



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**SAĞLIKLI ERKEK BİREYLERDE BRUGADA TİPİ
ELEKTROKARDİYOĞRAFI ÖRNEĞİNİN GÖRÜLME
SIKLIĞI VE YÜKSEK ATEŞ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. BURAK HÜNÜK
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2010



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**SAĞLIKLI ERKEK BİREYLERDE BRUGADA TİPİ
ELEKTROKARDİYOĞRAFI ÖRNEĞİNİN GÖRÜLME
SIKLIĞI VE YÜKSEK ATEŞ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. BURAK HÜNÜK
KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. OKAN ERDOĞAN

İSTANBUL, 2010

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde geçirdiğim süre boyunca eğitimimde büyük emeği olan Kardiyoloji A.B.D Başkanımız Prof. Dr. Mehmet AĞIRBAŞLI'ya

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde ufuk açıcı fikirleri ve önemli katkılarıyla beni yönlendiren; geniş bilgi dağarcığından paylaştıkları ile bilimsel gelişimime büyük katkısı olan değerli hocam Prof. Dr. Okan ERDOĞAN'a

Engin tecrübeleriyle bilgi ve becerimi arttıran Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri, Prof. Dr. Yelda BAŞARAN, Prof. Dr. Oğuz CAYMAZ, Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Prof. Dr. Bülent MUTLU ve sevgili uzmanımız Dr. Beste ÖZBEN SADIC'a,

Çalışmanın istatistiksel analizinde büyük yardımlarını gördüğüm değerli hocam Biyoistatistik A.B.D başkanı Doç. Dr. Nural BEKİROĞLU'na,

Her türlü olumsuzluğa rağmen hep en iyiyi başarma güdüsünün endemik olarak saptandığı, içlerinde bulunmaktan her zaman gurur duyduğum mesai arkadaşlarım ve dostlarım Kardiyoloji'nin cefakâr asistanlarına,

Özellikle veri girişi sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Ümit PEKER'e

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Dahiliye Bölümü asistanlarına,

Yazım işlemlerini daha çekilebilir kılan *Falkenbach* ve *Varg Vikernes*'e,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme, yaşamı paylaştığım eşime ve İdil'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Burak HÜNÜK

Mayıs 2010, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Brugada Sendromu.....	2
2.1.1. Hastalığın Tarihçesi ve Tanı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Brugada Sendromunun Genetik Özellikleri.....	7
2.1.4. Brugada Sendromunun Patofizyolojisi	9
2.1.5. Brugada Sendromunda Klinik ve Risk Sınıflaması.....	12
2.1.6. Tedavi.....	16
2.2. Brugada Tipi EKG Değişiklikleri, Tespiti ve Kolaylaştıran Etkenler..17	
2.2.1. Kolaylaştıran Etkenler.....	18
2.2.2. Yüksek Ateş.....	19
2.2.3. Sağ Göğüs Derivasyonlarının Yüksek İK Düzeye Yerleştirilmesi....	20
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	22
3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	22
3.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Ölçütleri.....	23
3.2. Çalışma Protokolü.....	23
3.2.1. Elektrokardiyografik Teknik.....	24
3.2.2. Elektrokardiyogramların Değerlendirilmesi.....	24

3.3. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Gönüllü Sağlıklı Erkek Bireyler.....	27
4.2. Ateş Kliniği Olan Bireyler.....	34
5. TARTIŞMA.....	38
5.1. Çalışma Toplumunda BTED Sıklığı ve Üst İnterkostal Düzeyler.....	38
5.2. Ateş Kliniği Olan Bireyler.....	40
5.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	41
6. SONUÇ.....	42
7.KAYNAKLAR.....	43

ÖZET

Brugada Sendromu (BS), yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüme (AKÖ) neden olan önemli bir kalıtsal kardiyak iyon kanalı hastalığıdır. BS hastalarının elektrokardiyogramlarında (EKG) BS'ye özgün 3 farklı tipte ST segment yükselmesi gözlenir ve bu değişikliklere “Brugada Tipi EKG Değişikliği” (BTED) ismi verilir. EKG'deki sağ göğüs derivasyonlarını (V1-V3) üst interkostal (İK) düzeylere taşıdıkça BTED saptanma sıklığının arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Ateş kliniğinin ise BS'de BTED saptanma sıklığını ve ventriküler aritmileri tetiklediği bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında amacımız standart ve sağ üst İK derivasyonlarından EKG kayıtları olarak BTED'nin sağlıklı erişkin erkek Türk toplumundaki sıklığını belirlemek ve literatürde ilk kez ateşin bilinen kalp hastalığı olmayan erkek bireylerde BTED'ye yol açıp açmadığını ortaya koymaktır. Çalışmamıza 504 erkek sağlıklı gönüllü birey ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran veya hastanede yatmakta olan ateş kliniğine sahip ve bilinen kalp hastalığı olmayan 103 hasta alındı. Standart EKG kaydından sonra, V1-V3 derivasyonları 3. ve 2. İK düzeylere taşınarak iki kayıt daha alındı. Ateşli hastaların ateşi düştükten sonra kayıtlar tekrarlandı. Çalışma sonunda yapılan değerlendirmede sağlıklı erkek bireylerde BTED sıklığı 4. İK düzeyden yapılan standart EKG çekiminde %3; 3. İK'de %5; 2. İK düzeyde ise %7,5 olarak saptandı. 4. ile 3. ve 2. İK düzeyleri ve 3. ile 2. İK düzeyleri BTED saptanması açısından karşılaştırıldığında, üst İK düzeyler daha anlamlıydı (sırasıyla $p = 0,002$; $p = 0,0001$; $p = 0,0001$). Sadece bir ateşli hastada ateş sırasında çekilen sağ üst İK kaydında BTED geliştiği gözlemlendi. Ateşli ve ateşsiz dönemde çekilen EKG'ler arasında ise BTED saptanma açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,9$). Bu çalışma ile sağlıklı erkek bireylerde yeni bir yöntem yardımıyla BTED sıklığı hakkında fikir sahibi olundu ve sağ üst İK düzeylerinde EKG kaydıyla BTED sıklığının anlamlı olarak arttığı saptandı. Yüksek ateş ise BTED sıklığında anlamlı bir artışa neden olmadı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, Brugada Sendromu, Brugada Tipi EKG Değişikliği, ateş, frekans, üst interkostal düzey, sağlıklı erkek bireyler

ABSTRACT

Brugada Syndrome is an important hereditary cardiac ion channel disorder associated with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in people without structural heart disease. Three different types of ST segment elevation patterns specific to the disease are observed in electrocardiograms (ECG) and they are defined as “Brugada Type ECG Pattern” (BTEP). There are numerous data demonstrating the efficacy of carrying the right precordial leads (V1-V3) to higher intercostal spaces (ICS) in detecting BTEPs. It is also reported in previous studies that fever accentuates ventricular arrhythmias and increases the frequency of the detection of BTEPs in ECG. Our aim was to determine the frequency of BTEP in the healthy Turkish males by recording ECGs from routine and higher intercostal spaces and also assess if fever increases the frequency of BTEP in the otherwise healthy males for the first time in the literature. 504 healthy male volunteers and 103 patients from the clinics of Marmara University Hospital with fever without a known cardiac problem were enrolled in the study. After the standard ECG recording, two other recordings were obtained by carrying the V1-V3 leads to the 3rd and 2nd ICS. ECG recordings were repeated with the same technique after the body temperature of the patients with fever went down to normal values. The frequencies of BTEP at the 4th ICS was %3, at the 3rd ICS %5 and at the 2nd ICS it was %7,5. When we compare the 4th ICS with 3rd and 2nd ICS; and 3rd ICS with the 2nd ICS for the frequencies of the detected BTEPs, higher ICS were significant ($p = 0,002$; $p = 0,0001$; $p = 0,0001$ respectively). BTEP was detected from higher ICS in just one patient with fever whose afebrile baseline ECG tracings were completely normal. There were no statistically significant differences between the frequencies of BTEPs obtained in febrile and afebrile states in the patients with fever ($p = 0,9$). With the help of this study, we got an idea about the frequency of BTEP obtained in healthy males by the use of a new ECG technique and it was determined that the frequencies of BTEP increased significantly when right precordial leads were recorded from higher ICS. Fever had no significant effect on the frequency of BTEP.

KEY WORDS, Brugada Syndrome, Brugada Type ECG Pattern, fever, frequency, healthy male population, higher intercostal space

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF: Atriyal Fibrilasyon

AKÖ: Ani Kardiyak Ölüm

AP: Aksiyon Potansiyeli

BS: Brugada Sendromu

BTED: Brugada Tipi Elektrokardiyogram Değişikliği

Ca: Kalsiyum

EKG: Elektrokardiyografi

I: İyonik akımlar

IV: İntra venöz

İK: İnterkostal

İKD: İmplant edilebilir (Takılabilir) kardiyoverter defibrilatör

K: Potasyum

Na: Sodyum

VF: Ventriküler Fibrilasyon

VT: Ventriküler Taşikardi

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Brugada Sendromu (BS), yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüme (AKÖ) neden olan kalıtsal bir kardiyak iyon kanalı hastalığıdır. BS'nin genetik geçişi otozomal dominanttır ve cinsiyet kromozomundan bağımsız şekilde cinsiyetler arasında eşit olarak aktarılan ancak fenotipik özellikleri erkeklerde kadınlardan 8–10 kat daha fazla saptanan bir sendromdur (1-14). BS'de elektrokardiyogramda (EKG) sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1-V3) özgül bir ST segment yüksekliği örneği gözlenir. BS ile ilintili kliniğin gözlenmediği durumlarda saptanan BS'ye özgül EKG değişiklikleri ise "Brugada Tipi EKG Değişikliği" (BTED) olarak adlandırılır. BS'nin patofizyolojik özellikleri nedeniyle, EKG dinamik değişiklik gösterir. Maskelenmiş BTED'nin ortaya çıkarılması için çeşitli manevralar uygulanabilir. Ancak bazı klinik durumların ve farklı endikasyonlarla kullanılan ilaçların da BTED'ye neden olduğu saptanmıştır (14-15). Ayrıca standart EKG'de sağ prekordiyal derivasyonların üst interkostal düzeylere taşınarak BTED saptanma sıklığının arttığı ve maskelenmiş olan BS'ye özgül EKG değişikliklerinin görünür hale geldiği de gösterilmiştir (15). Ancak, bu yöntem ile saptanabilecek BTED sıklığı toplumumuzda araştırılmamıştır. Sık rastlanılan klinik durumlardan ateş yüksekliği de bazı bireylerde BTED'ye neden olabilmekte ve ani ölüme yol açabilmektedir (14,15). Ancak, bilinen kardiyak hastalığı olmayan ve bazal EKG'lerinde BTED gözlenmeyen bireylerde toplum bazında ateşin bu değişikliklere yol açıp açmadığı, ateşli hastalarda rutinde EKG kayıtlarının alınmamasından dolayı bilinmemektedir. Bu veriler doğrultusunda düzenlediğimiz çalışmamızda, yüksek sağ göğüs derivasyonlarından EKG kayıtları olarak BTED'nin sağlıklı erişkin erkek Türk toplumundaki sıklığını belirlemek ve literatürde ilk kez araştırılacak şekilde, ateşin bilinen kalp hastalığı olmayan erkek bireylerde BTED'ye yol açıp açmadığını ortaya koymak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Brugada Sendromu

2.1.1. Hastalığın tarihçesi ve tanı

Pedro ve Josep Brugada kardeşler 1992 yılında, yapısal kalp hastalığı bulunmadan ventriküler aritmiye ikincil gelişmiş ve başarılı şekilde döndürülmüş 8 genç erişkin (6 erkek ve 2 kadın) AKÖ hastasında gözledikleri; sağ göğüs derivasyonlarında (V1-V3) özel bir ST segment yüksekliği ve inkomplet sağ dal bloğu görüntüsünün eşlik ettiği yeni bir AKÖ nedeni tanımlamışlardır (1). Bu yayının ardından artan farkındalık ile birçok olgu sunumu (2,3) ve daha fazla sayıda olguyu içeren, hastalığın karakteristik özelliklerini betimlemeyi amaçlayan klinik çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (4-8). Hastalığın genetik ve moleküler özelliklerini açıklamaya ve klinik özellikler ile bu verileri birleştiren yayınların da sunulmaya başlanması ile hastalık “*Brugada Sendromu*” (BS) olarak tanımlanmış ve kabul görmüştür (9-13). Ancak bu hastalığın bir sendrom olarak kabulünden sonra, tanı ölçütleri, özgül EKG değişiklikleri, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları ile ilgili fikir birliğine varılamayan bir hayli nokta olduğu fark edilerek bu konuda uluslar arası bir “uzlaşma konferansı”na ihtiyaç duyulduğu anlaşılmıştır. 2002 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) Aritmi Çalışma Grubu bünyesinde toplanan ilk “Brugada Uzlaşma Konferansı”nda (Brugada Consensus Conference 2002) BS’nin tanı ölçütleri belirlenmiş, daha sonra 2005 yılında toplanan ikinci uzlaşma konferansında ise hastalığın risk sınıflandırması ve uygun tedavi yaklaşımları hakkında algoritmalar hazırlanmıştır (14,15). Güncel olarak halen uygulanmakta olan ve bizim de çalışmamızda kabul ettiğimiz tanı ölçütleri 2005 Brugada Uzlaşma Konferansı’nda kabul edilmiş olan ölçütlerdir.

Bu ölçütlere göre, BS’de sağ göğüs derivasyonlarında (V1-V3) üç EKG repolarizasyon değişikliği tanımlanmıştır (14,15). İlk toplantıda da belirtildiği gibi; >1 adet sağ göğüs derivasyonunda (V1-V3) ≥ 2 mm (0.2 mV) kubbe tarzı (coved type) ST-segment/J noktası yükselmesi ve bunu izleyen negatif T dalgası Brugada sendromu için tanısaldır ve “Tip 1 ST segment yükselmesi” olarak adlandırılır. Eyer (saddleback) görünümündeki ≥ 2 mm ST-segment yükselmesi olan değişiklik (çukur bölümde ≥ 1 mm ST segment yükselmesi olacak şekilde) ve bunları izleyen pozitif veya bifazik bir T dalgası “Tip 2 ST segment yükselmesi” olarak adlandırılır. “Tip 3 ST segment yükselmesi” ise eyer (saddleback) veya kubbe (coved) tipi ≤ 1 mm ST segment yükselmesi şeklinde tanımlanır (Şekil-1, Şekil-2, Şekil-3, Şekil-4). Bir sodyum kanal blokeri varlığında veya yokluğunda, sağ göğüs derivasyonlarının (V1-V3) >1’inde Tip 1 ST segment yükselmesi; belgelenmiş ventriküler fibrilasyon (VF), polimorfik ventriküler taşikardi (PVT), ailede <45 yaşta AKÖ öyküsü, aile üyelerinde “kubbe” tipi EKG varlığı, programlı elektriksel stimülasyonda VT uyarılabilirliği, senkop, nokturnal agonal solunum durumlarından en az 1 tanesi ile birliktelik gösteriyor ise, BS tanısı kesin olarak koyulur (Tablo 1).

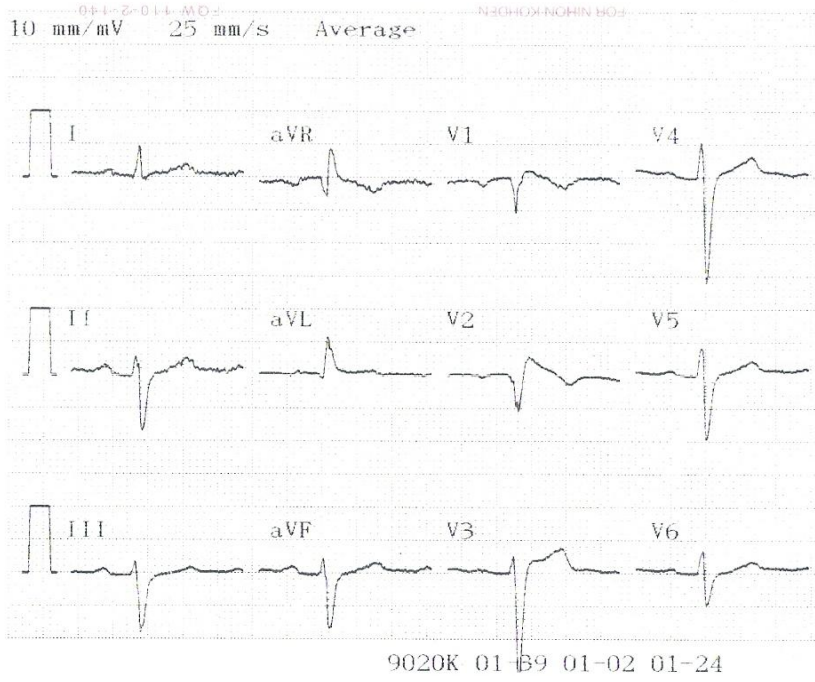
Tip 1

Tip 2

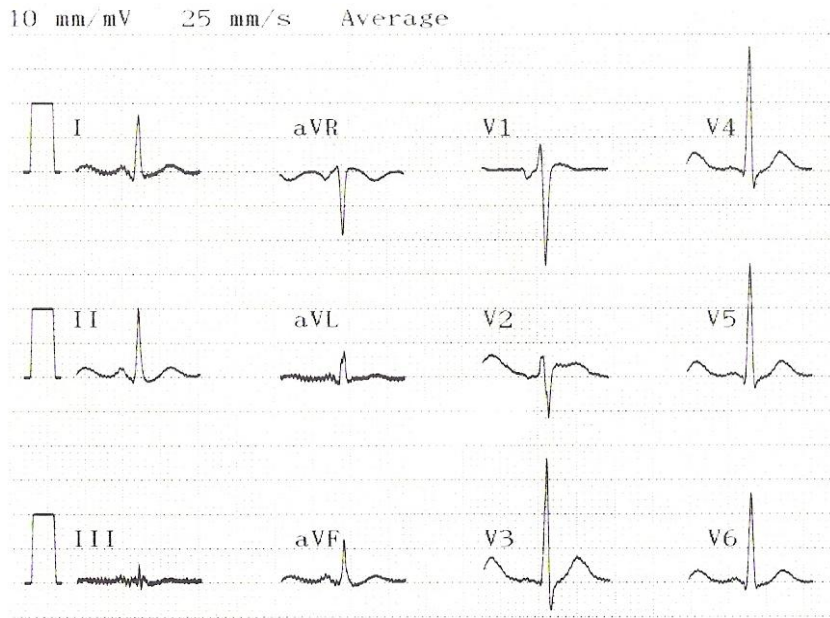
Tip 3



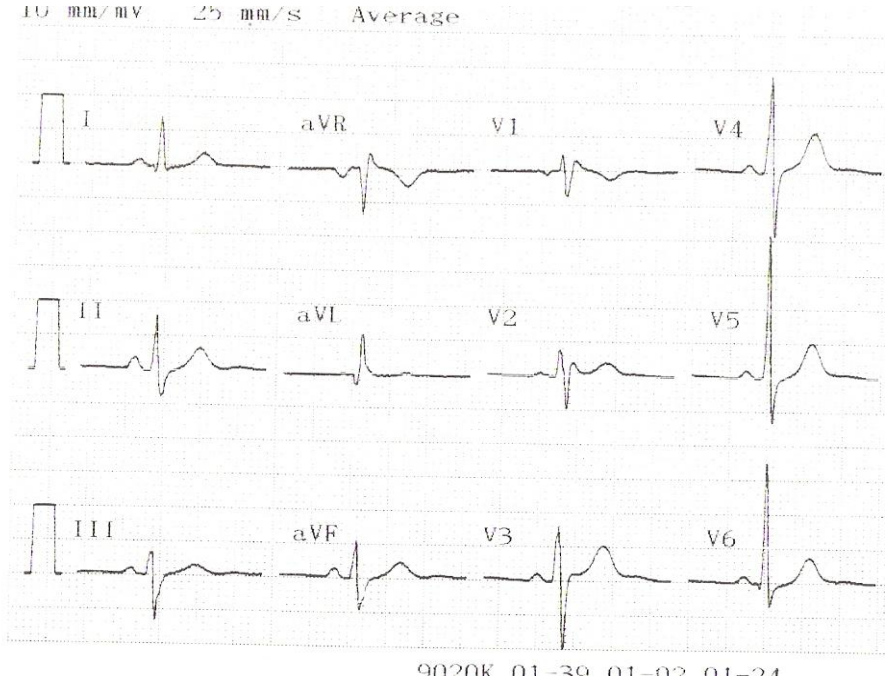
Şekil 1. Brugada Sendromundaki ST segment değişikliği tipleri ve bu EKG değişikliklerinin aynı hastada farklı günlerdeki dinamik karakteri (Kaynak No: 14’ten uyarlanmıştır)



Şekil 2. 39 yaşında asemptomik bir erkek hastada üst interkostal mesafeden saptadığımız Tip 1 Brugada Tipi EKG değişikliği



Şekil 3. 33 yaşında asemptomik bir erkek hastada standart EKG yöntemi ile 4. interkostalden saptadığımız Tip 2 Brugada Tipi EKG değişikliği



Şekil 4. 51 yaşında asemptomik bir erkek hastada standart EKG yöntemi ile 4. interkostalden saptadığımız Tip 3 Brugada Tipi EKG değişikliği

Tablo 1. Brugada Sendromu güncel tanı ölçütleri (15 Numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Sağ göğüs derivasyonlarının (V1-V2-V3) >1'inde **Tip 1 ST-segment yükselmesi**,

(spontan veya bir sodyum kanal blokleri kullanımı ile)

asağıdakilerin **biri** ile birlikte olduğunda

- Belirlenmiş ventriküler fibrilasyon
 - (Kendiliğinden sonlanan) Polimorfik ventriküler taşikardi
 - Programlı elektriksel stimülasyonda VT uyarılabilirliği
 - Ailede <45 yaşta ani ölüm öyküsü
 - Aile üyelerinde “kubbe” tipi EKG varlığı
 - Senkop
 - Nokturnal agonal solunum
- } Belirlenmiş ventriküler aritmiler
- } Aile hikâyesi
- } Aritmi ile ilişkili belirtiler

EKG anormalliğine yol açabilecek diğer koşullar mutlaka dışlanmalıdır

Tip 2 veya Tip 3 ST segment yükselmelerinin bazal koşullarda gözleendiği kişilerde sodyum kanal blokeri özelliği taşıyan anti aritmik ilaçlarla (ajmalin, flekainid, prokainamid, pilsikainid) yapılan provokasyon testi ile ≥ 1 sağ prekordiyal derivasyonda **Tip 1 ST segment yükselmesi** ortaya çıkması ve yukarıda bahsedilen diğer klinik özelliklerin bulunması da BS tanısını koydurur.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, güncel ölçütlerin hasta bireyleri tanımlamakta yetersiz kaldığı savunulmakta ve nedensel mutasyonların mevcudiyeti (özellikle SCN5A mutasyonu) gibi önemli klinik bulguların da ölçütlere alınması önerilmekte, ayrıca sadece spontan tip 1 ST segment yükselmesi olan asemptomatik vakaların da AKÖ açısından risk taşıdığına yönelik sonuçlar elde edildiği vurgulanmaktadır (16,17).

Semptomlar, aile hikâyesi veya ani kardiyak ölüm olayı olmaksızın EKG’de gözlenen özgül değişiklikler ise güncel literatürde “Brugada Tipi EKG Değişikliği” (BTED) olarak adlandırılmaktadır (18,19).

2.1.2. Epidemiyoloji

BS, hücre aksiyon potansiyelinde (AP) görev alan hücre zarındaki kardiyak iyon kanalı fonksiyonlarında bozulma ve ölümcül ventriküler aritmilere duyarlılık ile giden iyon kanalı bozukluğu hastalıkları (kanalopatiler) içerisinde sınıflanmaktadır (15). Kanalopatiler birincil elektriksel bozukluklar olup altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkileri bulunmamaktadır. BS’nin yapısal kalp hastalığı olmayan toplumda görülen AKÖ’lerin %20-50’sinden, tüm AKÖ olgularının ise %4-12’sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (15,20). Prevalansının ise dünya genelinde 5/10.000 civarında olduğu düşünülmektedir ancak bu rakam EKG bulgularının dinamik karakteri ve çoğu kişide BS fenotipinin maskelenmiş olarak mevcut olması nedeni ile gerçek prevalansı yansıtmamaktadır. Coğrafi ve etnik farklılıklar da prevalans açısından belirgin değişikliklere neden olmaktadır (14,15). Japonya’dan bildirilen bir yayında toplumdaki tip 1 BTED prevalansı 12/10.000

olarak saptanmakta iken, Kuzey Amerika ve Avrupa'dan bildirilen rakamlar çok daha düşük düzeylerde (21-23). Güneydoğu Asya ülkelerinde ise, günümüzde klinik, genotipik ve fenotipik olarak BS olduğu anlaşılan bu hastalık, tarihsel olarak "Ani ve Açıklanamayan Gece Ölüm Sendromu" (Sudden unexplained nocturnal death syndrome/SUNDS) olarak tanımlanmış, yerel dillerde de özel isimlere sahip olagelmıştır (Japonya'da *Pokkuri*, Tayland'da *Lai Tai* vb.) (24). Güneydoğu Asya ülkelerinde BS'nin endemik olduğu düşünülmektedir ve BS bu bölgede 50 yaşından genç erkeklerde kazalar dışındaki doğal ölümlerin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (20,24).

Ülkemizden, günümüze kadar bildirilen tek toplum tabanlı prevalans çalışması 2006 yılında Çukurova Üniversitesi'nden yayınlanmıştır (25). Bu çalışmada yapısal kalp hastalığı olmayan 671 erkek ve 567 kadın bireyin EKG'leri BTED açısından kayıtlar ve gönüllüler kullanılarak prospektif ve retrospektif olarak incelenmiştir. Ortalama yaşın $38,9 \pm 17,6$ olduğu bu çalışmada 1 adet Tip 1, 3 adet Tip 2 ve 2 adet de Tip 3 BTED saptanmıştır (BTED açısından genel toplum prevalansı %0.48 bulunmuştur). Ayrıca %1,7 ile en yüksek BTED frekansı 17-24 yaş arasındaki erkek toplumunda izlenmiştir. Bu bulgular, Batı toplumlarından bildirilen diğer toplum tabanlı çalışma sonuçları ile uyumludur.

2.1.3. Brugada Sendromu'nun genetik özellikleri

BS'de kalıtsal aktarım tipik olarak OD geçişle olur (15). Ancak hastaların %60'ına kadar bildirilen oranlarda ise hastalık aile üyelerinde gözlenmeden sporadik şekilde de gelişebilir (26). BS ile ilişkili ilk mutasyon 1998 yılında kardiyak sodyum kanalı α -alt ünitesini kodlayan SCN5A geninde (3p21 lokusunda) saptanmıştır (27). Günümüze kadar da aynı gen üzerinde BS fenotipine yol açan, bunu da transmembran sodyum akımlarında (I_{Na}) azalmaya yol açacak şekilde kanalda sayısal azalma (ifade edilmede bozukluğa bağlı) veya işlevsel bozukluğa (aktivasyonun, inaktivasyonun veya yeniden aktivasyonun voltaj veya süre bağımlılığında kaymaya,

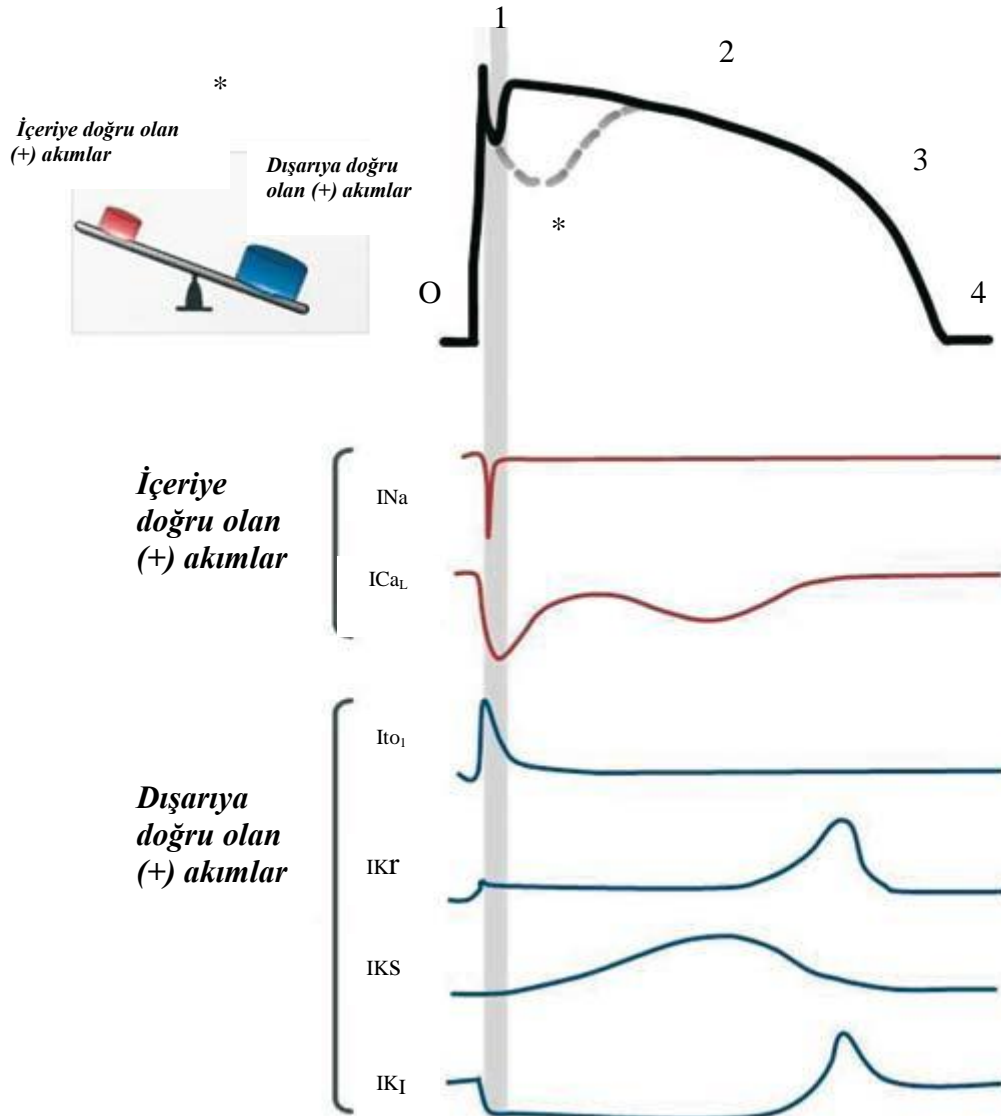
inaktivasyon ara dönemine girmeye veya hızlanmış inaktivasyona bağlı) yol açarak yapan 100'den fazla sayıda fonksiyon kaybı mutasyonu saptanmıştır (12.13.24.28-31). Tanımlanan ve hastalık ile ilişkisi en iyi açıklanan mutasyon olsa da, **SCN5A mutasyonları** BS hastalarının sadece **%18 ila 30'unda** saptanabilmektedir (15). Hem sporadik hem de ailesel BS formlarında saptanan bu düşük yüzde, hastalığın genetik olarak heterojen yapısını düşündürmektedir. Bu hipotezden yola çıkarak, son yıllarda yeni mutasyonlar tanımlanmaya başlanmıştır.

İlk tanımlanan farklı mutasyon bir BS ailesinde 3. Kromozomun farklı bir lokusunda (3p22-p24) saptanmıştır (32). Bu genin ürünü de son yıllarda belirlenmiştir: Kardiyak sodyum kanalının hücre yüzeyine çıkış trafiğini ayarlamakta olan gliserol 3-fosfat dehidrogenaz 1-benzeri (GPD-1L) peptid (33). Sorumlu mutasyon (A280V) hücre içine doğru olan sodyum akımlarını %50 oranında, hücre yüzeyindeki SCN5A gen ürününü ise %31 oranında azaltmaktadır (31,33). Bunların ötesinde, fonksiyon kaybı mutasyonları sadece kardiyak sodyum kanallarını etkilememektedir. Kardiyak kalsiyum (Ca) kanalı CACNA1c (Ca_v1.2) (Ca kanalı α -alt ünitesini kodlayarak depolarizasyonda görev alan L tipi Ca kanallarını aktive eder) ve CACNB2b (L tipi Ca kanallarının β 2-alt ünitesini kodlar) mutasyonları da kısa QT ve Brugada EKG değişikliklerinin bir arada saptandığı bir hastada tespit edilmişlerdir (31,34). Ayrıca KCNE3 (repolarizasyonda görevli hücre dışına doğru olan I_o akımlarından sorumlu kanalın beta alt ünitesini kodlar), SCN1B ve SCN3B (I_{Na} akımlarında görevli Nav1.5 sodyum iyon kanalının β -alt ünitesini kodlarlar) genlerinde de fonksiyon kaybı mutasyonları bildirilmiştir (31). Bu bulgular da BS'nin saf bir sodyum kanalı hastalığı olmayıp aksiyon potansiyelinin faz 1 bölümünde İçeri ve dışarı yönelimli akımlardaki iyonik dengesizlik olduğu fikrinin gelişmesine yol açmıştır.

BS taşıyıcılarındaki fenotipik çeşitliliği açıklamada polimorfizmler de yardımcı olabilir. Mesela SCN5A lokusunda sık rastlanan H558R polimorfizminin BS hastalarında sodyum akımlarındaki diğer mutasyonlara bağlı bozuklukların kısmen düzelmesine yol açtığı saptanmış ve özellikle bu polimorfizmin AG veya GG gibi daha az rastlanan alellerinin taşıyıcılarında AA aleline göre hastalığın daha az ciddiyetle seyrettiği saptanmıştır (35,36).

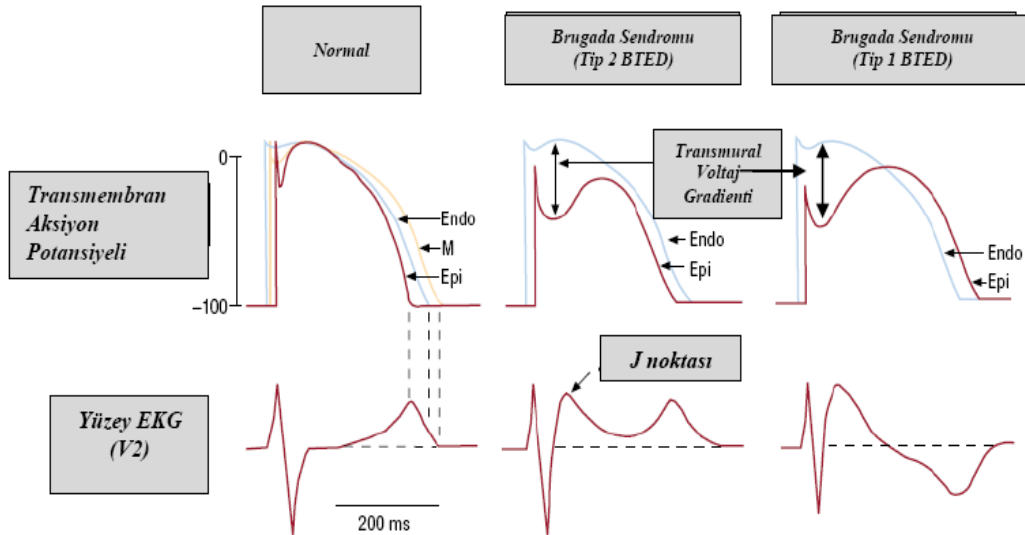
2.1.4. Brugada Sendromu patofizyolojisi

BS'nin iki temel karakteristiği olarak ifade edilen özgün EKG morfolojisi ve VF/AKÖ'ye duyarlılık mekanizmaları büyük ölçüde tanımlanmıştır. Şekil 4'te ventriküler kardiyomyositlerin normal aksiyon potansiyeli (AP) fazları, mekanizmaları ve BS'de görülen temel iyonik değişiklikler özetlenmiştir.



Şekil 5. Kardiyak AP fazlarında transmembran iyonik akımlar ve BS açısından önemli olan gri boyalı faz 1 evresinde gerçekleşenler. Dışarı çıkan (+) yükler içeri girenlerden fazla olduğunda faz 1 çentiği daha da belirgin hale geliyor. (15 ve 20 numaralı kaynaklardan uyarlanmıştır)

Normal koşullarda, AP'nin birinci fazında özellikle sağ ventrikülden alınan kayıtlarda bir miktar negatif yöne doğru çentik bulunmaktadır, ancak BS'de bu çentik daha da belirginleşir. Böylece hastalığın karakteristik EKG bulgusu oluşur (20). BS ile ilişkili SCN5A mutasyonlarında daha da sık saptanan I_{Na} akımında azalma nedeniyle **hücre içine doğru olan pozitif akımlar ile hücre dışına doğru olan pozitif iyonik akımlar arasında aksiyon potansiyelinin faz 1 evresi sonuna doğru, dışarı doğru olan pozitif akımlar lehine bir dengesizlik oluşmaktadır** (12,15,20,28-30,37). Aynı şekilde L tipi Ca kanallarının fonksiyon bozukluğunun ve bu akımların azalmasının (CACNA1c veya CACNB2b mutasyonları gibi) ya da dışarı doğru olan potasyum akımlarının (I_{to}) yeni tanımlanan KCNE3 mutasyonu ile artışının da aynı sonuca yol açacağı AP mekanizmalarından anlaşılabilir (34,38). Hangi mekanizma ile olursa olsun, içeri ve dışarı akımlar arasındaki dengesizlik BS'deki karakteristik çentiğe ve dışarı doğru olan I_{to} akımlarında göreceli veya mutlak artışa yol açarak AP kubbesinin kaybolmasına yol açar. Epikarddaki I_{to} yoğunluğu endokarddan daha fazla olduğu için de bu hadise heterojen şekilde ventriküler duvar üzerinde cereyan ederken transmural bir voltaj gradienti oluşmasına neden olur ve bu da tipik ST segment yüksekliğine neden olur (şekil 6) (11).



Şekil 6. BS'de ST segment yükselmesinin muhtemel mekanizmaları. Epikarda görülen bariz çentikli AP kubbesi, endokarda mevcut değil. Bu durum transmural voltaj gradientine ve J noktası yüksekliğine yol açıyor. Çentik daha da belirgin ise (Tip 1) epikardiyal AP süresi endokardiyal AP süresine göre daha fazla artarak Tip 1 değişikliği ve T negatifliğine yol açıyor. Endo: Endokard, Epi: Epikard, M: Miyokard (Referans 11 ve 20'den uyarlanmıştır)

AP'nin Faz 1 dönemi sonundaki iyonik dengesizlik BS'de faz 2 yeniden girim (reentry) mekanizması ile gelişen ventriküler arimilere duyarlılığı da açıklar. AP kubbesinde BS'de gelişen çentiğin -30 mV'a ulaştığı düzeylerde, "ya hep ya hiç repolarizasyon" ilkesine göre, AP kubbesi tamamen kaybolabilir (20). Bu hadise hem epikard ve endokard arasında, hem de epikardın çeşitli bölgelerinde heterojen şekilde gelişerek transmural ve epikardiyal repolarizasyonun dispersiyonuna yol açar. Bu olay da AP kubbesinin, "oluşabildiği" bölgelerden "kaybolduğu" bölgelere doğru ilerlemesi sonucunda prematür ventriküler komplekslerin ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı altyapıyı oluşturur (11,20). Bu hipotez, köpek sağ ventrikül örneklerinde yapılan çalışmalarda AP kubbesinin oluştuğu ve oluşmadığı bölgeler arasında bir gradient ve başlangıçta epikard ile sınırlı olmakla birlikte sonradan endokarda da yayılan yeniden girim devreleri (reentrant circuits) oluştuğunu gösteren yüksek çözünürlüklü optik haritalama yöntemleri ile de doğrulanmıştır (39).

Bu mekanizmaların anaşılması ile uygun ajanlar yoluyla I_{to} akımlarının artırılması, I_{Na} akımlarının bloke edilmesi veya kombine sodyum ve kalsiyum kanal blokerleri (terfenadin gibi) kullanılması gibi yollarla hastalığın deneysel modelleri oluşturulmaya başlanmıştır (11,40). Daha da önemlisi bu mekanizmalar bizlere özel bazı durumlarda hastalık fenotipinin ve buna bağlı aritmik komplikasyonların neden daha belirgin hale geldiğini, hastalığın sağ ventrikülü gören derivasyonlarda daha belirgin olmasını, cinsiyet seçiciliğini de açıklamaktadır. Vagal tonusun arttığı durumlar, fenotipin ortaya çıktığı ve ventriküler ölümcül aritmilerin geliştiği koşullara iyi bir örnektir. Asetilkolin hücre içine yönelimli kalsiyum akımlarını azaltırken beta mimetiklerin bu akımları artırdığı gösterilmiştir (41). Ayrıca pozitron emisyon tomografisi kullanılarak yapılmış bir çalışmada BS hastalarında sinaptik aralıkta norepinefrin düzeyinin azalması ile seyreden bir tür sempatik işlev bozukluğu saptanmış ve bu durumun da hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) düzeylerini (betaerjik aktiviteyi) azaltarak ventriküler aritmogenezini desteklediği bildirilmiştir (42).

I_{to} kanallarının, erkeklerin sağ ventrikül epikardiumlarında kadınlardan daha yoğun şekilde bulunması erkeklerde hastalığın daha sık görülmesi ve daha ciddi seyretmesinin nedenlerinden biridir (43). *Ayrıca sağ ventrikül epikardında da*

cinsiyetten bağımsız olarak kalbin diğer bölgelerine göre I_{to} kanalları çok daha yoğun bulunmaktadır (44). Bu fizyopatolojik özellikler nedeni ile BS hastalarında AP'de iyon dengesizliğini artıran manevra ve ajanlardan kaçınılması önerilmekte ise de, sodyum kanal blokeri grubu anti aritmikler maskelenmiş şekilde bulunan EKG değişikliklerini belirgin hale getirmede tanısal bir araç olarak kullanılmaktadırlar (45). Mekanizmaların anlaşılması ile uygun ilaçların da geliştirilebilmesi ve kullanılması mümkün olacaktır. Mesela I_{to} blokerleri (kinidin gibi) veya L tipi kalsiyum kanalı aktivatörleri (isoproterenol gibi) ilaç tedavisinde denenmeye ve başarılı bulunmaya başlanmıştır (46-47).

2.1.5. Brugada Sendromu'nda klinik ve risk sınıflaması

BS hastaları sıklıkla asemptomatik kalırlar. Ancak %17 ila %42'sinin yaşamları boyunca herhangi bir zamanda ventriküler aritmilere ikincil senkop veya AKÖ vakası yaşadıklarını bildiren veriler de mevcuttur (48-51). Bu rakamlar yüksek olasılıkla gerçek rakamın çok üzerindedir zira hastaların çoğu semptomsuz yaşam sürmekte ve hastalıkla ilgili EKG değişikliklerinin maskelenmiş olarak da seyredebilen doğası nedeniyle tanısız kalabilmektedirler. Hastaların semptomları ve özellikle AKÖ vakaları çoğunlukla dördüncü dekatları sırasında ortaya çıkmaktadır ve bu güne kadar bu durumu fizyopatolojik olarak açıklayabilmek mümkün olamamıştır (52). AKÖ gelişen hastaların %23'ünün daha önce senkop hikâyesi olduğu saptanmıştır (49).

Hastaların %20'lere varan önemli bir kısmının da klinik izlemde, başta atriyal fibrilasyon (AF) olmak üzere supra ventriküler aritmiler geliştirdikleri, bazı hastaların da çarpıntı, nörojenik senkop ve fenalık hissi tanımladıkları bildirilmiştir (52-54).

Diğer sodyum kanalopatilerinde olduğu gibi BS'de de aritmiler ve semptomlar tipik olarak vagal tonusun baskın olduğu dinlenme veya uyku gibi dönemlerde saptanır (56). Yeni serilerde de doğrulandığı gibi, Matsuo ve ark. (57) yaptığı bir

çalışmada otomatik implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (İKD) ile belgelenmiş 30 VF atağında 26'sının gece geliştiği saptanmıştır (58).

BS fenotipi erkeklerde kadınlardan 8 ila 10 kat daha fazla saptanmaktadır (15). Vaka serilerinin çoğunda BS tanısı alan hastaların %71 ila %77 kadarı erkeklerden oluşmaktadır (15,48-51). Uzun süreli bir BS klinik izlem çalışmasında, tanı sırasında erkek BS hastalarının kadınlara göre anlamlı şekilde daha sık ve fazla semptom belirttikleri, daha fazla sayıda tip 1 EKG değişikliğine sahip oldukları ve elektrofizyolojik çalışmada (EFÇ) daha fazla VF indüklendiği saptanmıştır. Çalışmaya alınan 272 erkekten, 58 aylık (ortalama 48 ay) izlem sırasında %11,6'sı AKÖ veya VF geliştirirken kadın hastalarda bu oran %2,8'de kalmıştır (log-rank testi $P=0,007$) (16).

BS fenotipinin neden erkeklerde daha sık ve yüksek riskli seyrettiğine dair güncel iki farklı hipotez mevcuttur. İlki, epikardiyal I_{to} kanallarının ve bu akımın erkek sağ ventrikül epikardında daha fazla bulunması ile AP faz 1'de iyonik dengesizliği ve ventriküler aritmi olasılığını artıran yapısal farklardır (43). Diğer hipotez ise hormonal faktörlerin bu farklılıkta rol oynadığıdır. Eşlik eden prostat kanseri olan BS hastalarında kastrasyon sonrası EKG'de Tip 1 değişikliğin kaybolduğunu bildiren yayınlar mevcut olduğu gibi (59), kontrollere göre BS olan erkeklerde testosteron düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (60). Ayrıca kardiyak iyon kanallarının cinsiyet hormonları ile modifiye edilebildiğine dair deneysel çalışmalar da mevcuttur (61,62). Hormon hipotezi ile uyumlu olarak, veri az olsa da, BS olan pediatrik toplumda izlenen klinik izlemde erkek ve kız çocuk olgular arasında 16 yaşından (ortalama puberte döneminden) önce herhangi bir fark ortaya çıkmamaktadır (63).

BS'de görülen genç yaşta AKÖ'den yaşam boyu asemptomatik gidiş göstermeye kadar uzanan geniş fenotipik spektrum nedeni ile risk sınıflaması ve bu işte kullanılacak parametrelerin tayini, son yılların en tartışmalı aritmi meselelerinden biri haline gelmiştir (15,48-51). Özellikle asemptomatik ve EKG'de BTED gösteren toplumun risk sınıflaması netleştirilememiştir (15). Brugada ve ark. (64) yaptığı ve uluslar arası kayıtların kullanıldığı son çalışmada BS hastalarından yaşam boyu VF veya AKÖ gelişenler %25 olarak bildirilmiştir. Kuşkusuz bu rakam gerçek oranın çok üzerindedir zira kayıtlar hastalığın ilk tanımlandığı yıllardaki daha çok Tip 1

BTED olan ve yüksek riskli hastalar ile yine yüksek riskli uluslar arası serileri fazla sayıda içermektedir (52). Brugada ve arkadaşlarının daha önce yaptıkları bir çalışmada ise döndürülmüş AKÖ hikâyesi olan BS hastalarından ortalama 54 aylık takip sırasında %62'sinin yeni bir ventriküler aritmi geliştirdiği saptanmıştır (48). Önceden kalp durması olayı olmayan hastalarda ise önceki senkop, spontan tip 1 BTED ve EFÇ'de ventriküler aritmilerin indüklenmesi de Brugada ve ark. (50) tarafından AKÖ risk faktörü olarak saptanmıştır. İzlemde olayların gelişmesi açısından tek değişkenli analizlerde önceki senkop hikayesi (tehlike oranı [HR] = 2.79 [95% Güven Aralığı (GA), 1.5-5.1]; $P=0.002$), spontan tip 1 BTED (HR=7.69 [%95 GA, 1.9-33.3]; $P=0.0001$), erkek cinsiyet (HR=5.26 [%95 GA, 1.6-16.6]; $P=0.001$) ve EFÇ'de ventriküler aritmi indüklenmesi (HR=8.33 [%95 GA, 2.8-25]; $P=0.0001$) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (50). Çok değişkenli analizlerde de önceki senkop ve EFÇ'de ventriküler aritmi indüklenmesinin prognozun bağımsız öngörücüleri olduğu yeniden doğrulanmıştır. Daha sonra uygulanan alt grup analizlerinde de EFÇ özellikle ailesinde AKÖ hikâyesi olmayan asemptomatik hastalarda risk sınıflandırmasında önemli ve anlamlı olarak saptanmıştır. Bu hastaların %6'sı izlem sırasında VF geliştirmiştir ve EFÇ'de ventriküler aritmi indüklenmesi bu hasta alt grubunda yegâne prognoz ile ilişkili faktör olarak yer almaktadır (64). Brugada ve arkadaşlarının dışındaki çalışma grupları da önceki semptomlar ve tip 1 BTED'lerin BS'de risk faktörü olduğuna dair yayınlar yapmışlarsa da izlemdeki ölümcül aritmi insidanslarını Priori ve ark. (49) %6,5 (ortalama 34 aylık takipte), Eckardt ve ark. (51) %4,2 (ortalama 40 aylık takip) gibi çok daha düşük düzeyde belirtmişlerdir. Brugada ve arkadaşlarının serilerinin daha ciddi hastalardan oluşuyor olması bunun sebebi olabilir.

Diğer gruplar da EFÇ ile aritmi uyarılabilirliğinin senkop veya ölümcül aritmileri olan gruplarda daha fazla saptandığı yönünde veriler yayınlamış olsalar da, yapılan analizlerde EFÇ'nin prognozda ölümcül hadiseler için iyi bir değişken olmadığı sonucuna varmışlardır (49,51). EFÇ konusunda gruplar ve yayınlar arasındaki farkın nedenleri şu şekilde sıralanabilir (64) : a) EFÇ'de ventriküler uyarım protokolünün çalışmalarda standart olmaması (yine de çoğu çalışmada pozitiflik kriteri VF, PVT veya 30 saniyenin üzerinde monomorfik VT şeklinde ortak tanımlanmış) b) bazı serilere tip 2 ve 3 BTED olan hastaların dahil edilip kesin tanı

ölçütlerinin sağlanmaması c) takip süresinin kısalığına bağlı olarak olay gelişmemiş olabileceği ve pozitif öngürücü değerin düşmesi.

Risk faktörlerinin cinsiyetler arasında da farklılığı söz konusudur. Brugada grubunun yaptığı geniş kapsamlı ve uzun süreli bir analizde tüm toplum için geçerli olan risk faktörleri özel olarak erkek BS hastalar için de geçerli bulunurken (EFÇ'de ventriküler aritmi indüklenmesi, semptomlar ve spontan tip 1 BTED), kadın hastalardaki hayli düşük olay sıklığını öngörmeye bu değişkenlerden hiçbirisinin istatistiksel gücü yeterli olamamıştır (16). Kadın toplumunda ileti bozuklukları, özelde ise PR mesafesi, ölümcül olayları öngörmeye yegâne bağımsız değişken olarak saptanmıştır (16).

Belgelenmiş spontan AF bulunması (16,65,66) her iki cinsiyette de son yıllarda yapılan çalışmalarda da doğrulanmış ve istatistiksel olarak da anlamlı şekilde, kötü klinik gidişle ilintili bulunmuştur. Ayrıca EKG'lerden yeni prognostik faktörler elde edebilme amacıyla V2'de uzun QTc (Düzeltilmiş QT) olması (sağ prekordiyallerde provokasyon testi ile veya bazal koşulda), aVR işareti (aVR'de $R \geq 3$ mm veya $R/q \geq 0,75$ olması), T dalga alternansı olması, lateral veya inferior derivasyonlarda erken repolarizasyon değişikliği ve EKG'de QRS kompleksinin genişliğinde artış gibi değişkenlerin de prognostik öngürücü faktörler olarak değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur (67-72).

Günümüze kadar bildirilen büyük çalışmaların hiçbirisinde ailede AKÖ hikâyesi olması veya SCN5A mutasyonu taşımanın bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Ancak başka genetik değişikliklerin prognostik önemi olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Meregalli ve ark. (73), erken sonlanma kodonuna (premature stop codon) yol açan mutasyon tiplerine sahip hastaların bu mutasyonları içermeyenlere göre daha fazla senkop geliştirdiklerini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada AKÖ veya VF hızları açısından bir fark ortaya konulamamıştır. Başka bir çalışmada ise erken sonlanma kodonuna yol açan mutasyonların VF ve AKÖ açısından risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (74). Bazı polimorfizmlerin ve SCN5A mutasyonlarının da daha iyi bir prognozu öngördüğüne dair yayınlar da mevcuttur (75).

2.1.6. Tedavi

İKD, BS hastalarında etkinliği geniş klinik çalışmalarla gösterilmiş ve güncel kılavuzlarda önerilen tek tedavi yöntemidir. Endikasyonları ve öneri düzeyleri 2005 Uzlaşma Konferansı ölçütlerine göre saptanmıştır ve üzerinde birçok tartışma devam etse de halen günceldir (15). Ölümcül ventriküler aritmi, döndürülmüş AKÖ (Sınıf I öneri düzeyi), ventriküler aritmeye ikincil senkop gibi semptomları olan BS hastalarında ve spontan Tip 1 BTED olan asemptomik hastalardan EFÇ'de VT/VF uyarılan hastalar (Sınıf IIA öneri düzeyi) ile ilaç provakasyon testinde tip 1 BTED olup EFÇ'de VT/VF uyarılan hastalara (Sınıf IIB öneri düzeyi) İKD uygulanması önerilmektedir.

İKD uygulanmış BS hastalarında yapılan iki büyük retrospektif çalışmada uygun şokların yıl başına %3,7 olduğu saptanmıştır (76,77). Elbette bu rakamları değerlendirirken yaşam beklentisi 30 yılın üzerinde düşünülebilecek bir toplumdan söz ettiğimizi akılda tutmak da önemlidir. Ancak elbette böyle genç ve aktif bir topluma İKD uygulamanın pratik ve klinik problemlerinden biri de uygunsuz şokların %20 (76) ila %36 (77) gibi bir hayli yüksek saptanmasıdır. Her iki çalışmada da bu durumun başta gelen nedenleri olarak sinus taşikardisi, supra ventriküler taşikardiler, T dalgası oversensing kusuru ve lead fraktürü gelmektedir (76,77). Ayrıca böyle genç bir popülasyonda İKD cihazı ile ilgili mekanik ve girişimsel komplikasyonları ve bu sorunların da yıllar geçtikçe artan risklerini AKÖ riski ile iyi şekilde karşılaştırmak ve bu şekilde güncel verileri hastaya özel düşünerek karar verip hastaya her iki yönden de riskleri ayrıntılı olarak anlatmak gerekmektedir (78).

İKD ile ilgili tartışmalar sürerken, BS ölümcül komplikasyonlarının önlenmesinde daha ucuz ve daha az risk içeren ilaç tedavileri ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Fiziopatolojik olarak tedavide amaç AP faz 1 sonundaki iyonik dengesizliği ortadan kaldırmak ve faz 2 reentry mekanizmasını sonlandırabilmektir. I_{to} blokerleri ve L tipi Ca kanalı aktivatörleri bu amaçla geliştirilmeye ve kullanılmaya çalışılmaktadır. AP kubbesinin bütünlüğünü

koruyacak ve transmural repolarizasyon dispersiyonunu önleyecek en iyi teorik ajan pür I_{to} blokeridir ancak şu anda böyle bir ajan mevcut değildir. Bu amaçla, I_{to} bloker özellikleri olan Kinidin kullanılmaktadır. Kinidin'in kullanıldığı hastalarda aksiyon potansiyeli kubbesini düzelttiği ve BTED'leri normalleştirdiği saptanmıştır (79). Önerilen günlük Kinidin dozu bölünmüş dozlarla 1200-1500 mg/gün'dür (80). Kinidin'in birinci basamak ilaç olarak kullanılmasına yönelik mevcut veriler umut vaat edici olsa da henüz yetersizdir (81-83). Kinidin özellikle ventriküler aritmi fırtınaları (84), fazla miktarda şok yiyen İKD uygulanmış hastalar (83) ve çocuklarda İKD alternatifi (63) gibi endikasyonlar için saklanmalıdır.

Bir beta mimetik olan isoproterenol'ün de içeri yönelimli L tipi kalsiyum akımını artırarak aritmi fırtınalarını etkin şekilde kontrol altına aldığına dair yayınlar mevcuttur (85). Silastazol I_{to} akımlarını azaltma ve L tipi kalsiyum akımlarını artırma özelliğine sahip bir fosfodiesteraz tip III inhibitörüdür. Kalp hızını da artırarak ST segment değişikliklerini normale döndürdüğüne dair veriler mevcuttur ancak klinik sonuçlar birbirleri ile uyumlu değildir (52,86). Tedisamil, I_{to} bloker özellikleri olan ve kinidine göre içeri doğru sodyum kanal blokeri özelliği daha az belirgin olması ile daha etkin olması düşünülen deneysel bir anti aritmik ajandır (87). Ayrıca Dimethyl Lithospermate B (geleneksel Çin tıbbında kullanılan Danshen bitki ekstresinden elde edilmekte), AVE0118 gibi deneysel ajanların doku preparatlarında faz iki reentry mekanizmasını sonlandırdığı ve transmural repolarizasyon dispersiyonunu geriletmediği gözlenmiştir ancak henüz klinik çalışmaların verileri mevcut değildir (20).

2.2. Brugada Tipi EKG Değişiklikleri, Tespiti ve Kolaylaştırıcı Etkenler

BS için tanısal olan BTED Tip 1 BTED'dir (15). Ancak farklı klinik durumlar, ilaçlar ve hastalıklar da BTED'lere neden olabilir. BS tanısı koyulurken bu koşullar mutlaka dışlanmalıdır (15).

2.2.1. Kolaylaştıran etkenler

BS hastalarında EKG değişikliklerinin zaman içinde değişebildiği ve dinamik bir süreç gösterdiği unutulmamalıdır. Tek bir BS hastasında gün içinde bile Tip 1,2 ve3 BTED'ler gözlenebilir hatta zaman zaman EKG tamamen normalleşebilir (88). Bu nedenle tüm hastalardan ve BS düşünülen kişilerden farklı zaman ve günlerde seri EKG örnekleri alınması önerilmektedir (88,89). AP faz 1 evresindeki iyonik dengesizliği artıran tüm durumlar normal kişilerde ve BS hastalarında BTED'lere neden olur (15,20,45,52).

BTED nedeni olabilecek klinik ve fizyolojik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Brugada Tipi EKG değişikliklerine yol açabilen klinik durumlar ve ajanlar

Atipik sağ dal bloğu	Duchenne müsküler distrofisi
Sol ventrikül hipertrofisi	Tiamin eksikliği
Erken repolarizasyon	Hiperkalemi
Akut perikardit	Hiperkalsemi
Akut miyord iskemisi	Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD)
Pulmoner emboli	Pektus ekskavatus
Prinzmetal anjina	Hipotermi
Disekan aort anevrizması	Sağ ventrikül çıkış yolu'nda (RVOT) mekanik bası
Merkezi veya otonom sinir sistemi sorunları	Antiaritmikler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, psikotrop ilaçlar, anti histaminikler, alkol, kokain, propofol

Sodyum kanal blokerleri kullanılarak sodyum kanalı işlev bozukluğunun artırılması ve maskelenmiş EKG değişikliklerinin ortaya çıkarılması tanısal olarak da kullanılmaktadır (15,45). Ajmalin, flekainid, prokainamid, pilsikainid, disopiramid

ve propafenon bu amaçla kullanılan ilaçlardır (15). Bu uygulama yapılırken, hasta mutlaka monitorize edilmeli ve devamlı EKG kayıtları alınmalıdır. Ortamda defibrilatör, kardiyopulmoner resusitasyon donanımı ve mümkünse/elde edilebiliyor ise olası dirençli ventriküler taşikardiler için IV isoproterenol bulundurulması güvenlik açısından önemlidir (15,85). Test; 1) Tip 1 BTED gelişirse 2) prematür ventriküler atımlar veya diğer aritmiler ortaya çıkarsa 3) QRS genişliği bazal düzeyin \geq %130'u düzeyine ulaşırsa sonlandırılmalıdır. Bu ajanlar arasında ajmalin BS tanısı açısından en yüksek hassasiyet (%80), özgüllük (%94,4), pozitif öngürücü değer (%93,3) ve negatif öngürücü değer (%82,9) düzeyine sahiptir (90). Yapılan diğer klinik tanı çalışmalarında da ajmalin özellikle en yakın özgüllüğe sahip ilaç olan flekainide göre de üstün bulunmuştur (91,92). Yapılan doku çalışmalarında flekainidin I_{to} akımlarını ajmalinden daha fazla bloke ettiği ve bu durumun da tanısal gücünü düşürdüğü saptanmıştır (92).

2.2.2. Yüksek ateş

BTED ortaya çıkaran ve VF/VT'nin indüklenmesine neden olan durumlardan biri de vücut sıcaklığının arttığı klinik koşullardır (15,93). Ateşle indüklenmiş BTED'leri ve ventriküler aritmileri ortaya koyan, ülkemizden ve yurt dışından bildirilmiş birçok olgu sunumu mevcuttur (93-103). Bunun nedeni olarak bazı SCN5A mutasyonlarında, kardiyak sodyum kanallarının prematür inaktivasyonunun yüksek sıcaklıklarda çok daha belirgin hale geldiği ve BTED'lerin maskelenmesini ortadan kaldırdığı gösterilmiş, bu durumun da geçici ventriküler ölümcül aritmiler için uygun ortamı hazırladığı belirtilmiştir (104). Keller ve ark. (105) yayınladığı bir çalışmada, sıcaklık bağımlı işlev bozukluğuna neden olabilen SCN5A mutasyonlarına bir örnek olarak, SCN5A'da olan bir missense mutasyonun (F1344S) BS'li bir hastada ateşe ikincil VT/VF'yi indüklediği gösterilmiştir.

F1344S mutasyonu, yüksek derecelerde sodyum kanalındaki aktivasyonun voltaj bağımlılığında bir kaymaya neden olmaktadır ve bu durum yüksek sıcaklıkta

artmakta, ventriküler repolarizasyon dispersiyonuna yol açarak aritmiler tetiklenmektedir. Anektodal olarak bildirilen sıcak banyoya ikincil bazı ventriküler aritmi vakaları da mevcuttur (106). Ayrıca dünyada BS'nin ve BS fenotipinin en sık görüldüğü yerlerden biri olan kuzeydoğu Tayland da sıcak iklim kuşağında bulunmaktadır (106). Juntilla ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada hastanede yatmakta iken ateş kliniğine ikincil BTED geliştirmiş olan 16 hastanın 7'sinde ani kardiyak ölüm veya VT/VF, 3'ünde senkop gözlenmiş, 6 hastada ise herhangi bir semptom gelişmemiştir. Bu gözlemsel çalışmada ateş ile gelişen olaylarla SCN5A mutasyonu arasında da bir bağıntı ortaya koyulamamıştır (107). Bu çalışma dışında literatürde ateşli hastaların BTED hangi oranda ortaya koydukları veya bu durumun izlemdeki klinik önemi ile ilgili prospektif kontrollü herhangi bir çalışma ve veri mevcut değildir.

2.2.3. Sağ göğüs derivasyonlarının yüksek interkostal aralıklara yerleştirilmesi

Dinamik EKG değişiklikleri nedeni ile maskelenebilen Brugada EKG fenotipinin, sağ göğüs derivasyonlarının (V1-V3) standart EKG yerleşim yeri olan parasternal 4. interkostal (İK) düzeyden yukarıya; 3. ve 2. İK düzeylere doğru kaydırılması ile (farmakolojik provokasyon ile birlikte olsun ya da olmasın) daha yüksek bir hassasiyetle saptanabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (108,109). Kore'de yapılmış bir çalışmada sağlıklı ve normal EKG'ye sahip 223 erkek Koreli hastanın 3. İK'den %1,3, 2. İK'den %0,4 kadarının yüksek İK düzeylerden kayıt alınması ile Tip 1 olmasa da Tip 2 BTED sergilediği gösterilmiştir (110). Çin'den yayınlanan bir çalışmada ise 1001 adet sağlıklı erişkin hastanın %0,5'inin rutin EKG'lerinde Tip 2 BTED gözlenirken, 2. İK düzeyden alınan kayıtlarda ise bu rakam %4,7'ye (40 kişide tip 2, 7 kişide Tip 3 BTED) çıkmıştır (111). Japonya'dan yayınlanan başka bir çalışmada ise BTED saptanan kişilerde yüksek sağ göğüs derivasyonlarından alınan kayıtların Tip 1 BTED yakalama ihtimalini, BTED izlenen derivasyonların sayısını ve ST segment elevasyonlarının/J noktasının amplitüdlerini artırdığı ortaya

konulmuştur (112). Bu teknik kullanılarak uygulanmış, Kore ve kısmen Çin çalışmaları dışında toplum tabanlı prospektif kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Yayınlanan güncel veriler, standart EKG'leri normal olsa da, yüksek interkostal aralıklardan alınan EKG kayıtları ile saptanan tip 1 BTED'in, EKG'sinde spontan tip 1 BTED bulunan hastalarla benzer prognoza sahip bir hasta alt grubunu tanımlama açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır (113). Mevcut veriler, özellikle başka bir yöntemle tanı alamayabilecek şüpheli ve riskli hasta gruplarında yüksek interkostal aralıklardan çekilen EKG'lerin BTED yakalama konusunda hassasiyeti önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Gelecek vaat eden bir yöntem olarak klinikte rutin olarak uygulanması için daha geniş kapsamlı çalışmalar ve uzun süreli izlemlere ihtiyaç duyulduğu da vurgulanmaktadır. Hatta ajmalin testi gibi provokasyon testlerinin yaşamı tehdit edebilecek potansiyel ventriküler aritmi riskleri nedeni ile bu tür testlerin üst interkostal aralıklardan EKG elde edilmesine rağmen BTED elde edilemediği durumlar için saklanması da bazı yayınlarda önerilmektedir (113,114).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Kesitsel veri toplama yöntemini uyguladığımız çalışmamıza 01.01.2009 ile 01.05.2010 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne (MÜTFH) başvuran veya hastanede yatmakta olan 18-55 yaş arasındaki ateş kliniği olan erkek hastalar ile MÜTFH'de çalışan ve bilinen sağlık sorunu olmayan 18-55 yaş arası erkek personel (memur, hizmetli, tıp öğrencisi ve hekimler) alındı. Çalışmamız 19.12.2008 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve yapılmasında bir sakınca görülmedi (Ek-1). Çalışmaya alınması için uygun bulunan tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formları alındı.

3.1.1. Çalışmaya alınma ölçütleri

Çalışmaya 18-55 yaş arası sağlıklı erkek gönüllü bireyler ve hastanemize başvuran veya hastanemizde yatmakta olan 18-55 yaş arasındaki ateş kliniği (timpanik, oral veya aksiller 1 defa 38.3 santigrat derece veya 38-38.2 santigrat derece arası 2 saat devam eden ateş) olan erkek hastalar alındı. Bu yaş grubu ve cinsiyet BTED ve BS komplikasyonlarının en sık gözlemlendiği toplum olduğu ve nadir görülen bir klinik olgu değerlendirildiği için tespit edilmişti (15).

3.1.2. Çalışma dışı bırakılma ölçütleri

Çalışmaya, bilinen herhangi bir kalp hastalığı hikâyesi, EKG’de AF’si, kalp ileti bozuklukları, senkop/presenkobu ve ailesinde ani ölüm hikâyesi olan hastalar ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar alınmadı. Ayrıca, sol dal bloğu, perikardit/miyokardit/perikardiyal effüzyon gibi ST segment/repolarizasyon değişikliği üzerine etkisi olan hastalıklara sahip veya yapısal kalp hastalığı/koroner arter hastalığı olduğu bilinen/olmasından şüphelenilen, anti aritmik ilaç kullanan veya kullandığı ilaçlar arasında BTED’e sebep olduğu daha önce gösterilmiş ilaç/ilaçlar bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

3.2. Çalışma Protokolü

504 sağlıklı gönüllü erkek birey ve 103 ateş kliniği olan erkek hasta çalışmaya alındı. Ateşi olan ve olmayan tüm katılımcıların sırt üstü pozisyonda standart yöntem ile 12 derivasyonlu EKG’si (25 mm/sn ve 10mm/mV kalibrasyonunda) çekildi. Daha sonra V1, V2 ve V3 derivasyonları önce 3. sonra da 2. parasternal interkostal aralığa koyularak ve diğer derivasyonların ise hastanın üzerinde eski yerlerinde kalmaları sağlanarak iki adet daha 12 derivasyonlu EKG çekildi. Ateşli hastaların ateşleri soğuk uygulama veya parasetamol preparatları ile düşürüldü ve en az 25 dakika sonra ateşsiz dönemlerinde de aynı yöntemle 3 kez (yukarıda açıklanan yöntemle) EKG kayıtları alındı ve kendi içlerinde kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya giren tüm hastaların yaşları, ayrıntılı hikâyeleri, öz ve soy geçmişleri alınmış, fizik muayeneleri yapıldı, kardiyak risk profilleri ve ateşli hastaların tanıları belirlenerek kaydedildi.

3.2.1. Elektrokardiyografik teknik

Çalışmamızda EKG'ler Kardiyoloji Ana Bilim Dalımız tarafından kullanılmakta olan "Nihon Kohden, Cardiofax Q ECG-9132, Japonya" ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kullanılmakta olup aynı yazılımı içeren "Nihon Kohden ECG-9020K, Japonya" marka 12 kanallı EKG cihazları kullanılarak elde edildi. EKG çekimleri bizzat çalışma yürütücüsü tarafından gerçekleştirilmiş olup yetersiz kalitedeki çekimler tekrarlandı ve tüm çekimler supin pozisyonda 25 mm/sn hız ve 10mm/mV kalibrasyonunda gerçekleştirildi. Kayıt sırasında çekim kalitesini etkileyebilecek konuşma, öksürme, aşırı tremor gibi durumların önlenmesine çalışıldı. EKG kayıtlarının üzerine hasta kimliği ve kınığı ile ilgili veriler kaydedilmeyip sadece o hastaya özel EKG çalışma numarası yazıldı. Standart EKG tekniğinde önerildiği gibi ilk çekimde V1 ve V2 derivasyonları 4. İK aralıkta sırasıyla sternumun hemen sağ ve soluna yerleştirildi. V3 derivasyonu ise 5. İK mesafenin mid klaviküler hattı kestiği noktaya yerleştirilen V4 derivasyonu ile V2 derivasyonu arasındaki doğrunun tam ortasına konuldu (115). Diğer tüm göğüs ve ekstremitte derivasyonları standart pozisyonlara yerleştirilip uygun şekilde çekim yapıldı. Hemen ardından, katılımcı hiç yerinden kaldırılmadan V1, V2 ve V3 derivasyonları kostalar sayılarak 1 kosta yukarıdaki İK düzeye geride kalan derivasyonlar yerinden oynatılmadan taşındı ve bu şekilde 3. İK düzeyden çekim yapıldı. Son olarak da V1, V2 ve V3 aynı şekilde bir İK aralık yukarıya daha taşınarak 2. İK düzeyden de çekim yapıldı. Ateşli hastalarda bu işlem vücut sıcaklığı ateş tanımının dışındaki değerlere ulaştığında aynı teknikle tekrarlandı ve kontrol olarak aynı bireyler kullanılmış oldu.

3.2.2. Elektrokardiyogramların değerlendirilmesi

Elde edilen EKG'ler katılımcının demografik ve klinik özelliklerine kör 2 farklı

Kardiyolog tarafından 2005 Brugada Uzlaşı Konferansı (15) tanı ölçütlerine uygun şekilde BTED açısından incelendi ve bulgular ilgili hasta kaydına not edildi. Çalışmada gerekirse bütüteç kullanıldı ve ST segmenti/J noktası iyi şekilde ayırt edilmeye çalışıldı. EKG yorumlayıcıları EKG'leri birbirlerinden bağımsız şekilde yorumladılar. Her iki gözlemcinin de fikir birliğine vardığı EKG BTED ve alt tipleri geçerli kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 for Windows, USA” yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı ve McNemar Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. BTED'leri yorumlayan iki gözlemcinin arasındaki fark 50 çalışma EKG'sinin BTED açısından yorumlanması sırasında “Cohen'in Kappa İstatistiği” kullanılarak hesaplandı. Gözlemciler arası farkın Kappa değeri: 0,896 [%95 Güven Aralığında (0,694–1)] bulunarak gözlemciler arasında “en üst düzey uyum” (Kappa: 0,8–1 = almost perfect) olduğu saptandı. Ayrıca gözlemcilerin fikir birliği (Agreement): %98 (Standart Hata: 0,103) gibi yüksek bir düzeyde belirlendi.

4. BULGULAR

01.01.2009 ile 01.05.2010 tarihleri arasında çalışma ölçütlerine uyan 504 sağlıklı erkek gönüllü ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran veya hastanede yatmakta olan 103 ateş kliniğine sahip erkek çalışmaya alındı.

504 gönüllü erkek hastanın ortalama yaşı $37,3 \pm 10,7$ (18-55 yaş) olarak saptanırken, ateş kliniği olan erkek toplumunun ortalama yaşı $37,7 \pm 10,8$ (18-55 yaş) olarak saptandı.

Test sonuçlarının daha iyi yorumlanabilmesi ve analizlerde kolaylık amacıyla gönüllü erkekler grubu ve ateş kliniği olan grup dekatlara ayrılarak analiz edildi.

Tablo 3 ve 4'te her iki çalışma toplumunun yaş dekatlarına göre frekansları verilmektedir. Her iki grup arasında yaş dağılımları bakımından istatistiksel fark bulunmadı ($p = 0,7$).

Tablo 3. Gönüllü sağlıklı erkek katılımcıların yaş dağılımları

Yaş (Yıl)	Birey sayısı	Yüzde (%)
18-25	85	16,9
26-35	156	31
36-45	114	22,6
46-55	149	29,6
Toplam	504	100

Tablo 4. Ateşi olan katılımcıların yaş dağılımları

Yaş (Yıl)	Birey sayısı	Yüzde (%)
18-25	10	9,7
26-35	44	42,7
36-45	17	16,5
46-55	32	31,1
Toplam	103	100

4.1. Gönüllü Sağlıklı Erkek Bireyler

Gönüllü erkek bireylerden çekilen EKG'lerde 4. İK'de BTED sıklığı %3 olarak saptandı. 4. İK'den Tip 2 BTED sıklığı %1 (5 birey), Tip 3 BTED sıklığı ise %2 (10 birey) olarak elde edildi.

Aynı toplumda EKG'ler 3. İK düzeyden çekildiğinde BTED sıklıklarının %5'e çıktığı saptandı. 3. İK'den çekilen EKG'lerde araştırma toplumumuzda 3 kişide Tip 1 BTED gözlemlendi (prevalans: %0,6). Tip 2 BTED sıklığı %1 (5 birey), Tip 3 BTED sıklığı ise önemli ölçüde artarak %3,4 (17 birey) olarak saptandı.

EKG derivasyonlarını daha da yukarıya, 2. İK düzeye çıkardığımızda alt İK aralıklarda saptanmayan yeni BTED gözlemlendi. 2. İK'de prevalans % 7,5'e ulaşırken 1 bireyde de yeni bir Tip 1 BTED elde edildi. Bu şekilde 2. İK Tip 1 BTED sıklığı % 0,8 (4 birey) olarak elde edilirken, Tip 2 BTED sıklığı %2 (10 birey), Tip 3 BTED sıklığı ise daha da önemli ölçüde artarak % 4,8 (17 birey) olarak saptandı.

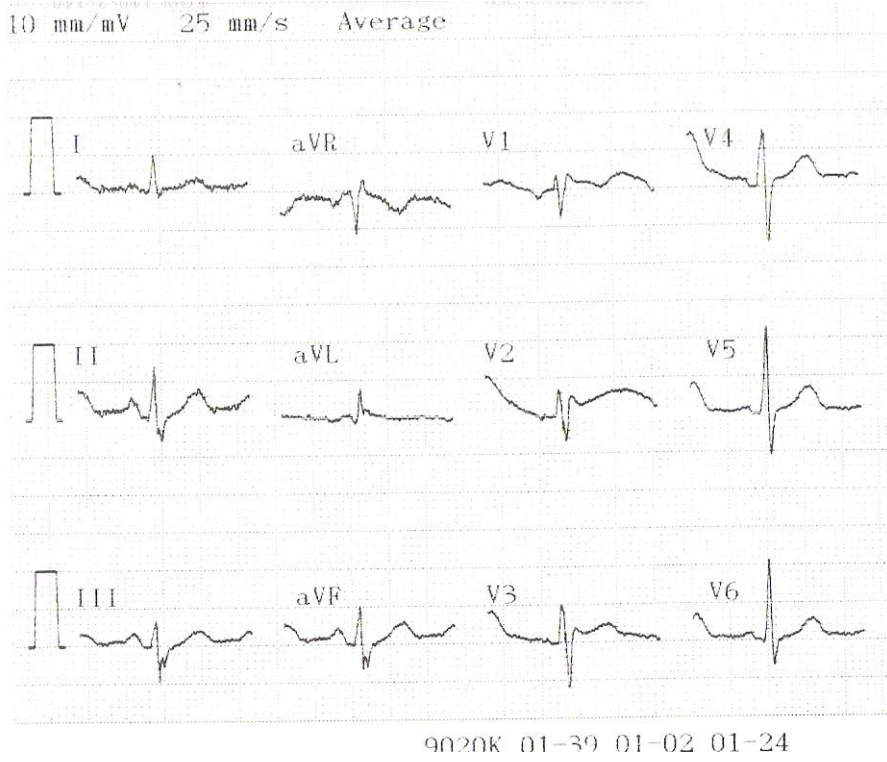
Yukarı İK aralıklardan elde edilen BTED alt tipleri (Tip 1, 2 ve 3) ile yaş dekatları arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılığa ulaşan ilişki saptanmadı (4. İK'den çekilen EKG'ler için $p = 0,29$, 3. İK için $p = 0,27$, 2. İK için $p = 0,53$).

Aşağıda Tablo 5'te Tip 1 BTED elde edilen bireyler ve hangi düzeylerden elde edildikleri sunulmuştur.

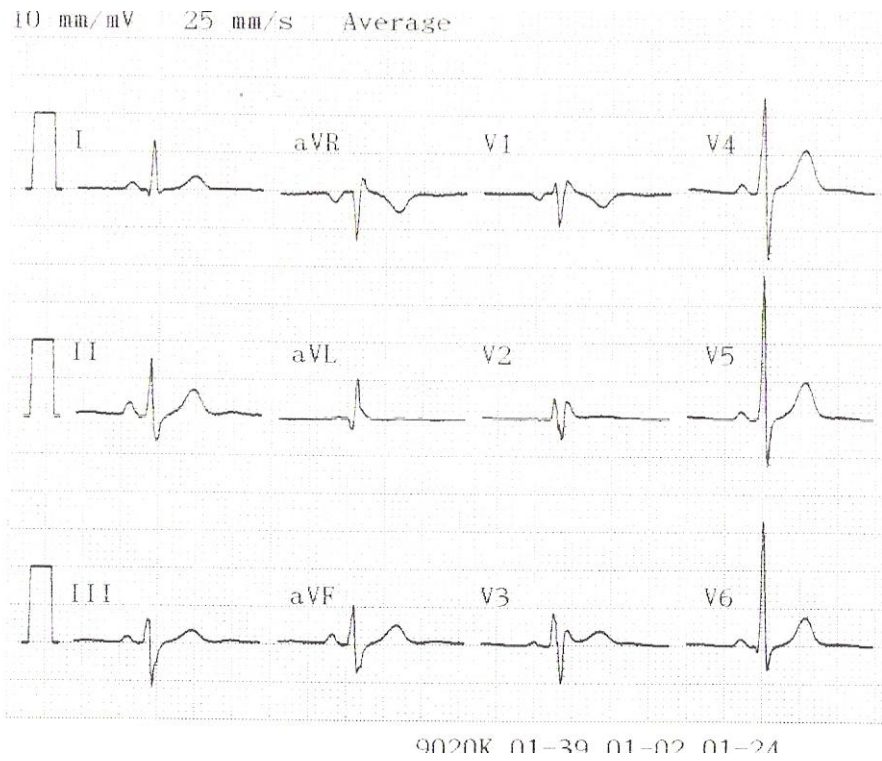
Tablo 5. Tip 1 BTED elde edilen bireyler (n=4)

Yaş (yıl)	EKG çekilme düzeyleri		
	4. İK	3. İK	2.İK
51	Tip 2 BTED	Tip 2 BTED	Tip 1 BTED
47	Tip 2 BTED	Tip 1 BTED	Tip 1 BTED
39	Tip 3 BTED	Tip 1 BTED	Tip 1 BTED
51	Tip 3 BTED	Tip 1 BTED	Tip 1 BTED

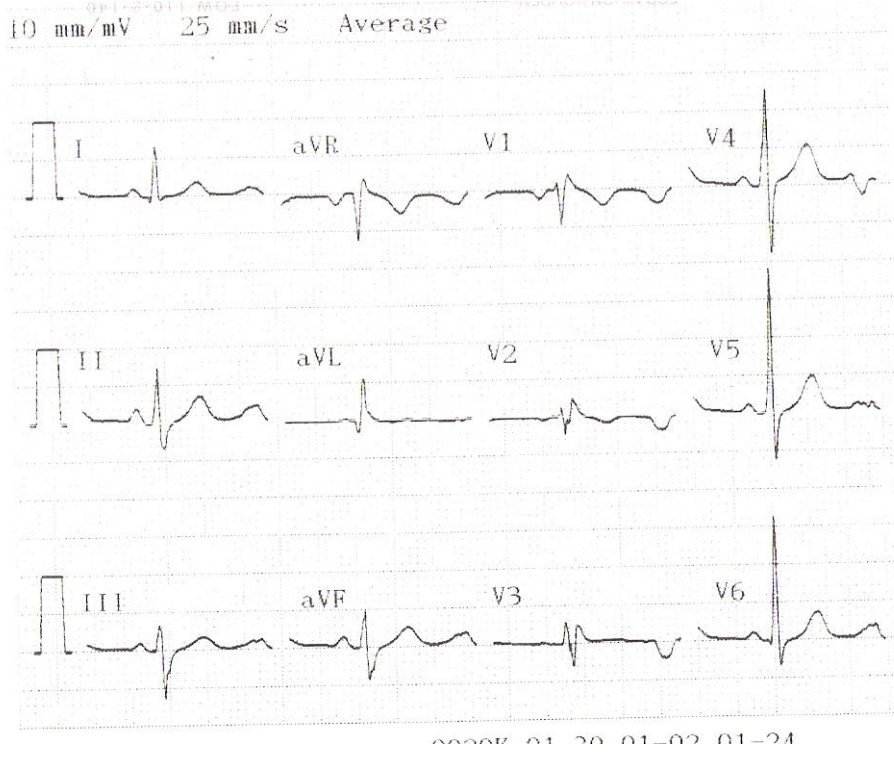
(Tabloda sergilenen son hastanın 4., 3. ve 2. İK düzeylerden elde edilen EKG örnekleri Şekil 7-8-9'da gösterilmektedir.)



Şekil 7. 51 yaşında asemptomatik erkek. 4.İK düzey EKG'si ve Tip 3 BTED



Şekil 8. 51 yaşında asemptomatik erkek. 3.İK düzey EKG'si ve Tip 1 BTED



Şekil 9. 51 yaşında asemptomatik erkek. 2.İK düzey EKG'si ve Tip 1 BTED

Gönüllü sağlıklı erkek bireylerin 4.İK, 3.İK ve 2.İK aralıklardan çekilen EKG'lerinde BTED görülme sıklıkları Tablo 6, 7 ve 8'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sağlıklı erkek bireylerin 4. İK EKG kayıtlarında BTED sıklığı ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş (Yıl)	BTED yok	BTED var	Toplam
18-25	83	2	85
26-35	152	4	156
36-45	111	3	114
46-55	143	6	149
Toplam	489	15	504

Yaş grupları arasında BTED açısından herhangi bir istatistiksel fark bulunamamıştır ($p = 0.84$).

Tablo 7. Sağlıklı erkek bireylerin 3. İK EKG kayıtlarında BTED sıklığı ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş (Yıl)	BTED yok	BTED var	Toplam
18-25	81	4	85
26-35	152	4	156
36-45	107	7	114
46-55	139	10	149
Toplam	479	25	504

Yaş grupları arasında BTED açısından herhangi bir istatistiksel fark bulunamamıştır ($p = 0,35$).

Tablo 8. Sağlıklı erkek bireylerin 2. İK EKG kayıtlarında BTED sıklığı ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş (Yıl)	BTED yok	BTED var	Toplam
18-25	79	6	85
26-35	148	8	156
36-45	103	11	114
46-55	136	13	149
Toplam	466	38	504

Yaş grupları arasında BTED açısından herhangi bir istatistiksel fark bulunamamıştır ($p = 0,5$).

Her üç interkostal düzeyden çekilen EKG'lerin sağlıklı gönüllülerde ortaya çıkardığı BTED alt tipleri Tablo 9'da özetlenmiştir

Tablo 9. 4; 3 ve 2. İK'den çekilen EKG'lerde BTED alt tipleri ve sıklıkları

BTED	4.İK Olgu Sayısı (%)	3.İK Olgu Sayısı (%)	2.İK Olgu Sayısı (%)
Tip 1	0 (0)	3 (0,6)	4 (0,8)
Tip 2	5 (1)	5 (1)	10 (2)
Tip 3	10 (2)	17 (3,4)	24 (4,8)
Toplam	15 (3)	25 (5)	38 (7,5)

(%): Çalışma toplumu içindeki yüzdesi

Yüksek İK düzeylerden daha fazla BTED gözlenmesinin istatistiksel bir anlamı olup olmadığını ortaya koymak için standart 4.İK yöntemini, 3. ve 2. İK yöntemleri ile karşılaştırdık.

Tablo 10. 4. İK ile 3.İK’de BTED gözlenme sıklığı ve farklılığın karşılaştırılması

		4. İK		Toplam
		BTED yok (n)	BTED var (n)	
3. İK	BTED yok (n)	479	0	479
	(%)	(% 95)	(%0)	(%95)
	BTED var (n)	10	15	25
	(%)	(%2)	(%3)	(%5)
Toplam (n)		489	15	504
(%)		(%97)	(%3)	(%100)

n: Birey sayısı **(%):** Tüm bireyler içerisindeki yüzde

Bu verilere göre, V1-V3 derivasyonları 4. İK’den 3. İK’ye yerleştirildiklerinde anlamlı olarak daha fazla BTED gözlenmektedir ($p = 0,002$).

Sağ göğüs derivasyonlarını 4.İK’den iki düzey daha yukarıya taşıyınca BTED sıklığının daha da arttığını saptamıştık. Bu durumun istatistiksel anlamlılığını ortaya koymak için 4. İK verilerini 2.İK verileri ile karşılaştırdık (Tablo 11).

Tablo 11. 4. İK ile 2.İK’de BTED gözlenme sıklığı ve farklılığın karşılaştırılması

		4. İK (%)		Toplam
2. İK		BTED yok (n)	BTED var (n)	
	BTED yok (n)	466	0	466
	(%)	(92,5)	0	92,5
	BTED var (n)	23	15	38
	(%)	4,5	3	7,5
	Toplam (n)	489	15	504
(%)	97	3	100	

n: Birey sayısı **(%):** Tüm bireyler içerisindeki yüzde

Bu verilere göre, V1-V3 derivasyonları 4. İK’den 2. İK’ye yerleştirildiklerinde anlamlı olarak daha fazla BTED gözlenmektedir ($p = 0,0001$).

3. ve 2. İK düzeylerde 4. İK’ye daha fazla BTED gözlendiğini gördük. Yüksek interkostal mesafeler arasında da bir fark olup olmadığını göstermek için 3. İK ve 2. İK düzeyleri karşılaştırdık (Tablo 12).

Tablo 12. 3. İK ile 2.İK’de BTED gözlenme sıklığı ve farklılığın karşılaştırılması

		2. İK		Toplam (n) (%)
		BTED yok (n)	BTED var (n)	
3. İK	BTED yok (n)	466	13	479
	(%)	92,5	2,5	95
	BTED var(n)	0	25	25
	(%)	0	5	5
Toplam (n) (%)		466 92,5	38 7,5	504 100

n: Birey sayısı **(%)**: Tüm bireyler içerisindeki yüzde

Bu verilere göre, V1-V3 derivasyonları 3. İK’den 2. İK’ye yerleştirildiklerinde de BTED gözlenme sıklığı anlamlı şekilde artmaktadır ($p = 0,0001$).

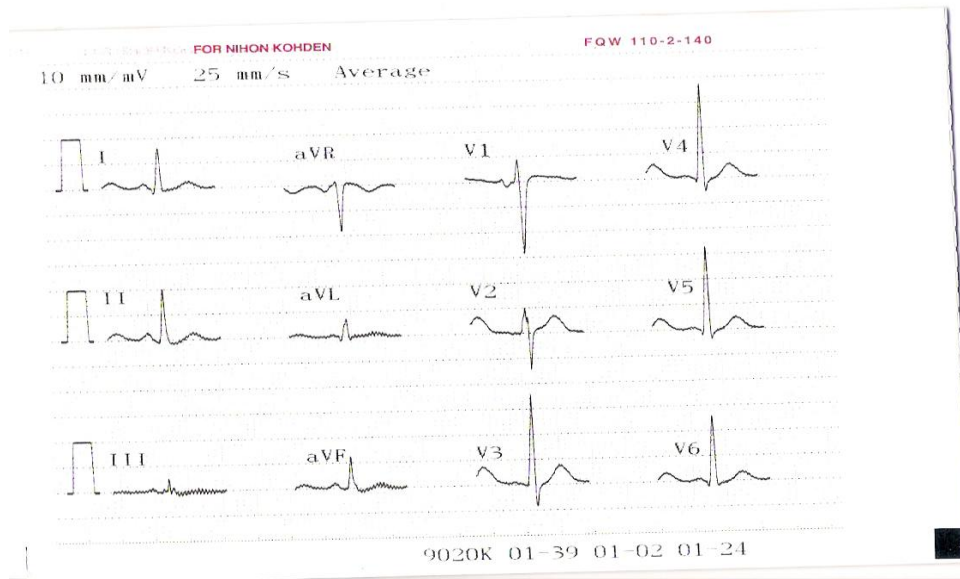
4.2. Ateş Kliniği Olan Bireyler

Çalışmamıza ateş kliniği olan 103 birey alındı. Bu bireylerin ateşli dönemlerindeki vücut sıcaklıklarının ortalaması $38,5 \pm 0,3$ (En yüksek 40,1 En düşük 38,1) santigrat derece; ateşsiz dönemlerindeki vücut sıcaklıklarının ortalaması ise $37,1 \pm 0,5$ (En yüksek 37,9 En düşük 36,1) santigrat derece olarak saptandı. Ateşli ve ateşsiz dönemlerde yüksek İK düzeylerde gözlenen BTED sıklığı, ateşli dönemdeki sadece 1

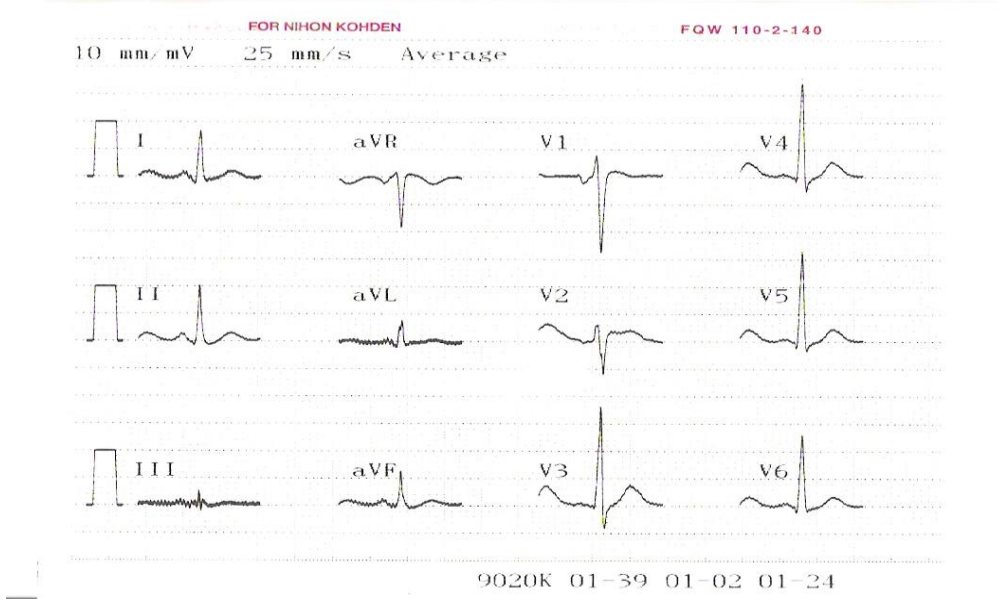
bireyden elde edilen BTED (ateşsiz dönemde tüm İK düzeyler BTED açısından doğal, ateş döneminde 4. İK doğal, 3. İK’de Tip 2, 2. İK’de Tip 3 BTED) dışında tüm düzeylerde tamamen aynı kaldı ($p = 0,9$). Ayrıca ateşsiz gönüllü bireylerden oluşan toplumla karşılaştırıldığı zaman da iki toplum arasında BTED sıklığı ve BTED alt tipleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (4. İK $p = 0,179$; 3. İK $p = 0,28$; 2. İK $p = 0,46$). Ateşli dönemde BTED saptanan hastanın EKG örnekleri Şekil 10-11-12 ve 13’te gösterilmiştir.



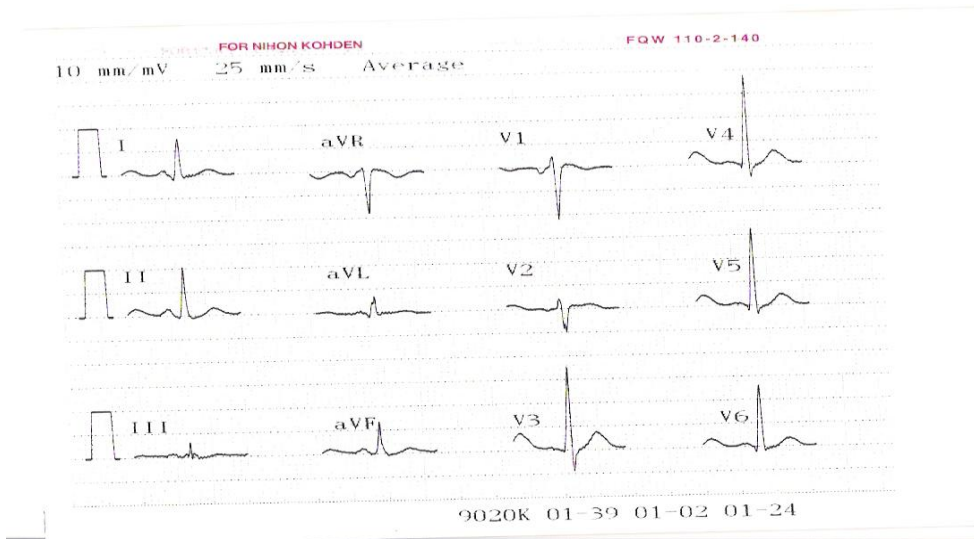
Şekil 10. 33 yaşında ateş kliniği olan hastanın ateşsiz dönemdeki EKG örnekleri Herhangi bir BTED mevcut değil.



Şekil 11. 33 yaşında ateş kliniği olan hastanın ateşli dönemdeki 4. İK düzeyden elde edilmiş EKG örnekleri. Halen herhangi bir BTED mevcut değil.



Şekil 12. 33 yaşında ateş kliniği olan hastanın ateşli dönemdeki 3. İK düzeyden elde edilmiş EKG örnekleri. Tip 2 BTED mevcut.



Şekil 13. 33 yaşında ateş kliniği olan hastanın ateşli dönemde 2. İK düzeyden elde edilmiş EKG örnekleri. Tip 3 BTED mevcut.

Ateş grubunda farklı İK aralıklardan saptanan BTED sıklıkları tablo 13'te belirtilmiştir.

Tablo 13. Ateşli dönemde İK aralıklardaki BTED sıklığı

BTED	4.İK Olgu Sayısı (%)	3.İK Olgu Sayısı (%)	2.İK Olgu Sayısı (%)
Var	3 (2,9)	7 (6,8)	10 (10)
Yok	100 (97,1)	96 (93,2)	93 (90)
Toplam	103 (100)	103 (100)	103 (100)

4. İK'den 3 adet elde edilen BTED'nin hepsi Tip 3, 3. İK'den elde edilen 7 adet BTED'in de yine hepsi Tip 3 olarak saptanmış olup, 2. İK'den elde edilen 10 BTED'in 2 tanesi Tip 2, 8 tanesi ise Tip 3 olarak saptandı.

BTED saptama bakımından 4, 3 ve 2. İK arasında istatistiksel fark olup olmadığı da araştırıldı.

4. İK'ye göre 3. İK'den EKG çekmek BTED saptama açısından sıklıkta artışa neden olsa da anlamlılığa ulaşamadı ($p = 0,125$)

3. İK'ye göre 2. İK'den EKG çekmek de BTED saptama açısından sıklıkta artışa neden olsa da anlamlılığa ulaşamadı ($p = 0,25$)

Ancak 4. İK'ye göre 2. İK'den EKG çekmenin BTED saptama açısından sıklıkta anlamlı bir artışa neden olduğu belirlendi ($p = 0,016$)

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda Türk toplumundaki sağlıklı erkek bireylerin standart EKG tekniği ve sağ üst İK düzeylerden alınan EKG kayıt örneklerinde saptanan BTED sıklığı ortaya konuldu. Ayrıca yine literatürde ve toplumumuzda ilk defa ateş kliniği olan hastalardan standart yöntemle ve üst İK düzeylerden çekilen EKG'ler ile BTED sıklığı da araştırıldı. Çalışmamıza 504 erkek sağlıklı gönüllü birey ile ateş kliniğine sahip ve bilinen kalp hastalığı olmayan 103 hasta alındı. Çalışma sonunda yapılan değerlendirmede sağlıklı erkek bireylerde BTED sıklığı 4. İK düzeyden yapılan standart EKG çekiminde %3; 3. İK'de %5; 2. İK düzeyde ise %7,5 olarak saptandı. 4. ile 3. ve 2. İK düzeyleri ve 3. ile 2. İK düzeyleri BTED saptanması açısından karşılaştırıldığında, üst İK düzeyleri daha anlamlıydı (sırasıyla $p = 0,002$; $p = 0,0001$; $p = 0,0001$). Sadece bir ateşli hastada sağ üst İK kaydında BTED geliştiği gözlemlendi. Ateşli toplumda 4. İK ile 3. İK düzey ve 3. İK ile 2. İK düzeylerinden elde edilen BTED sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p = 0,125$; $p = 0,25$). Ateşli olgularda 4. İK ile 2. İK düzeylerden elde edilen BTED sayıları arasında 2. İK lehine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,016$). Ateşli ve ateşsiz dönemde çekilen EKG'ler arasında ise BTED saptanma açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,9$).

5.1. Çalışma Toplumunda BTED Sıklığı ve Üst İnterkostal Düzeyler

Çalışmada, EKG'nin daha yüksek İK düzeylerden çekilmesinin BTED elde etme sıklığını anlamlı olarak artırdığı saptandı. Özellikle 2. İK düzeyin BTED elde etme sıklığını daha da anlamlı derecede artırdığı gösterildi.

Ateş kliniği olan toplumda gözlenen 4. ve 3. İK düzeylerin birbirleri ve 2. İK ile karşılaştırmalarında, üst İK düzeylerde BTED sıklığında artış olsa da, 4. İK ile 2.

İK'nın arasında gösterilen anlamlı BTED sıklık artışı (hem ateşli hem de ateşsiz durumda) dışında anlamlı fark elde edilememesi olgu sayısının azlığına bağlandı. BTED sıklığının farklı etnik gruplar ve coğrafyalarda değişik düzeylerde saptandığı bilinmektedir (14,15). Dünya genelinde prevalansı 5/10.000 olarak bildirilmiştir (15). Batı toplumlarında bu sıklık daha düşük düzeylerde saptanırken hastalığın endemik olduğu düşünülen Güneydoğu Asya ülkelerinde prevalans daha yüksektir (14,15). Japonya'da bir şehir toplumunda yapılan çalışmada erkeklerdeki Tip 1 BTED sıklığı %0,38; Tip 2 BTED sıklığı %2,14 saptanmıştır (21). Ancak yine Japonya'dan orta yaşlı ve sağlıklı toplumda BTED sıklığını %0,14 ila %0,7 arasında gösteren seriler de mevcuttur (116-117). Amerika Birleşik Devletlerinin tersiyer hastanelerinden birinde yapılan ve 12.000 hastayı içeren bir taramada bildirilen BTED sıklığı da %0,43'tür (118). Amerika Birleşik Devletlerinin Afroamerikan toplumu %60'lar civarında içeren bir başka tersiyer merkezinden geniş bir retrospektif analizde ise BTED sıklığı %0,066 saptanmıştır (119). Güncel bir Amerikan çalışmasında ise 162.590 hastanın EKG kayıtlarının değerlendirildiği ve Hispanik toplumun ağırlıkta olduğu bir taramada BTED sıklığı % 0,012 bulunmuştur (120).

Fransa'dan yapılan ve 1000 hastanın retrospektif olarak incelendiği başka bir çalışmada ise orta yaş grubunda BTED sıklığı %6,1 saptanmıştır (23). Bu yayın Batı toplumlarından şu ana kadar bildirilen en yüksek sıklık düzeyine sahip çalışmadır.

Ülkemizden bildirilen tek BTED sıklık çalışması Bozkurt ve ark. (25) tarafından yürütülmüştür. Bu çalışmada her iki cinsiyeti de benzer ölçüde içeren 1238 vaka prospektif (293 erkek, 139 bayan gönüllü sağlıklı genç erişkinler) ve retrospektif (EKG'de yapısal kalp hastalığı düşünülmemen 807 birey arşiv EKG kayıtlarından) olarak taranmış, tüm toplumda BTED sıklığı %0,48 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz toplumun yaş dağılımı Bozkurt ve ark. (25) çalışmasına benzerdi. Ancak çalışmaya sadece erkekler alındı. Bizim BTED sıklığı ile ilgili 4. İK'den elde ettiğimiz %3 değeri Fransa'dan bildirilen (23) %6,2 değeri hariç, yapılan tüm Batı kökenli BTED toplum tarama çalışmalarından yüksek bir değerd. Çalışmamızdaki toplumun yaş dekatları ile BTED saptanma sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Çalışmamızdaki nispeten yüksek sıklık düzeyini, çalışmamızda diğer toplum çalışmaları gibi her iki cinsiyeti de dahil etmemiş ve literatürde kadınlara göre 8–10 kat daha yüksek prevalansa sahip olduğu

bildirilen orta yaşlı erkek toplumunda bu çalışmayı yürütmüş olmamız ile açıklayabiliriz. Ayrıca vaka sayımızın benzer toplum tabanlı tarama çalışmalarına göre çok daha az olduğunu da vurgulamak isteriz.

BS'de EKG'nin dinamik özellikleri nedeni ile saptanması güçleşebilen Brugada EKG örneğinin, sağ göğüs derivasyonlarının; 3. ve 2. interkostal düzeylere doğru kaydırılması ile (farmakolojik provokasyon ile birlikte olsun ya da olmasın) daha yüksek bir hassasiyetle elde edilebileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (108,109). Yayınlanan güncel veriler, üst İK düzeylerden saptanan BTED olan hastaların prognozlarının spontan BTED olan hastalarla benzer olduğunu belirtmektedir (113). Bu amaçla tasarlanmış literatürde rastladığımız İngilizce yazılmış tek çalışma olan Kore çalışmasında 223 erkek hastanın standart EKG'si BTED açısından tamamen normal iken 3.İK'de BTED %1,3 sıklıkla, 2. İK'de %0,4 sıklıkla saptanmıştır ve tüm BTED'ler Tip 2'dir (110). Çin'den yayınlanan bir çalışmada ise 1001 adet sağlıklı erişkin hastanın %0,5'inin rutin EKG'lerinde Tip 2 BTED gözlenirken, 2. interkostal düzeyden alınan kayıtlarda ise bu rakam %4,7'ye (40 kişide tip 2, 7 kişide Tip 3 BTED) çıkmıştır. (111)

Bizim çalışmamızda ise üst İK düzeylerden alınan örnekler BTED sıklığını, 4 olguda tip 1 BTED saptanmasıyla birlikte anlamlı düzeyde arttırdı. Kore çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 2. İK aralıkta saptanan olgu sıklığı, 3. İK düzeye göre düşüktü. Çalışmamızda, 2.İK düzeyden çekilen EKG'lerdeki BTED sıklığı hem gönüllü erkek toplumda, hem de ateş kliniği olan hastalarda 4. İK'den çekilen standart EKG'lere göre anlamlı şekilde daha fazlaydı.

5.2. Ateş Kliniği Olan Bireyler

Çalışmamızda 103 ateş kliniği olan hastada ateşli ve ateşsiz dönemlerde 4, 3 ve 2. İK düzeylerden çekilen EKG kayıtları arasında BTED saptama açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,9$). Ateş kliniği olan bireyler BTED sıklığı açısından gönüllü sağlıklı toplum ile karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunmadı

(4. İK $p = 0,179$; 3. İK $p = 0,28$; 2. İK $p = 0,46$)

Ateşin BTED'leri ve ventriküler aritmileri artırdığını gösteren, ülkemizden ve yurt dışından bildirilmiş birçok olgu sunumu ve çalışma mevcuttur (93-103). Ancak literatürde ateşle BTED arasındaki ilişkiyi prospektif kontrollü şekilde saptamak amacıyla tasarlanmış bir çalışma mevcut değildir.

Literatürdeki ateşle bildirilen BTED olguları ile bizim çalışma grubumuz arasında uyumsuz olan başka bir nokta da literatürde bildirilen BTED olgularının genelde 39 ila 41 santigrat derece arasında yüksek ateş kliniği sergilemeleriydi (14,15,93-103). Bizim çalışmamızda ise 103 hastanın ortalama ateş değeri $38,5 \pm 0,27$ (en yüksek 40,1 - en düşük 38,1) santigrat derece saptandı. Yüksek İK derivasyonları da kullanmamıza rağmen yüksek ateş kliniğinin anlamlı bir BTED artışına neden olmadığını tespit ettik. Eğer ateş yüksekliğiyle BTED ortaya çıkarsa, özellikle ateşin provoke ettiği ve altta muhtemel bir genetik mutasyonun yattığı düşünülmelidir. Ateşle Tip 1 BTED geliştiren olguların prognozlarından (102) yola çıkacak olursak böyle hastalarda ateşi hızlı bir şekilde düşürmenin önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

5.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada, prevalansı 5/10.000 düzeylerinde belirtilen bir sendrom ile ilgili yeni bir tanısal yöntemi araştırdık (15). Bu nedenle çalışmanın en önemli kısıtlılığını olgu sayımız oluşturmaktadır. BTED'lerin dinamik karakteri ise diğer önemli ancak çalıştığımız sendroma bağımlı kısıtlılığımızdır (14,15). Aynı toplumu farklı zamanlarda taramanın farklı sıklık düzeylerine yol açabildiği literatürde bilinmektedir (88,89). Ayrıca, EKG çekim tekniği de böyle metodolojik çalışmalar için önemli bir kısıtlılık faktörüdür. Biz bu sorunu tüm hastaların EKG'lerinin aynı uygulayıcı tarafından çekilmesi ile aşmaya çalıştık.

6. SONUÇ

BTED sıklığıyla ilgili ülkemizde sadece bir araştırma yürütülmüştü ve bunda da standart EKG (4.İK) tekniği uygulanmıştı. Çalışmamızın özelliği yeni bir teknik yardımıyla BTED sıklığını ortaya koymaktı ve bu tipte bir araştırma bildiğimiz kadarıyla Anglosakson literatüründe sadece bir yayında ele alınmıştı. Çalışmamızın bir başka önemli özelliği de literatürde ilk kez ateş kliniğiyle başvuranlarda bu teknik yardımıyla BTED sıklığının araştırılmasıydı. Bu amaçlar doğrultusunda toplumumuzda ilk kez uygulanan bir teknik ile sağlıklı erkek bireylerin üst İK düzeylerinden alınan EKG kayıt örneklerinde BTED sıklığını belirledik ve standart EKG (4.İK) tekniğine göre bu yeni yöntemin daha duyarlı ve anlamlı olduğunu saptadık. Buna karşın ateş kliniği olan hastalarda ateş öncesi ve sonrasında BTED elde etme sıklığı açısından standart EKG tekniği ve üst İK düzeylerden alınan EKG örneklerinde anlamlı fark saptayamadık.

7. KAYNAKLAR

- 1) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391–1396.
- 2) Ferracci A, Fromer M, Schlapfer J, Pruvot E, Kappenberger L. Primary ventricular fibrillation and early recurrence: apropos of a case of association of right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994; 87: 1359-1362.
- 3) Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA, Nucifora R. Recurrent ventricular fibrillation, right bundle-branch block and persistent ST segment elevation in V1-V3: a new arrhythmia syndrome? A clinical case report. *G Ital Cardiol.* 1993; 23: 1211-1218.
- 4) Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1997; 8: 325-331.
- 5) Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation.* 1998; 97: 457-460.
- 6) Alings M, Wilde A. “Brugada” syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation.* 1999; 99: 666-673.
- 7) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation.* 2000; 102: 2509-2515.
- 8) Brugada P, Brugada R, Brugada J. Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V1 to V3 and sudden death. *Eur Heart J.* 2000; 21: 321-326.

- 9) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998; 392: 293-296.
- 10) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*. 1999; 85: 803-809.
- 11) Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999; 100: 1660-1666.
- 12) Rook MB, Bezzina Alshinawi C, Groenewegen WA, et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res*. 1999; 44: 507-517.
- 13) Deschênes I, Baroudi G, Berthet M, et al. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Cardiovasc Res*. 2000; 46: 55-65.
- 14) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Eur Heart J* 2002; 23:1648–1654.
- 15) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005; 111: 659-670.
- 16) Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567–73.
- 17) Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome or Brugada electrocardiogram? Authors' reply. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1569-70.
- 18) Littmann L, Monroe MH, Kerns WP 2nd, Svenson RH, Gallagher JJ. Brugada syndrome and "Brugada sign": clinical spectrum with a guide for the clinician. *Am Heart J* 2003; 145: 768-78. (Review) 25: 874-8.
- 19) Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, Kauma H, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG

- pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J* 2004; 25: 874-8.
- 20) Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29: 1130-1159.
- 21) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 771-774.
- 22) Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, Lam C, Movahed MR. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am Heart Hosp J.* 2008; 6: 48-50.
- 23) Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Quiret JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 91-94.
- 24) Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 337-345.
- 25) Bozkurt A, Yas D, Seydaoglu G, Acartürk E. Frequency of Brugada-type ECG pattern (Brugada sign) in Southern Turkey. *Int Heart J.* 2006 Jul;47(4):541-7.
- 26) Schulze-Bahr E, Eckardt L, Paul M, Wichter T, Breithardt G. Molecular genetics of the Brugada syndrome. In: Antzelevitch C, Brugada P, editors. *The Brugada Syndrome: from Bench to Bedside.* 1st ed. Blackwell Publishing; 2005. p. 42-51.
- 27) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature.* 1998; 392: 293-296.
- 28) Vatta M, Dumaine R, Antzelevitch C, et al. Novel mutations in domain I of SCN5A cause Brugada syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002; 75: 317-324.
- 29) Pfahnl AE, Viswanathan PC, Weiss R, et al. A sodium channel pore mutation causing Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 46-53.

- 30) Casini S, Tan HL, Bhuiyan ZA, et al. Characterization of a novel SCN5A mutation associated with Brugada syndrome reveals involvement of DIIS4-S5 linker in slow inactivation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76: 418-429.
- 31) Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Moolman-Smook J, Kanters JK, Corfield Va, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Human mutation.* 2009;30(9):1256-66.
- 32) Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation.* 2002; 105: 707-713.
- 33) London B, Michalec M, Mehdi H, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation.* 2007; 116: 2260-2268.
- 34) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007; 115: 442-449.
- 35) Poelzing S, Forleo C, Samodell M, et al. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation.* 2006; 114: 368-376.
- 36) Viswanathan PC, Benson DW, Balsler JR. A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. *J Clin Invest.* 2003; 111: 341-346.
- 37) Cordeiro JM, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino AM, et al. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation.* 2006;114:2026-33.
- 38) Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, Thomsen PEB, Guerchicoff A, Pollevick GD, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:209-18.

- 39) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:408-14.
- 40) Fish J, Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2004;1:210-7.
- 41) Litovsky SH, Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res.* 1990; 67: 615-627.
- 42) Kies P, Wichter T, Schafers M, Schafers KP, Eckardt L, Stegger L, et al. Abnormal myocardial presynaptic norepinephrine recycling in patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004;110:3017-22.
- 43) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002; 106: 2004-2011.
- 44) Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. I(to) and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol.* 1996; 271 (2 Pt 2): H548-H561.
- 45) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation.* 2000;101:510-5.
- 46) Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004;110:1731-7.
- 47) Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4:695-700.
- 48) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 2002;105:73-8.

- 49) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Bella PD, Umberto G, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342-7.
- 50) Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108:3092-6.
- 51) Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;111:257-63.
- 52) Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:1-22.
- 53) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1437-44.
- 54) Benito B, Brugada J. Recurrent syncope: an unusual presentation of Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:573-7.
- 55) Makita N, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H. Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm*. 2007;4:516-9.
- 56) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1061-70.
- 57) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 1999;20:465-70.
- 58) Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, et al. Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5:1523-7.
- 59) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yan K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone

and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26:1551-3.

- 60) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:415-21.
- 61) Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation.* 2005;112:1701-10.
- 62) Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, et al. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem.* 2001;276:31883-90.
- 63) Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, Amirault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation.* 2007;115:2042-8.
- 64) Brugada P, Brugada R, Brugada J, Priori S, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation.* 2005;112:279-92.
- 65) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1437-44.
- 66) Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51: 1169- 75.
- 67) Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticos Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak- Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1828-34.
- 68) Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2007;4:1009-12.

- 69) Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:301-8.
- 70) Tada T, Kusano KF, Nagase S, Banba K, Miura D, Nishii N, et al. The relationship between the magnitude of T wave alternans and amplitude of the corresponding T wave in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:56-61.
- 71) Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, de Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2:154-61.
- 72) Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, De Zutter M, Sarkozy A, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;19:380-3.
- 73) Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm.* 2009;6: 341-8.
- 74) Benito B, Campuzano O, Ishac R, Iglesias A, Junttila MJ, Michaud J, et al. Role of genetic testing in risk stratification of Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2009;6:S102.
- 75) Lizotte E, Junttila MJ, Dube MP, Hong K, Benito B, de Zutter M, et al. Genetic modulation of Brugada syndrome by a common polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Jun 22 [Epub ahead of print].
- 76) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon Gerard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation.* 2006;114:2317-24.
- 77) Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2007;28:334-44.

- 78) Sherrid MV, Daubert JP. Risks and challenges of implantable cardioverter-defibrillators in young adults. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 237-63.
- 79) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Nademanee K, Towbin J. *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias. The Brugada Syndrome.* Armonk, NY: Futura Publishing Co; 1999.
- 80) Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731-7.
- 81) Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1420-2
- 82) Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1634-40.
- 83) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-60.
- 84) Mok NS, Chan NY, Chiu AC. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:821-3.
- 85) Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4:695-700.
- 86) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 698-701.
- 87) Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 268-72
- 88) Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J.* 2006;27:2544-52.

- 89) Wilde AA. Spontaneous electrocardiographic fluctuations in Brugada syndrome: does it matter? *Eur Heart J*. 2006;27:2493-4.
- 90) Hong K, Brugada J, Oliva A, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*. 2004; 110: 3023-3027.
- 91) Priori SG, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation*. 2005; 112: 279-292.
- 92) Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005; 2: 254-260.
- 93) Antzelevitch C, Brugada R. Fever and the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1537–1539.
- 94) Saura D, Garcia-Alberola A, Carrillo P, Pascual D, Martinez-Sanchez J, Valdes M. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:856–859.
- 95) Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, Garcia F, Reviejo K, Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1646–1648.
- 96) Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M, Baroudi G. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:407–411.
- 97) Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ceres F. Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Resuscitation* 2003; 57:315–317.
- 98) Patruno N, Pontillo D, Achilli A, Ruggeri G, Critelli G. Electrocardiographic pattern of Brugada syndrome disclosed by a febrile illness: Clinical and therapeutic implications. *Europace* 2003; 5:251–255.
- 99) Peng J, Cui YK, Yuan FH, Yi SD, Chen ZM, Meng SR. [Fever and Brugada syndrome: Report of 21 cases.]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25:432–434.

- 100) M Unlu, F Bengi, B Amasyali, S Kose. Brugada-like electrocardiographic changes induced by fever. *Emerg Med J* 2007;24:e4
- 101) Karakitsos D, Patrianakos A, Poularas J, Karabinis A. Brugada-like electrocardiographic pattern unmasked by fever in a critical care patient. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Sep;50(8):1038-9.
- 102) Amin AS, Klemens CA, Verkerk AO, Meregalli PG, Asghari-Roodsari A, de Bakker JM, January CT, Wilde AA, Tan HL. Fever-triggered ventricular arrhythmias in Brugada syndrome and type 2 long-QT syndrome. *Neth Heart J.* 2010 Mar;18(3):165-9.
- 103) Ozben B, Caymaz O, Erdoğan O. Fever-induced precordial ST-segment elevation in a young man. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(1):35-7.
- 104) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85:803–809.
- 105) Keller DI, Huang H, Zhao J, et al. A novel SCN5A mutation, F1344S, identified in a patient with Brugada syndrome and fever-induced ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res* 2006; 70:521–529.
- 106) Antzelevitch C. Brugada Syndrome. (Review) *Pace* 2006; 29:1130–1159
- 107) M. Juhani Junttila et al. Induced Brugada-Type Electrocardiogram, a Sign for Imminent Malignant Arrhythmias. *Circulation* 2008;117;1890-1893
- 108) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: Clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:396–404.
- 109) Sangwatanaroj S, Prechawat S, Sunsaneewitayakul B, Sitthisook S, Tosukhowong P, Tungsanga K. New electrocardiographic leads and the procainamide test for the detection of the Brugada sign in sudden unexplained death syndrome survivors and their relatives. *Eur Heart J* 2001; 22:2290–2296.

- 110) Shin SC, Ryu S, Lee JH, et al. Prevalence of the Brugada-type ECG recorded from higher intercostal spaces in healthy Korean males. *Circ J* 2005; 69:1064–1067.
- 111) Liang P, Liu WL, Hu DY, Wu D, Liu J. A survey of Brugada-type electrocardiogram recorded from high right precordial spaces in healthy Chinese. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007 Jun;46(6):454-7
- 112) Nakazawa et al. Clinical significance of electrocardiography recordings from a higher intercostal space for detection of the Brugada sign. *Circ J* 2004; 68: 1018–1022
- 113) Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 53-57.
- 114) Butz T, Vogt J, Vielhauer C, Wetzel U, Langer C, Horstkotte D. Detection of a type 1 Brugada ECG by ECG recording at a higher intercostal space of leads V(1) and V (2). *Herz*. 2010 Mar;35(2):112.
- 115) Goldberger, AL, Goldberger, E. *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 7th ed. Elsevier/Mosby, Inc., St Louis 2006.
- 116) Fujimori KI, Shoda M, Byun T, et al. Incidence of asymptomatic Brugada syndrome among middle to high- aged subjects: an exhaustive investigation of local residents in Japan (abstract). *Circulation* 2000; 102 (2 Suppl): II-584.
- 117) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada- type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 765-70.
- 118) Monroe MH, Littmann L. Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital. *Clin Cardiol* 2000; 23:849–845.
- 119) Greer RW, Glancy DL. Prevalence of the Brugada electrocardiographic pattern at the Medical Center of Louisiana in New Orleans. *J La State Med Soc* 2003; 155:242–246.

120) Patel SS, Anees S, Ferrick KJ. Prevalence of a Brugada pattern electrocardiogram in an urban population in the United States. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(6):704-8.

Ek 1. Etik kurul onayı



**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU**

SAYI: B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/892
İLGİ:

19.12.2008

Sayın : Doç.Dr. Okan ERDOĞAN

MAR-YÇ-2008- 0243 protokol nolu " Ateş yüksekliğiyle başvuran erkeklerde Brugada tipi elektrokardiyografi örneğinin görülme sıklığı ve klinik önemi" isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

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