarak konvülsiyonlara da neden olabilmektedir. Bu grup yan etkiler erişkin hastaların yaklaşık olarak % 2' sinde görülür. Yavaş metabolize edici hastalar bu tür yan etkiler

yönünden daha duyarlıdır⁷⁸. Vignati⁹³ 60 çocuk hastadan birinde periferik nöropati, ulnar sinir felci gözlemlenmiş ve bu yan etkinin ilacın dozunun azaltılması ile kaybolduğunu belirtmiştir.

Propafenon, erişkin hastalarda reaktif hava yolu hastalığına da neden olabilmektedir. Propafenonun çok nadir olarak, ciddi obstrüktif hava yolu hastalığı olan kişilerde, büyük olasılıkla β bloker etkisi nedeni ile, dispneyi artırdığı bildirilmiştir^{3,65}. Bu nedenle, çocuklarda bildirilmemiş de olsa, bu grup hastalarda dikkatli olarak kullanılmalıdır.

Ameliyat sonrası görülen junctional ektopik taşikardilerin (JET) tedavisinde, propafenonun, İV olarak kısa sürede yüksek dozda verilmesi ile hipotansiyon geliştiği bildirilmektedir⁹³. Bizim çalışmamızda, oral olarak propafenon almakta olan bir vakada tedavinin 12. ayında, fenalık hissi gelişti. Bu sırada yapılan muayenesinde, kan basıncının yaşına uygun değerlere göre 5. persantilin altında olduğu (90/50 mmHg) saptandı. Bu durumun ne ölçüde propafenon tedavisinden kaynaklandığı saptanamadıysa da, tedaviye son verildi ve daha sonra yapılan Holter monitorizasyonlarla hasta tedavisiz izlendi.

Bu bilgilerle, propafenonun çocuklarda nedeni olduğu yan etkilerin sıklık ve ciddiyetinin, erişkinlere oranla çok daha az olduğu ileri sürülebilirse de, uygulanan doz ile ilacın plazma düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaması nedeni ile, toksik düzeylere ne zaman ulaşılacağı önceden tahmin edilemez. Bu nedenle, özellikle sütçocuğu ve küçük çocuklarda, propafenon dikkatli olarak kullanılmalıdır.

Propafenon, ciddi disritmilerin tedavisinde, daha toksik ilaçlara karşı, iyi ve etkin yeni bir seçenek oluşturmaktadır⁹³. Bu durumun tek istisnası ciddi kalp yetersizliği olan hastalardır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, bu grup hastalarda, amiodaronun kalp yetersizliğinin ağırlaşması yönünden daha az yan etkiye neden olacağı ileri sürülmüştür¹.

Gerek erişkin gerekse çocuk hastalarda disritmilerin izlenmesi ve tedavisi sırasında, hangi hastaların tedavi verilmeksizin izleneceği, hangilerine tedavi başlanması gerektiği, etik açıdan net değildir. Organik kalp hastalığı olan çocuklarda disritmilerin ani ölüm riskini artırması nedeni ile bu grup hastalarda tedavi endikasyonları daha geniş tutulmaktadır. Disritmisi olan sağlıklı çocuklarda ise,

genellikle kompleks disritmiler tedavi edilmektedir. Sağlıklı, disritmisi olan vakalarda tedavi endikasyonlarının ve antiaritmik ilaçların sağ kalım üzerine etkilerinin belirlenmesi için çok vakalı serilere dayanan, çok merkezli ve uzun süreli çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızda böyle bir hedef amaçlanmamakla beraber, bu konudaki belirsizlik, placebo kontrollü bir çalışma yapmayı önler kanısındayız. Bu konuda daha ileride yapılacak çalışmalarda, egzersiz testinin rutin kullanıma girmesi ile tedaviye başlama endikasyonlarının sınırları daha da belirgin hale gelecektir.

Kan düzeyleri ile klinik yanıt arasında bağlantı pek çok çalışmada gözlenmemiştir^{18,44,80}. Bu çalışmalarda uygulanan propafenon dozu ve kan düzeyleri ile ilacın etkili olması arasında bağlantı kurulamamıştır. Janousek⁴⁴, ilacın elektrofizyolojik etkilerinin saptanmasında kan düzeyinin belirlenmesinden çok, yüzeysel EKG takibini önermektedir. Aynı çalışmada, propafenonun kan düzeyinin yüksek olduğu 5 hastada karaciğer enzimlerinde hafif bir artış gözleendiği, bu nedenle yüksek doz propafenon kullanan hastalarda serum bilirubin ve karaciğer enzim değerlerinin izlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Steurer⁸⁶, erişkinlerde yaptığı 70 vakalık çalışmasında plazma propafenon düzeyi ile ilacın etkililik oranını karşılaştırmış, her iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayamamış, en iyi tedavi edici plazma düzeyinin 0.20 ile 0.60 µg/ml arasında yer aldığını ileri sürmüştür; aynı çalışmada plazma düzey tayininin, yalnızca hasta uyumunun değerlendirilmesinde ve yavaş metabolize edici vakaların belirlenmesinde faydalı olduğu belirtilmektedir. Bu nedenlerle ve propafenonun plazma düzeyinin tayin edilmesinin rutin kullanımda olmaması, ayrıca aktif metabolitlerinin de ölçülmesinin gerekliliği nedeni ile, çalışmamızda kan düzeyi ölçümü yapılmamıştır.

Elektrofizyolojik çalışma çocukluk çağındaki disritmilerin izlenmesi sırasında rutin olarak yapılmamakta, daha çok tedaviye dirençli sustained ventriküler taşikardilerde uygulanmaktadır. Çalışmamızda tedaviye yanıt vermeyen sustained ventriküler taşikardisi olan iki vakada elektrofizyolojik çalışma yapılmış, bu vakalardan birinde kaynağı sağ ventrikül çıkış yolunda yer alan otomatik ventriküler taşikardi, diğer vakada ise sağ dalda re-entry olduğu ve propafenona yanıt vermediği

saptandı; amiodarona yanıt verdiği saptanarak amiodaron tedavisine başlandı. Bu iki vakada da organik bir kalp hastalığı yoktu.

Sonuç olarak:

Propafenon, çocuklarda ventriküler disritmilerin tedavisinde etkili bir ilaçtır. Diğer çalışmalarda organik kalp hastalığı olan çocuklarda etkili olma oranının daha düşük olduğu bildirilmekle birlikte, çalışmamızda vaka sayısının az olması, kendi vakalarımızın hemodinamik durumlarının daha iyi olması, sağlıklı ve organik kalp hastalığı olan disritmili hastalarımız arasında ilaç etkililiği yönünden fark saptanmamıştır. Bu konuda daha geniş vaka sayılı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Propafenon, proaritmiye neden olma ve yan etki sıklığının düşük olması nedeni ile güvenilir bir ilaçtır. Yan etki sıklığı ve ciddiyeti erişkinlere oranla çok daha düşüktür. Ancak erişkinlerde ölümcül olabilen yan etkilerinin bildirilmiş olması ilacın çocuk hastalarda da dikkatli kullanımını zorunlu hale getirmektedir. Propafenon, ventrikül işlevi bozuk olan, organik kalp hastalığı bulunan ve sustained ventriküler taşikardili hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır.

SONUÇLAR

1. Ventriküler erken vuru sıklığı propafenon tedavisi öncesinde 24 saatte 4253 ± 1885 iken, tedavinin birinci ayında 3041 ± 1909 ' a, tedavinin üçüncü ayında 2251 ± 1931 ' e, tedavinin altıncı ayında 781 ± 209 ' a ve tedavinin 12. ayında 651 ± 232 ' ye indi ($p < 0.001$).

2. Ventriküler erken sıklığında % 80 ve üzerinde azalma, ikili ve üçlü ventriküler erken vuruların sıklığında % 90 ve üzerinde azalma, ventriküler taşikardi ataklarının tümü ile kaybolması ve disritmi ile ilişkili yakınma ya da semptomların sıklığında azalma, tedaviye olumlu yanıt verme kriterleri olarak ele alındığında, propafenon tedavisi 11 vakada (% 50) başarılı bulundu.

3. Ventriküler erken vuru sıklığında % 50-80 arasında azalma sağlanması ve kompleks ventriküler disritmilerin sık uniform ventriküler erken vurulara dönüşmesi, tedaviye kısmen yanıt verme kriterleri olarak ele alındığında, propafenon tedavisi 4 vakada (% 18.2) kısmen başarılı bulundu.

4. Tedaviye tam ve kısmen olumlu yanıt verme kriterleri beraber olarak ele alındığında, propafenonun 15 vakada (% 68.2) başarılı olduğu saptandı.

5. Ventriküler erken vuru sıklığında % 70 ve üzerinde azalma tek başına tedaviye olumlu yanıt kriteri olarak kabul edilirse, propafenonun 13 vakada (% 59) etkili olduğu gözlemlendi.

6. Tedavi öncesi çalışma grubunda bulunan vakaların ventriküler disritmi ağırlık dereceleri, değiştirilmiş Lown sınıflamasına göre, grade 2 sekiz vaka (% 36.4), grade 3 altı vaka (% 27.3) ve grade 4 b sekiz vaka (% 36.4) şeklindeydi. Propafenon tedavisinden sonra ise grade 1 vaka sayısı 13 (% 59.1), grade 2 vaka sayısı dört (% 18.2), grade 4 vaka sayısı beş (% 22.7) olarak bulundu.

7. İkili ve üçlü ventriküler erken vuruların sıklığında % 90 ve üzerinde azalma ve ventriküler taşikardi ataklarının tümü ile kaybolması, başarı kriteri olarak ele alındığında, propafenon, ventriküler taşikardili 8 vakanın üçünde (% 38) etkiliydi.

8. Tedaviye tam ve kısmen yanıtli tüm vakalar beraber ele alındığında, propafenon, organik kalp hastalığı olan 8 vakanın altısında (% 75), kalp işlevleri yönünden sağlıklı 14 vakanın dokuzunda (% 64) başarılı bulundu ($p > 0.05$).

9. Holter monitorizasyonda saptanan maksimum kalp hızının, propafenon tedavisi öncesinde $127 \pm 17'$ den, birinci ayda $115 \pm 17'$ e, üçüncü ayda $115 \pm 14'$ e, altıncı ayda $112 \pm 9'$ a ve 12. ayda $112 \pm 9'$ a indiği ($p < 0.01$) gözlemlendi.

10. Disritmi dışında sağlıklı olan bir vakamızda, propafenon tedavisinin 12. ayında hipotansiyon gelişmesi nedeni ile tedaviye son verildi.

11. Lown sınıflamasına göre grade 4 b ventriküler disritmisi nedeni ile propafenon tedavisi alan, aynı zamanda talasemi majore bağlı kardiyomiyopatisi bulunan bir vakada, ilaç dozu artırıldıktan sonra ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değeri % 52' den % 42' ye düştü. İlacın dozunun azaltılmasından sonra EF değeri yeniden % 63' e yükseldi. Bu vaka dışındaki vakaların EF değerlerinde değişiklik gözlenmedi.

12. Tedavi sırasında bazal değerlere oranla, PR, QRS ve QT_C sürelerinde değişiklik saptanmadı.

13. Propafenon tedavisi sırasında proaritmi, ileti bozuklukları gibi kalple ilişkili yan etki gözlenmedi.

14. Tedavi sırasında, kan sayımı ve biyokimyasal değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

15. Yan etki olarak üç hastada (% 13.7) iştahsızlık, bir hastada bulantı, bir hastada ejeksiyon fraksiyonunda düşme (Talasemi major vakası) ve bir hastada ağız çevresinde morarma ve aynı anda fenalık hissi görüldü. Gastrointestinal yan etkiler tedavide değişiklik yapmayı gerektirmedi.

Sonuç olarak, propafenon ventriküler erken vuru sıklığını azaltması, sol ventrikül işlevlerini etkilememesi, yan etkilerinin ciddi olmaması ve nadir görülmesi nedeni ile, etkili ve güvenilir bir ilaçtır.

ÖZET

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Polikliniği' ne başvuran, kronik ventriküler disritmili, yaş ortalaması 10.87 ± 3.63 olan 22 hasta üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, propafenonun etkili olma oranı ve güvenilirliğini belirlemeyi hedefledik.

Fizik muayeneleri ve laboratuvar tetkikleri yapılan hastalarda ventriküler erken vuru sıklığı, 24 saatlik Holter EKG monitorizasyon ile saptandı. Yüzeysel EKG ile ventriküler disritmi tanısı alan ve 24 saatlik Holter monitorizasyonda, Lown sınıflamasına göre evre III ve üzerindeki asemptomatik ile evre II ve üzerindeki semptomatik (Göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, baş dönmesi, morarma, senkop) 4 ile 16 yaş arası hastalar çalışmaya alındı. Hastalara 5-10 mg/kg dozları arasında değişen dozlarda propafenon tedavisine başlandı. Tedaviye yanıt vermeyen sustained ventriküler taşikardili 4 vaka dışındaki 18 vaka 6 ay, tedaviye yanıt veren 15 vaka 1 yıl boyunca izlendi. Bu dönemde ilaca başlandıktan sonraki ilk hafta ve daha sonra 1, 3, 6 ve 12. aylarda kontrol muayeneleri yapıldı. Her kontrolde fizik muayene, ekokardiyografi ve Holter monitorizasyon tekrarlandı. Kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler, tedavi öncesi, 6 ve 12. aylarda yapıldı.

Tüm bu parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda, yalnızca günlük ventriküler erken vuru sayısı ve maksimum kalp hızlarında anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Bir yıllık izleme sonunda, ventriküler erken vuru sayısı 4253 ± 1885 ' den 651 ± 232 ' ye ($p < 0.001$), maksimum kalp hızı 128 ± 17 ' den 112 ± 9 ' a indi ($p < 0.05$). Vakaların % 50' sinde ventriküler erken vuru sıklığı % 80' den fazla azaldı. Ventriküler erken vuru sıklığında % 70 azalma vakaların % 59' unda elde edildi. Çalışmanın başarı kriterlerine göre, vakaların % 50' sinin tedaviye tam, % 18.2' sinin ise kısmen olumlu yanıt verdiği gözlemlendi.

Propafenon tedavisi ile ventriküler taşikardi atakları bulunan 8 vakanın üçünde bu ataklar kaybolurken, geriye kalan tümü sustained ventriküler taşikardili 5 vakada yanıt alınamadı.

Yan etki olarak üç hastada (% 13.7) iştahsızlık, bir hastada bulantı, bir hastada ejeksiyon fraksiyonunda düşme (Talasemi major vakası) ve bir hastada ağız çevresinde morarma ve aynı anda fenalık hissi görüldü. Gastrointestinal yan etkiler tedavide değişiklik yapmayı gerektirmezken, ağız çevresinde morarma ve fenalık hissinden yakınan hastada hipotansiyon saptandığı için tedaviye son verildi.

Sonuç olarak, propafenonun, çocukluk çağında ventriküler disritmilerin tedavisinde etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu kanısına varıldı.



KAYNAKLAR

1. Antiarrhythmic drug evaluation group (A.D.E.G): A multicentre, randomized trial on the benefit / risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 13: 1251-1258, 1992
2. Anderson KP, De Camilla J, Moss AJ: Clinical significance of ventricular tachycardia (3 beats or longer) detected during ambulatory monitoring after myocardial infarction. *Circulation* 57: 890-897, 1978
3. Baker BJ, Brodsky MA, Dinh HA, et al: Hemodynamic effect of propafenone and the experience in patients with congestive heart failure. *J Electrophysiol*, 1: 527-535, 1987
4. Baker BJ, Dinh HA; Kroskey D, et al: Effect of propafenone on left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 54: 20D-22D, 1984
5. Barbey JT: Clinical pharmacology and β -blocking efficacy of propafenone. *J Cardiovasc Pharma* 17 (Suppl. 6): S41-S43, 1991
6. Bergdahl DM, Stevenson JG, Kawabori I, et al: Prognosis in primary ventricular tachycardia in the pediatric patient. *Circulation* 62: 897-900, 1980
7. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, et al: Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. *Am J Cardiol* 64: 335-338, 1989
8. Bianconi L, Boccadamo R, Toscano S, et al: Effects of oral propafenone therapy on chronic myocardial pacing threshold. *Pace* 15: 148-154, 1992
9. Bilge I: Çocuklarda disritmilerin Holter monitorizasyon yöntemi ile incelenmesi (uzmanlık tezi). İstanbul, 1992
10. Brentano CF, Kroemer HK, Lee JT, et al: Propafenone. *N Engl J Med* 322: 518-525, 1990

11. Brodsky M, Wu D, Denes P, et al: Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 39: 390-395, 1977
12. Buss J, Neuss H, Bilgin Y, et al: Malignant ventricular tachyarrhythmias in association with propafenone treatment. *Eur Heart J* 6: 424-428, 1985
13. Case CL, Trippel DL, Gillete PC: New antiarrhythmic agents in pediatrics. *Ped Clin N Am* 36 (5): 1293-1320, 1989
14. Clark PI, Glasser SP, Spoto E: Arrhythmias detected by ambulatory monitoring. *Chest* 77: 722-725, 1980
15. Connolly SJ, Hoffert DL: Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 63: 817-819, 1989
16. Connolly SJ, Kates RE, Lebsack CS, et al: Clinical efficacy and electrophysiology of oral propafenone for ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 52: 1208-1213, 1983
17. Coumel P, Leclercq JF, Assayag P: European experience with the antiarrhythmic efficacy of propafenone for supraventricular and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 54: 60D-66D, 1984
18. Cueni L, Podrid PJ: Propafenone therapy in patients with serious ventricular arrhythmia - noninvasive evaluation of efficacy. *J Electrophysiol* 1: 548-560, 1987
19. Çeliker A, Özer S, Özme Ş, et al: Experience with propafenone for treatment of cardiac arrhythmias in children. *Turkish J Pediatr* 32: 85-92, 1990
20. Çubukçu AA: Ventriküler erken vuruların tedavisinde propafenone ve disopyramide'in etkinliklerinin karşılaştırılması (uzmanlık tezi). İstanbul, 1990
21. Deal BJ, Miller SM, Scagliotti D, et al: Ventricular tachycardia in a young population without overt heart disease. *Circulation* 73: 1111-1118, 1986
22. Dinh H, Baker BJ, de Soyza N, et al: Sustained therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for treatment of chronic ventricular arrhythmias: A 2-year experience. *Am Heart J* 115: 92-96, 1988
23. Dubuc M, Kus T, Campa MA, et al: Electrophysiologic effects of intravenous propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 117: 370-376, 1989

24. Ekmekçi A: Ritm ve ileti bozuklukları. In Özcan R (ed): Kalp Hastalıkları. İstanbul, Sanal Matbaacılık 1983, pp 251-322
25. Eroğlu L: Pediatrik farmakoloji. In Neyzi O, Ertuğrul T (eds.): Pediatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 1990, pp 1603 - 1612
26. Fananapazir L, Prystowsky EN: Propafenone-Clinical electrophysiology and efficacy in patients with documented or potentially lifethreatening arrhythmias. *J Electrophysiol* 1: 543-547, 1987
27. Fontaine JM: Evaluation of patients with complex ventricular arrhythmias: Current noninvasive and invasive methods. *Am Heart J* 123: 1123-1129, 1992
28. Fulton DR, Chung KJ, Tabakin BS, et al: Ventricular tachycardia in children without heart disease. *Am J Cardiol* 55: 1328-1331, 1985.
29. Garson A: Dosing the newer antiarrhythmic drugs in children: Considerations in pediatric pharmacology. *Am J Cardiol* 57: 1405-1407, 1986
30. Garson A, Moak JP, Smith RT, et al: Usefulness of intravenous propafenone for control of postoperative junctional ectopic tachycardia. *Am J Cardiol* 59: 1422-1424, 1987
31. Garson A: Ventricular arrhythmias. In Gillette PC, Garson A (eds): Pediatric arrhythmias: Electrophysiology and Pacing. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 427-500
32. Gillette PC: Advances in the diagnosis and treatment of tachyarrhythmias in children. *Am Heart J* 102: 111-120, 1981
33. Gilson JS, Holter NJ, Glasscock WR: Clinical observations using the electrocardiorecorder-AVSEP continuous electrocardiographic system. *Am J Cardiol* 14: 204-217, 1964
34. Grant AO: On the mechanism of action of antiarrhythmic agents. *Am Heart J* 123: 1130-1136, 1992
35. Guccione P, Drago F, Di Donato RM, et al: Oral propafenone therapy for children with arrhythmias: Efficacy and adverse effects in midterm follow up. *Am Heart J* 122: 1022-1027, 1991
36. Hammill SC, Wood DL, Gersh BJ, et al: Propafenone for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 61: 473-474, 1988

37. Harrison DC, Fitzgerald JW, Winkle RA: Ambulatory electrocardiography for diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 294: 373-380, 1976
38. Hu JT, Wyse DG, Gillis AM, et al: Propafenone induced torsade de pointes: Cross reactivity with quinidine. *Pace* 14: 1568-1570, 1991
39. Hodges M: Role of propafenone in the treatment of ventricular premature beats. *J Electrophysiol* 1: 536-542, 1987
40. Hodges M, Salerno D, Granrud G: Double-blind placebo-controlled evaluation of propafenone in suppressing ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 54: 45D-50D, 1984
41. Holter NJ: Radioelectrocardiography: A new technique for cardiovascular studies. *Ann NY Acad Science* 65: 913-923, 1957
42. Holter NJ: New method for heart studies. *Science* 134: 1214-1220, 1961
43. Jacobsen JR, Garson A, Gillette PC, Mc Namara DG: Premature ventricular contractions in normal children. *J Pediatr* 92: 36-38, 1978
44. Janousek J, Paul T, Reimer A, et al: Usefulness of propafenone for supraventricular arrhythmias in infants and children. *Am J Cardiol* 72: 294-300, 1993
45. Janse MJ: The premature beat. *Cardiovasc Res* 26: 89-100, 1992
46. Kayaalp O: Antiaritmik ilaçlar: In Kayaalp O (ed): *Tıbbi farmakoloji*. Üçüncü basım, Ankara, Ulucan matbaası, 1985, pp 1115-1150
47. Kerr CR, Klein GJ, Axelson J, et al: Propafenone for prevention of recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 61: 914-916, 1988
48. Klein RC, Huang SK, Marcus FI, et al: Enhanced antiarrhythmic efficacy of propafenone when used in combination with procainamide or quinidine. *Am Heart J* 114: 551-558, 1987
49. Klein RC, Marcus FI: Efficacy of propafenone when used in combination antiarrhythmic therapy. *J Electrophysiol* 1: 575-579, 1987
50. Klitzner TS: Arrhythmias in the general pediatric population: An overview. *Pediatr Ann* 20: 347-349, 1991
51. Koike K, Hesslein PS, Finlay CD, et al: Atrial automatic tachycardia in children. *Am J Cardiol* 61: 1127-1130, 1988

52. Kowey PR, Stohler JL, Friehling TD, et al.: Propafenone in the treatment of patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. *Can J Cardiol* 7: 175-180, 1991
53. Laks MM: Long QT interval syndrome. *Circulation* 82: 1539-1541
54. Lang D, Kupferschmid C, Bernuth Gv: Langzeitbeobachtung bei herzgesunden Kindern mit ventrikulärer Extrasystolie. *Dtsch med Wschr* 111: 7-10, 1986
55. Lipski J, Cohen L, Espinoza J, et al: Value of Holter monitoring in assessing cardiac arrhythmias in symptomatic patients. *Am J Cardiol* 37: 102-107, 1976
56. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, et al: Autonomic effects of antiarrhythmic drugs and their importance. *Eur Heart J* 13 (supp. F): 38-43, 1992
57. Lombardi F, Finocchiaro ML, Vecchia LD, et al: Effects of mexiletine, propafenone and flecainide on signal-averaged electrocardiogram. *Eur Heart J* 13: 517-525, 1992
58. Moak JP: Pharmacology and electrophysiology of antiarrhythmic drugs. In Gilette PC, Garson A (eds): *Pediatric arrhythmias: Electrophysiology and Pacing*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990, pp 37-115
59. Moak JP, Smith RT, Garson A: Newer antiarrhythmic drugs in children. *Am H J* 113: 179-185, 1987
60. Morgan BC, Deane PG, Guntheroth WG: Long term continuous electrocardiographic recording in pediatric patients. *Pediatrics* 36: 792-797, 1965
61. Morganroth J: Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs: Evolving concepts. *Am Heart J* 123: 1137-1139, 1992
62. Musto B, D'Onofrio A, Cavallaro C, et al: Electrophysiological effects and clinical efficacy of propafenone in children with recurrent paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 78: 863-869, 1988
63. Nathan AW, Hellestrand KJ, Bexton RS, et al: Fatal ventricular tachycardia in association with propafenone, a new class IC antiarrhythmic agent. *Postgraduate Med J* 60: 155-156, 1984
64. Nattel S: Antiarrhythmic drug classifications. *Drugs* 41 (5): 672-701, 1991
65. Olm M, Munne P, Jimenez MJ: Severe reactive airways disease induced by propafenone. *Chest* 95: 1366-1367, 1989

66. Öney V: Çocuklarda ventriküler erken vuruların treadmill egzersiz testi yöntemi ile incelenmesi (uzmanlık tezi). İstanbul, 1994
67. Özer S, Özbarlas N, Özme Ş, et al.: Tüm düzeltme ameliyatı uygulanmış olan Fallot tetralojili hastaların ventriküler disritmi yönünden değerlendirilmesi: 24 saatlik Holter monitorizasyon sonuçları ve hemodinamik bulgular. Turk J Cardiol 6: 227-231, 1993
68. Pedersen DH, Zipes DP, Foster PR, et al: Ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a young population. Circulation 60: 988-997, 1979
69. Podczeck A, Frohner K, Hief C, et al: Acute and long term efficacy of propafenone in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias: assessment with programmed ventricular stimulation. Eur Heart J 12: 796-799, 1991
70. Podrid PJ, Lampert S, Graboyes TB, et al: Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs - Incidence and predictors. Am J Cardiol 59: 38E-44E, 1987
71. Podrid PJ, Cytryn R, Lown B: Propafenone noninvasive evaluation of efficacy. Am J Cardiol 54: 53D-59D, 1984
72. Pritchett ELC, Mc Carthy EA, Wilkinson WE: Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias. Ann Int Med 114: 539-544, 1991
73. Prystowsky EN, Heger JJ, Chilson DA, et al.: Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of oral propafenone. Am J Cardiol 54: 26D-28D, 1984
74. Ravid S, Podrid PJ, Novrit B: Safety of long term propafenone therapy for cardiac arrhythmia - experience with 774 patients. J Electrophysiol 1: 580-590, 1987
75. Reimer A, Paul T, Kallfelz HC: Efficacy and safety of intravenous and oral propafenone in pediatric cardiac dysrhythmias. Am J Cardiol 68: 741-744, 1991
76. Scott O, Williams GJ, Fiddler GI: Results of 24 hour ambulatory monitoring of electrocardiogram in 131 healthy boys aged 10-13 years. Br Heart J 44: 304-308, 1980
77. Scott WA: Evaluating the child with syncope. Pediatr Ann 20: 350-359, 1991
78. Shen EN: Propafenone: A promising new antiarrhythmic agent. Chest 98: 434-441, 1990

79. Shenasa M, Haverkamp W, Borggrefe M, et al: Ventricular tachycardia. *Lancet* 341: 1512-1519, 1993
80. Siddoway LA, Roden DM, Woosley RL: Clinical pharmacology of propafenone: Pharmacokinetics, metabolism and concentration response relations. *Am J Cardiol* 54: 9D-12D, 1984
81. Singh BN: Mechanism of action of antiarrhythmic agents: Focus on propafenone. *J Electrophysiol* 1: 503-516, 1987
82. Singh BN, Kaplinsky E, Kirsten E, et al: Effects of propafenone on ventricular arrhythmias: Double blind, parallel, randomized, placebo controlled dose ranging study. *Am Heart J* 116: 1542-1551, 1988
83. Smith NA, Kates RE, Harrison DC: The clinical pharmacology of propafenone. *J Electrophysiol* 1: 517-526, 1987
84. Soriano J, Almendral J, Arenal A, et al: Rate dependent failure of ventricular capture in patients treated with oral propafenone. *Eur Heart J* 13: 269-274, 1992
85. Southall DP, Johnston F, Shinebourne EA, et al: 24 hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Br Heart J* 45: 281-291, 1981
86. Steurer G, Weber H, Schmidinger H, et al: Plasma propafenone concentration in the evaluation of antiarrhythmic efficacy. *Eur Heart J* 12: 526-532, 1991
87. Stohler JL, Kowey PR, Marinchak RA, et al: Drug interactions with propafenone. *J Electrophysiol* 1: 568-574, 1987
88. Smblođlu K, Smblođlu V: *Biyoistatistik, 3. Basım*, Ankara, Hatipođlu Yayınevi, 1990.
89. Talbot S, Dreifus LS: Characteristics of ventricular extrasystoles and their prognostic importance. *Chest* 67: 665-674, 1975
90. Todt H, Krumpl G, Krejcy K, et al: Mechanism of antiarrhythmic efficacy of propafenone as assessed by programmed electrical stimulation in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharma* 19: 341-348, 1992
91. Tzivoni D, Keren A, Stern S: Torsades de pointes versus polymorphous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 52: 539-540, 1983
92. Vetter VL: What every pediatrician needs to know about arrhythmias in children who have had cardiac surgery. *Pediatr Ann* 20: 378-385, 1991

93. Vignati G, Mauri L, Figini A: The use of propafenone in the treatment of tachyarrhythmias in children. *Eur Heart J* 14: 546-550, 1993
94. Waldo AL, Biblo LA, Carlson MD: Ventricular arrhythmias in perspective: A current view. *Am Heart J* 123: 1140-1147, 1992
95. Waldo AL, Henthorn RW, Carlson MD: A perspective on ventricular arrhythmias: Patient assessment for therapy and outcome. *Am J Cardiol* 65: 30B-35B, 1990
96. Walsh EP, Saul JP: Cardiac arrhythmias. In Fyler DC (ed): *Nadas Pediatric Cardiology*. Philadelphia, Hanley and Belfus INC, 1992, pp 377-434
97. Walsh EP, Saul JP: Transcatheter ablation for pediatric tachyarrhythmias using radiofrequency electrical energy. *Pediatr Ann* 20: 386-392
98. Weber H, Eigster G, Wesselhoeft H: Experience with propafenone in the treatment of arrhythmias in pediatric patients. *Cardiac arrhythmias diagnosis, prognosis, therapy. Proceedings 1'st international rhythmnorm congress* 185-190,
99. Winkle RA, Lopes MG, Fitzgerald JW, et al: Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Circulation* 52: 73-81, 1975
100. Zipes DP: Proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 61: 70A-76A, 1988

13.3.1996 tarihinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilen Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Omit Şen'in "Çocuklarda Karşılaşılan Ventriküler Disritmilerin Tedavisinde Propafenonun Etkililiği" başlıklı tezi ile ilgili olarak aşağıdaki önerilere dikkat çekilmesi uygun görülmüştür.

- 1.Grafik ve tablolarda P değerlerinin yazılması,
- 2.Örneğin; Şekil 9, 10 ve 11'de skalada parametrenin ne olduğunun belirtilmesi,
- 3.Tartışma bölümünde, aslında materyel-metod ve bulgular bölümünde yazılmış olan bazı bilgilerin çıkarılması,
- 4.Tablo 10 bazal ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması açısından önemli olmasına karşın metinde yer almamış olmasının dikkate alınması,
- 5.S.50 ve 66'da Şekil 12'nin verilerle ilgili olmadığı, bunun yerine Şekil 10'un konması,
- 6.Tartışmada erişkinlerle ilgili bölümün (S:60-65) daha kısa olarak ele alınması,

Prof.Dr.Günay Saner

Prof.Dr.Müjgan Sıdal

Prof.Dr.Talat Cantez

Doç.Dr.Taner Gören

Doç.Dr.Gülbin Gökçay