

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORSADES DE POİNTES'İN OLUŞUMUNA KATKIDA
BULUNAN VE TETİKLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Hale DEMİRTAŞ

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2011**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORSADES DE POİNTES'İN OLUŞUMUNA KATKIDA
BULUNAN VE TETİKLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Hale DEMİRTAŞ

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bülent GÖRENEK**

**ESKİŞEHİR
2011**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Hale DEMİRTAŞ'e ait "Torsades de Pointesi'in oluşumuna katkıda bulunan ve tetikleyen faktörler" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 08.08.2011

Jüri Başkanı	Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr. Bülent GÖRENEK Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç.Dr. Alparslan BİRDANE Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../2011
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eđitimim süresince yakın ilgi ve desteğiyle, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof.Dr. Necmi ATA'ya, Prof.Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOğLU'na, Doç.Dr. Alpaslan BİRDANE'ye, Uzman.Dr. Hüseyin UđUR YAZICI'ya teşekkürü borç bilirim. Uzmanlık tezimi hazırlamamda bana yardımlarından dolayı çalışma arkadaşlarım Dr. Hande ÖZDUMAN'a ve Dr. Osman CENGİZ'e teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana büyük yardımları ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr. Bülent GÖRENEK'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Demirtaş, H. Torsades de Pointes'in oluşumuna katkıda bulunan ve tetikleyen faktörler.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi,Eskişehir,2011. Bu çalışmada Torsades de Pointes'in başlama paterni ile klinik ve elektrofizyolojik karakteristikler arasında bir ilişki bulunup bulunmadığının belirlemek için farklı başlangıç paternli ventriküler taşiaritmilerin elektrofizyolojik özelliklerini araştırdık Bu retrospektif çalışmada 32 hastadan (ortalama yaş 66 ± 8) Torsades de Pointes tanımlanan 50 ritm şeridi incelendi. Tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde yattıkları sürece monitörize edildi. Ventriküler ektopik vuru ile başlamayan ventriküler taşiaritmiler ani başlangıçlı taşiaritmi olarak isimlendirildi. Tek veya multiple ektopik vuruyla başlayan ventriküler taşiaritmiler ani başlangıçlı olmayan taşiaritmi olarak isimlendirildi. Ani başlangıçlı olmayan epizodlar ani başlangıçlı epizodlardan daha sıklıkla (32 epizoda [%64] karşılık 18 epizod [%36]). Ani başlangıçlı olmayan grupta 10 epizod (%31,25) multiple kompleks sonrasında başlamışken, 22 epizod (%68,75) tek ektopik vuru sonrasında başlamıştı. Ani başlangıçlı olmayan TdP'de ventriküler ejeksiyon fraksiyonu düşüktü (38 ± 6 karşılık 55 ± 7 , $p<0,001$). Ani başlangıçlı olmayan taşiaritmilerde ani başlangıçlı olan taşiaritmilere göre daha kısa eşleşme aralığı (CI: coupling intervals) mevcuttu. Benzer şekilde TdP döngü (siklus) süresi ani başlangıçlı olmayan taşikardilerde daha kısaydı. Bu sonuçlar TdP'li olgularda ventriküler taşiaritmilerin sıklıkla ventriküler ektopiyle başladığını gösterdi. Ani başlangıçlı olmayan ventriküler taşiaritmiler genellikle daha düşük CI, daha kısa TdP döngü süresi ve daha düşük ejeksiyon fraksiyonuyla ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Ani başlangıçlı, ani başlangıçlı olmayan, eşleşme aralığı, Torsades de Pointes

ABSTRACT

Demirtaş, H. Factors that trigger and contribute to the formation of torsades de pointes. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskisehir, 2011. In this study, we investigated the electrophysiological features of ventricular tachyarrhythmias with different initiation patterns to assess whether there is a relationship between the initiation patterns of TdP and clinical and electrophysiological characteristics. We analysed 50 rhythm strips defined as TdP from 32 patients (mean age of 66 ± 8) years) in this retrospective study. All patients were monitored while they were hospitalised in the coronary care unit. Ventricular tachyarrhythmia that was not preceded by ventricular ectopic beats was defined as sudden onset tachycardia. Ventricular tachyarrhythmia that was preceded by single or multiple ectopic beats was defined as non-sudden onset tachycardia. Non-sudden onset episodes were more common than sudden onset episodes (32 episodes [%64] versus 18 episodes [% 36]). In the non-sudden onset group, 22 episodes (%68,75) were initiated after a single ectopic beat, while 10 episodes (%31,25) were initiated after multiple complexes. The left ventricular ejection fraction of patients with non-sudden onset TdP were decreased (38 ± 6 versus 55 ± 7 , $p<0,001$). Tachyarrhythmias with non-sudden onset had lower coupling intervals (CI) than tachyarrhythmias with sudden onset. Similarly, the TdP cycle length was shorter in the presence of non-sudden onset initiation. These results demonstrate that ventricular tachyarrhythmias are often preceded by ventricular ectopy in patients with TdP. Non-sudden onset ventricular tachyarrhythmias are usually characterised by lower CI, shorter TdP cycle length and associated lower ejection fraction.

Key Words: Sudden onset, non-sudden onset, coupling interval, Torsades de Pointes

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ventriküler Erken Vuru	2
2.2. Monomorfik Ventriküler Taşikardi	4
2.3. Polimorfik Ventriküler Taşikardi	4
2.4. Ventriküler Flutter	15
2.5. Ventriküler Fibrilasyon	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
4.BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	22
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	27
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

CABG	Koroner arter by-pass greft
CI	Eşleşme aralığı
DAK	Direkt akım kardiyoversiyon
EKG	Elektrokardiyogram
ICD	İntrakardiyak defibrilatör
J	Joule
KYBÜ	Koroner yoğun bakım ünitesi
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Mİ	Myokard infarktüsü
MVT	Monomorfik ventriküler taşikardi
PI	Prematürite indeksi
PMVT	Polimorfik ventriküler taşikardi
TdP	Torsades de Pointes
VEV	Ventriküler erken vuru
VF	Ventriküler fibrilasyon
VFL	Ventriküler flutter
WPW	Wolf Parkinson White
QTo	QT aralığı
QTc	Düzeltilmiş QT aralığı

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Ani başlangıçlı Torsades de Pointes	19
4.2. Kısa-uzun-kısa diziliimli ve ani başlangıçlı olmayan Torsades de Pointes	20

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Myerburg Sınıflaması	3
2.2. EKG’de QT intervaline dayalı polimorfik ventriküler taşikardi sınıflaması	7
2.3. Kazanılmış uzun QT sendromunun ana nedenleri	8
4.1. Hastaların klinik özellikleri	20
4.2. Hastaların elektrofizyolojik özellikleri	21

1. GİRİŞ

Genellikle farklı tedavi stratejilerine ihtiyaç göstermesi nedeniyle VT'nin polimorfik özelliğinin klinik olarak tanımlanması önemlidir.(1)Uzamış repolarizasyonunlu(uzun QT intervali)PMVT'nin ilk kategorisini genellikle Torsades de pointes olarak bilinir. (2) Torsades de pointes dalganın (baseline etrafındaki QRS) bükümlenmesini ifade eder ve bu taşikardinin morfolojik görüntüsünü ifade eder.Hızlı ve QRS morfolojisinin atımdan atıma değişiklik gösterdiği polimorfik bir ritmdir.Taşikardinin bu tipi özellikle QT intervalinde uzamayla birliktelik gösterir. QT uzaması gizli ve sadece aritmi başlangıcından önce yada bir pause sonrasındaki farkedilebilir dönemde dinamik olabilir.QT uzamasının hem konjenital hem de kazanılmış olmak üzere iki formu tanımlanmıştır.Erişkin populyasyonda daha sık görülen formda QT uzaması daha sıklıkla myokardial repolarizasyonda uzama neden olan klas 1a antiaritmikler,amiadorone ve hipokalemi veya hipomagnezemi nedeniyledir.Torsades de pointes'in kesin mekanizması bilinmemektedir.Fakat son veriler tetiklenmiş aktiviteyi kuvvetle desteklemektedir ve erken repolarizasyonun kazanılmış formunda önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir(1). Daha önceki yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, farklı kayıt tekniklerinin kullanıldığı farklı populyasyonlarda Torsades de pointes'in başlangıç şekilleri incelenmiştir. Holter elektrokardiyogram kayıtlarının kullanımı ve implante intra kardiyak defibrilatörden (ICD) kayıt edilen intrakardiyak elektrokardiyogramların incelenmesi bizlere Torsades de pointes'in başlangıç paternlerinin araştırılması için olanak tanır, böylece Torsades de pointes'in başlangıcının mekanizmalarını kanıtlamak için fırsat sağlar (3). Torsades de pointes'in başlangıç paternlerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Görenek ve arkadaşlarının (4) 1993 ve 1997 yılları arasında 60 köpekte yaptığı çalışmalardan birinde, Prematür ektopik vurular uzun QT Sendromunda Torsades de Pointes ritminin ortaya çıkmasından önceki olayların spesifik bir sıralaması olabileceğiydi.Fakat torsades de pointes'in oluşmasını katkıda bulunan ve tetikleyen faktörler hakkında yeterli bilğimiz bulunmamaktadır.

Şimdiki çalışmanın amacı Torsades de pointes'in oluşumuna katkıda bulunan ve tetikleyen faktörlerin başlama paterni, klinik ve elektrofizyolojik karakteristikler arasında bir ilişki bulunup bulunmadığının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ventriküler aritmi tipleri; ventrikül erken vuruların (VEV) değişik örnekleri, sürekli ventriküler taşikardi (VT) (polimorfik veya monomorfik), ventriküler flutter (VFL) ya da ventrikül fibrilasyon (VF) gibi sürekli aritmilere ayrılabilir. Bigger (5) ventriküler aritmilerini iyi huylu, potansiyel kötü huylu ve kötü huylu olarak ayırmıştır. Bu kavram genişletilerek sıklık, biçim, kalp hastalığının ciddiyeti ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bir klinik sınıflamaya entegre edilerek, iyi huylu (bağımsız risk artışı yok), önemli (riskde bağımsız artış) ve potansiyel ölümcül (tedavisiz ölüme neden olabilir) ayrımı yaratmıştır.

2.1. Ventriküler Erken Vuru

Önünde herhangi bir P dalgası olmadığı halde beklenenden daha önce (kendinden önceki R ile RR mesafesi kısa olarak) ortaya çıkmış normalden geniş, şekli değişikliğe uğramış, bazen çentikli olabilen QRS komplekslerine Ventriküler Erken Vuru(VEV) denir.

Ventriküler erken vuruların karakteristik ve tanısal özelliği kompensatuar pause özelliğidir. Kompensatuar pause ventriküler erken atımdan sonra gelen sinüzal atımın oluşturduğu QRS kompleksinin beklenen zamanda olmasıdır. Başka bir deyişle R-R-R süresi eşittir R-R'-R süresidir.

Yapısal kalp hastalığında ventrikül erken vurular risk göstergesidir. Ayrıca uygun koşullarda hemodinamik olarak önemli ya da yaşamı tehdit eden aritmilerin (VT, VFL ya da VF) tetikleyicisi olarak da görev yapabilirler.

VEV'lerin önemi klinik duruma bağlıdır. Çok yüksek frekanslar ya da ileri formlar, belli çok biçimli süresiz VT'ler dışında yapısal kalp hastalığı olmadığında riskin çok az artmasına ya da hiç artmamasına neden olur. Yapısal kalp hastalığının varlığıyla risk artmaya başlar ve LVEF düştükçe belirginleşir (6,7). Miyokard infarktüsünün nekroz dönemindeki VEV'lerin öngördüğü riske ilişkin veriler, hem sıklık hem de biçime göre analiz edilmiştir (8,9).

Sıklığına göre çoğu çalışmada saatte 10 ya da daha fazla ektopik vuru sıklığının artmış risk gösterdiğini ve büyük bir çalışma da saatte 1'den 9 vuruya kadar gittikçe riskin dik olarak arttığını göstermiştir (6).

Benzer şekilde biçimlerin hiyerarşisinde, Couplet'lar, tek ya da çok biçimli VEV'lere göre yalnız küçük bir risk artışı göstermektedir (6). Salvolar anlamlı derecede daha yüksek risk gösterir (6,7). Daha uzun nöbetlerin (örn.6 ardışık uyarılı süreksiz VT'ler), daha yüksek risk oluşturup oluşturmadığına ilişkin veriler yetersizdir.

VEV'lerin tedavisi ayrıca spesifik etiyojolojiye (örn.düşük riskli mitral kapak prolapsusuna karşın, yüksek riskli idiyopatik dilate kardiyomyopati) göre de analiz edilmeli ve akut ya da subakut klinik koşullarda oluşan VEV'ler klinik koşullarda oluşanlardan ayrılmalıdır. Özel klinik durumlarda riski akla getirmesine karşın, bizzat VEV'lerin baskılanmasının mortalite oranlarını iyileştirdiği fikrini destekleyecek veri yoktur. Altta yatan bir kalp hastalığı olmadığında VEV'lerin varlığı genellikle, aktivitenin süresi veya sınırlaması üzerinde etki sahibi değildir, antiaritmik ilaçların kullanılması tavsiye edilmez (10). Tedavi endikasyonları, tedavinin bilinen ya da şüphelenilen riskleri ışığında, semptomlara dayanarak konur.

Tablo 2.1. Myerburg Sınıflaması

Frekansına (sıklıklarına) göre	Şekline (biçimlerine) göre
Klas 0:VEV-yok	Klas A-Monomorfik (tek biçimli),unifokal
Klas 1: Nadir (saatte < 1 VEV)	Klas B-Multiform (çok biçimli),multifokal
Klas 2:Seyrek (saatte 1-9 VEV)	Klas C-Tekrarlayıcı formlar(Couplet,Salvolar 3-5 ardışık atım)
Klas 3:Orta (saatte 10-29 VEV)	Klas D-Süreksiz (nonsustained) VT
Klas4:Sık (saatte 30'dan fazla)	Klas E-Sürekli (sustained) VT

2.2. Monomorfik Ventriküler Taşikardi

Ventrikül taşikardi, kalp hastalıklarında morbiditenin ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Sürekli monomorfik taşikardi sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü ve kardiyomiyopati gibi yapısal kalp hastalıkları ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı varlığında monomorfik ventriküler taşikardi (MVT), VT'nin en sık karşılaşılan şeklidir ve genellikle Mİ'dan sonra ortaya çıkar. Bu taşikardilerin çoğundan reentri mekanizması sorumludur. Reentri dışında hem normal hem de anormal otomasite ve tetiklenmiş aktivite de rol oynayabilir. VT'lerin tesbiti üç veya daha fazla ardışık geniş (≥ 120 milisaniye) QRS komplekslerin tanımlanmasıyla başlar. MVT'deki QRS kompleksleri atımdan atıma uniform bir görünüme sahiptir. Hızlı ve inatçı taşikardiler presenkop, senkop ve ani ölümle sonuçlanan hemodinamik kollaps neden olur. İnatçı ve yavaş (<150 /dk) VT dispne, pulmoner konjesyon ve ödeme yol açabilir. Bazı hastalarda, VT anjinal atakları taklit edebilir. Bazen yapısal kalp hastalığı olan hastalarda, VT esnasında herhangi bir semptom bildirilmeyebilir. VT ile prezente olan bir hastanın fizik muayenesi sıklıkla hemodinamik bir bozukluğu (hipotansiyon, kalp yetmezliği ya da kardiyojenik şok) gösterir.

Ventrikül taşikardiyi aberan iletimli supraventriküler taşikardilerden ayırt etmek gerekir. Anjina pectoris, Mİ, koroner bypass operasyonu ve kalp yetmezliği varlığı VT olasılığını belirgin olarak artırmaktadır (11-12).

VT tedavisi; direkt akım kardiyoversiyon (DAK), sebep olabilecek proaritmik ilaçların kesilmesini, özel antiaritmik ilaçlarla tedaviyi, elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesini, intrakardiyak defibrilatör cihazlarının yerleştirilmesini, ablasyonu, revaskülarizasyonu ve cerrahi içerebilir. Taşiaritmilerin çoğunda olduğu gibi VT'si olan stabil olmayan hastada tedavi hızlı DAK'tır. Nabızsız VT olan hastada asenkronize DAK uygulanır. Bilinci yerinde, stabil olmayan vital bulgulara sahip ya da aşırı semptomatik hastalarda senkronize DAK uygulanır.

2.3. Polimorfik Ventriküler Taşikardi

Ventriküler taşikardi, birbirini izleyen üç yada daha fazla atımın 600 ms'den daha az RR aralığı ile atriyoventriküler düğümün aşağısından ortaya çıkması olarak tanımlanır (13). VT morfolojik kriterler (monomorfik-polimorfik), süre (devamlı-devamlı olmayan) ya da altta yatan mekanizma (14) (reentri, artmış otomasite ya da

tetiklenmiş aktivite) olarak sınıflandırılabilir. Reentri koşulları kronik hastalıklar ile ilişkili olma eğilimindedir. Akut miyokard infarktüsü, hipoksi, elektrolit anormallikleri ve yüksek adrenerjik tonus gibi durumlarda ortaya çıkan VT'de anormal otomatisite sorumludur. Bunlar muhtemelen infarktüs bölgesinde akut olarak görülen rezidüel iskemi ile ilişkilidir. Tetiklenen aktivite nedeniyle ortaya çıkan ventrikül taşikardileri nadir olmasına karşın, iki ayrı klinik sendrom tanımlanmıştır. Duraklamaya bağlı tetiklenen aktivite aksiyon potansiyelinin faz 3'ü sırasında ortaya çıkan after-depolarizasyonlara (erken after-depolarizasyon) bağlıdır. Duraklamaya bağlı tetiklenen aktivite repolarizasyonu uzatan konjenital iyon kanalı anormallikleri (uzun QT sendromu), özgül koşullar (hipokalemi ve hipomagnezemi) ve ilaçlar (edinilmiş QT sendromu) ile ilişkili olabilir. Katekolamine bağlı tetiklenen aktivitenin nedeni kardiyak aksiyon potansiyeli faz 4 sırasında ortaya çıkan after-depolarizasyonlardır (geç after-depolarizasyonlar). Bunlar dijital toksisitesi, kardiyak iskemi ve konjenital iyon kanalı anormallikleri varlığında ortaya çıkarlar.

Genellikle farklı tedavi stratejilerine ihtiyaç göstermesi nedeni ile VT'nin polimorfik özelliğinin klinik olarak tanımlanması oldukça önemlidir. Polimorfik ventriküler taşikardi (PMVT), morfolojik, aks ya da her ikisinde de sık ve hızlı değişikliklerin gözlendiği QRS kompleksleriyle karakterize 100/dakika dan fazla hıza sahip ventriküler bir ritimdir (1). PMVT'nin klinik spektrumu kısa, asemptomatik, kendiliğinden sonlanan epizodlardan, rekürren senkop ya da ani kardiyak ölüme kadar değişebilir. Asıl hedef risk altındaki toplumda primer koruma olmasına karşın, zor olan PMVT'li hastalarda nedenin saptanması ve rekürrenslerin önlenmesidir.

Polimorfik ventriküler taşikardi, QT intervaline dayalı çeşitli klinik sendrom sınıflandırmalarını içerir (Tablo 2.2) (1). Elektrokardiografideki (EKG) QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadarki süredir ve tüm aksiyon potansiyelinin depolarizasyon başlangıcı ile repolarizasyonun tamamlanması arasındaki süreyi tanımlar (1). QT intervali var olan en az miyokardiyal kitlenin repolarizasyonun toplanmış süresini gösterir fakat QT intervalinin lokal repolarizasyonu ne derece gösterdiği tartışmalıdır (1).

QT intervali, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun EKG'de ki temsilidir. En uzun QT intervali genellikle precordial derivasyonlardadır. QT

uzamasını değerlendirmede en güvenilir olanı V3 veya V4 olarak görünmektedir.(15) QT intervalleri; diurnal etkiler, elektrolit imbalansı, otonomik fluktuasyon, EKG çekme tekniği kadar gözlemciler arası farklılıklardan da etkilenmektedir.(16,17) Bir çalışmada beyazların Afrikalı Amerikanlardan(18) daha uzun QT intervaline sahip olduğu gösterilmiştir.(19) Bu buluşu konfirme edemedik. QT intervalleri taşikardi ile kısalır, bradikardi ile uzar. Bu nedenle düzeltilmiş QT (QTc) hızı ölçülmelidir. 1920’de Bazett, en uzun QT intervalini RR intervalinin kareköküne bölen bir formül önermiştir .(20) En iyi QTc üzerine bir fikir birliği olmasa da Bazett’in(21) formülü hala altın standarttır. Bu formül ilaca bağlı QT uzamasını daha yüksek hesaplayabilir. Normali QTc intervalinin 440 milisaniyenin altında olmasıdır. Erkeklerde 440-460 milisaniye ve kadınlarda 440-470 milisaniye borderline kabul edilmiştir.(22)

QT intervali yaş, cinsiyet ve kalp hızına bağlıdır ve adrenerjik tonusda dalgalanmalara bağlı olarak diurnal varyasyonlar gösterir (23-26). Düzeltilmiş QT (QTc) intervali Bazzett (27) formülü ($QTc=QT_0/\sqrt{RR}$) kullanılarak görülen QT intervalinden (QT₀) hesaplanabilir.

Atrial fibrilasyon sırasında QTc ölçümü için uygun yöntem net değildir. QTc ardışık 10 vuru sonrası ölçülüp ortalaması alınabilir. Alternatif olarak en uzun ve en kısa RR mesafesini takip eden QTc ortalaması alınabilir.(28) Bazı yazarlar QRS’i değil de (ventriküler repolarizasyonun bir indeksi olarak)(29) JT intervalini ölçmeyi önermektedirler. Bununla birlikte kanıtlar JT intervalinin QRS süresine göre değiştiğini öne sürmektedir ve normal JT değerleri üzerine bir görüş birliği yoktur.(30)

Karışıklığı engellemek için Torsade de point (TdP) terimi sadece uzamış repolarizasyonlu, konjenital veya akkiz QT intervali uzaması durumunda meydana gelen PMVT için kullanılır (1,31). Diğer tüm üniform VT’ler için QRS görünümünde TdP’i taklit etseler de polimorfik olarak adlandırılırlar. Hepsinde olmamakla birlikte QT uzaması olmayan PMVT gözlenen hastaların çoğunda koroner hastalığı bulunmaktadır (32-35). Uzamış repolarizasyonla ilişkisiz ve QT intervali normal sınırlarda olan PMVT genellikle akut iskemi ya da kronik kalp hastalıkları nedeni olurken, yapısal olarak normal kalbe sahip bireylerde de gelişebilmektedir (1).

Tablo 2.2. EKG’de QT intervaline dayalı Polimorfik Ventriküler Taşikardi sınıflaması

Sınıflandırma	Nedenler
-Uzamış QT intervali (torsades de pointes)	-Konjenital uzun QT sendromu -Kazanılmış uzun QT sendromu -İskemi -Reperfüzyon
-Normal QT intervali	-Organik kalp hastalıkları -Katekolaminerjik PMVT -İdiopatik PMVT -Brugada Sendromu

Torsade de point uzamış QT intervali durumunda meydana gelen PMVT’dir ve ventrikül miyokardın uzamış repolarizasyonu gözlenir. Bu aritmini hızı tipik olarak 160-250 atım/dakika arasında değişir. Her siklus uniform morfoloji ve aksa sahiptir, 5-20 kompleks içerir. QRS morfolojisi ve aksındaki bu değişimler tek leadde görülmeyebilir, bu yüzden mümkünse birkaç lead incelenmelidir. Ritm genellikle kendiliğinden sonlanır, fakat VF ya da daha nadiren monomorfik VT’ye dönüşebilir. QT uzamasının hem konjenital hemde kazanılmış olmak üzere iki formu tanımlanmıştır (34). TdP’in kazanılmış formu hemen hemen her zaman QT intervalini uzatan ilaçlara bağlıdır fakat elektrolit değişikliği, toksinler, santral sinir sistemi hastalıkları ve aşırı diyet rejimleri gibi diğer nedenlerde rapor edilmiştir (tablo2.3) (1,36-42).

Gözlenen ya da düzeltilmiş QT intervalindeki uzama ilaç ilişkili TdP’in temel özelliğidir. Bazı uzmanlar ilaç ilişkili TdP’li çoğu hastada QT intervalinin 600 milisaniye ulaştığını belirtmişlerdir (43-53).

Tablo 2.3. Kazanılmış Uzun QT sendromunun ana nedenleri

İlaçlar; sınıf IA (kinidin, prokainamid,disopramid) ve sınıf III (amiodarone, sotolol) antiaritmik ilaçlar, antimikrobiyal ajanlar (eritromisin, klaritromisin, levofloksasin, moksifloksasin, antihistaminik (astemizol, terfanidin), psikotropik ilaçlar (trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar, holoperidol, serotonin selektif re-uptake inhibitörleri)
Elektrolit bozuklukları
Hipokalami
Hipomagnezemi
Hipokalsemi
Bradikardiler
Sinüs bradikardisi
Yüksek dereceli A-V blok
Serebrovasküler anomaliler
İntrakraniyel ve subaraknoid kanama
Stroke
İntrakraniyel travma
Miyokardit
Miyokardiyal iskemi ve infarktüs
Konjestif kalp yetmezliği

Myokardial repolarizasyon primer olarak potasyum iyonunun akımıyla ilişkilendirilmiştir. Hızlı (I_{kr}) ve yavaş (I_{ks}) potasyum kanalları bu repolarizasyondan öncelikle sorumludur. QT'yi uzatan hemen hemen tüm ilaçlar I_{kr} 'yi(54) bloke eder. De Bruin(55) bir ilacın I_{kr} 'yi bloke edebilmesi ile ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüme yol açabilme potansiyeli arasındaki güçlü korelasyonu tanımladı . Artmış aksiyon potansiyeli süresi QT uzamasını yansıtmaktaydı. Repolarizasyon gecikmesi de T dalgasını veya onun ürettiği U dalgasını bozmaktaydı.

QT'yi uzatan ilaçlarla tedavi alan pek çok hastada TdP gelişmemiştir. Pek çok risk faktörü hastayı LQTS ve TdP'ye predispoze etmektedir. Zeltser non-kardiyak

medikasyondan dolayı 249 TdP vakasını incelemiştir.(56) Hastaların hemen hemen tümünde 1 risk faktörü, %71'inde ise multiple risk faktörü vardı. Diğer sık görülen risk faktörleri yapısal kalp hastalıkları (myokard infaktüsü, kalp yetmezliği, kapak hastalıkları veya kardiyomyopati), hipokalemi, QT'yi uzatan ilaç ya da madde kullanımı, baseline QTc uzaması (≥ 450 milisaniye), konjenital LQTS'nun aile öyküsü ve önceki ilaca bağlı TdP'yi kapsıyordu. Karaciğer yetmezliği, bradikardi ve atrioventriküler blok da TdP riskini arttırmaktadır.(57)

İlaça bağlı QT uzaması ve ventriküler aritmileri olan hastalarda konjenital LQTS'ye neden olan genlerdeki sublinik mutasyonlar bulunmuştur. Provokasyon yoksa konjenital LQTS'si olan hastalarda (I_{kr} 'nin β subünitini kodlayan gendeki mutasyonlar) aritmiler genellikle görülmez.(58-61) Yang,(62) ilaca bağlı TdP'si olan hastaların %10-%15'inde uzun QT genlerinden birinde mutasyon ya da polimorfizm olduğunu ortaya çıkarttı. Kardiyak sodyum geni SCN5A'da S1103Y adlı bir mutasyon öncelikle Afrikalı Amerikanlarda tanımlanmıştır (%13,2). Aynı mutasyona sahip bir beyaz aile de bildirilmiştir.(63) Repolarizasyon rezervinin kapsamı mutant geni olan bazı hastalarda neden QT uzaması veya TdP gelişmediğini açıklayabilmektedir.(64) Torsades de pointesin en sık nedeni antiaritmik ilaç kullanımındır. Bu ilaçları kullanan hastaların genellikle organik kalp hastalıkları vardır ve sıklıkla hipokalemi ve hipomagnezemiye neden olan diüretikler kullanırlar. Sınıf 1a ilaçlar (kinidin, disopramid, prokainamid) K^+ çıkışı ve Na^+ girişini bloke ederler. Serum seviyeleri artarken Na^+ akımı bu artışı bloke eder. K^+ akımı daha çok düşük serum seviyelerinde bloke eder. Bu nedenle TdP sıklıkla düşük veya subterapötik serum seviyelerinde meydana gelir.(65) Kinidine bağlı TdP riski yaklaşık %1,5'tir.(66) Disopramidden de bahsedilmektedir.(67) Prokainamid TdP'ye daha az neden olmaktadır. Metaboliti N-asetilprokainamidin QT uzaması veya TdP'ye neden olabilen potent I_{kr} özelliği vardır.(68) Bu da yüksek N-asetilprokainamid seviyeleri gelişen renal yetmezlikli hastalarda oldukça önemlidir.

Sınıf 1a antiaritmik ajanlardan farklı olarak sınıf 3 antiaritmikler (potent I_{kr} blokerler) doz bağımlı olarak QT uzamasına neden olurlar. Yüksek risk gösteren sınıf 3 ilaçlar olan dofetilid, ibutilid ve sotalol serum seviyeleri artarken QT'yi progresif olarak uzatırlar.(57,67) Bu ilaçlar düşük kalp hızında I_{kr} 'yi etkili bir biçimde bloke ederler, *ters kullanım bağımlılığı* olarak bilinen durum. Bu yüzden

TdP riski bradikardi ile artar. Sotalol için TdP risk aralığı %0,8-%3,8'dir.(67) Defotelid için de benzer oranlar bildirilmiştir (%0,9-%3,3).(69,70) Atrial fibrilasyon veya atrial flutter konversiyonu için uygulandığında intravenöz ibutilid hastaların %3,6-%8,3'ünde TdP'ye neden olmuştur.(71,72) Ciddi QT uzamasına rağmen amiodaron TdP'ye neden olmaz. Klinik dozlarda kullanıldığında TdP'ye neden olma riski <%1'dir.(73,74) Ters kullanım bağımlılığı olmaksızın I_{kr} blokajına ek olarak amiodaron homojen bir biçimde refraktörlük heterojenitesini azaltarak ve myokardı reentrye daha az duyarlı hale getirerek aksiyon potansiyeli süresini uzatmaktadır.(75) Güvenilirliği açıklamaya yardımcı ek elektrofizyolojik etkileri, EAD'yi azaltabilen nonkompetitif β antagonizma ve L-tipi kalsiyum kanal blokajını kapsar.(71)

Torsades de pointes'in sellüler mekanizmasını kardiyak aksiyon potansiyeli, kalbin elektrik aktivitesini oluşturmak üzere spesifik kanallarda hareket eden iyonlar sayesinde meydana gelen transmembran voltaj ve süre arasındaki ilişki gösterir. Aksiyon potansiyelinin faz 0'ı olarak kabul edilen membran depolarizasyonu pozitif yüklü sodyum iyonlarının hücre içine hareketinin net akımının sonucudur. Bu hareket istirahat membran potansiyelini -90'dan +40'a değiştirir. Bu pozitif voltaj transient dış potasyum akımını (I_{to}) aktive eder, bu faz 1 boyunca devam eder ve hızlı repolarizasyona neden olur. Aksiyon potansiyelinin plato fazı (faz 2) en kompleks kısımdır çünkü birçok akım, membran potansiyelinde küçük etkilere sahiptir fakat hiçbir akım predominant değildir. Sodyum, kalsiyum, potasyum ve klor akımlarının tümü plato fazında etkilidir ve bu multiple komponentler faz 2'yi kardiyak aksiyon potansiyelini en dinamik faz haline getirir. Pozitif yüklü potasyum iyonlarının hücreden net dışı akımı sonucu faz 3'ü meydana getirir. Diastol sırasında membranlar polarize bir şekilde kalmaktadır ve potasyum iyonların equilibrium potansiyeli -90 mV'tur çünkü bu süre zarfında geç potasyum kanalları bu dönemde membran potansiyelinde öncüdür. Purkinje liflerinde potasyum hücre dışına doğru çıkışı ve pacemakerın aktivasyonu ve sodyumun yavaşça dışarı sızması iya kanallarında hızlı bir şekilde içe doğru aktivasyona neden olur.

Kalbin elektiriksel aktivasyonu karmaşık ve birbiri ile uyumlu birçok iyon ve kanalların senkronize halde çalışması gerçekleşir. Fakat bu karmaşıklık değişik noktalarda kendisine de sorun yaratmaktadır. Torsades de pointes'in gerçek ve tam mekanizması şu an için muammadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere

göre tam memebran repolarizasyonunun problemi QT uzaması ve Torsades de Pointes'e neden olmaktadır.Eğer bu problem plato(faz 2)veya erken repolarizasyon fazı(faz 3)sırasında olursa, bu erken after depolarizasyon (EAD) olarak nitelendirilir.Beklendiği gibi EAD aksiyon potansiyeli zamanını uzatmaktadır ve bu QT intervalinin uzamasına neden olmaktadır.EAD'nin ortaya çıkmasından hemen önce bir aksiyon potansiyeline ihtiyaç göstermesi onların uyarılmış olduğunu düşündürmektedir.EAD'nin oluşma süresinin bütün hücre tipleri ile bağlantısı bulunamamıştır.Deneysel çalışmalar gösteriyor ki Torsades de Pointes daha çok purkinje hücreleri ya da özelleşmiş ventriküler hücreler(M hücreleri) ile bağlantılıdır.M hücreleri daha çok sol ventrikülün epikardium ve endokardium arasında birçok türde bulunmaktadır.(köpekler,Gine domuzları ve insanlar)(76-77-78) M hücreleri sol ventrikülün değişik bölgelerinde heterojen olarak bulunmaktadır ve M hücreleri daha çok küçük, yavaş aktive olan ve geçikmiş uyarılar üreten (IKS) ve daha büyük, geç Na uyarılarında bulunur.(geç INA)(75-80) Bunun bir sonucu olarak M hücrelerinin uyarılarının aksiyon potansiyeli gözle görülür bir şekilde uzamıştır ve EAD bradikardi, duraklamalar, iskemiler ve K kanal blokerleri antiaritmik ilaçlara bağlı oluşabilmektedir.EAD'ler bireysel ve grup olarak çalışabilir.(79-80)Özellikle iletim potansiyelinin plato fazında ki osilasyonlarda görülmektedir.Eğer EAD membran potansiyel sınırını ulaşırsa tekrarlayan depolarizasyonlar oluşabilir ve bu hemen bitişiğindeki myokarda sıçrar,sonuçta taşiaritmi olurşur.

Torsades de Pointes'in ilk atımlarından EDA'ler bir rol oynuyor olabilir.Aritminin oluşmasında sadece birçok odaktan after depolarizasyon olması etkin değildir.Deneysel çalışmalar gösteriyor ki yeni polarize olmuş dokuların aktivasyonu tekrarlayan bir şekilde bir elektriksel döngü şeklinde olmaktadır ve bu Torsades de Pointe'in oluşması için rol oynamaktadır.(79)Bir diğer hipoteze göre EDA'nin oluşmasını sağlayan bazı faktörler myokarddaki refraktör dönemlerin heterojenitesine neden olur ve bu döngü şeklinde aritmilere neden olabilir.Bu alanda daha çok çalışmalar yapılması gerekir ki Torsades de pointes'in insan kalbinde yaptığı tüm mekanizmayı açıklmak için bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kazanılmış uzun QT sendromu ve PMVT'nin tedavisi hemodinami üzerine etkisine bağlı olarak değişmektedir. Kısa süreli ve kendiliğinden sonlanan atakları

olan asemptomatik hastalara acil girişim gerekmemekle beraber tetikleyici etkenin düzeltilmesi gerekmektedir. Sürekli PMVT'nin sonlandırılmasında elektriksel defibrilasyon 200 joule (J) ile başlanarak cevaba göre 300 J ve 360 J ile yapılabilir ve genellikle başarıyla aritmi sonlandırılır. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra fizik muayene ve 12 derivasyonlu EKG (QT uzaması olup olmaması), miyokardiyal iskemik veya infarktüs açısından uygulanmalıdır. Geri döndürülebilir metabolik problemler açısından serum biyokimyası ile kardiyak enzimler çalışılmalıdır. Herhangi bir neden saptanmadıysa profilaktik ve/veya kurtarıcı tedavi uygulanmalıdır. Kazanılmış PMVT'de ve TdP'de akut profilaksi kapsamında intravenöz Mg, lidokain, kalbi hızlandırmak üzere geçici pacing veya izoproterenol uygulanmalıdır.

Kısa QT sendromu; yüksek rekürren senkop, PMVT ve ani ölüm riskiyle ilişkili kalıtsal kardiyak iyon kanalı bozukluğu olan son zamanlarda çeşitli ailelerde tanımlanmıştır. Bu hastalar normal kalp hızlarında aşırı kısa veya olmayan ST segmenti ve uzun sivri T dalgasıyla ilişkili olarak aşırı kısa QT intervallerine ($QT_c < 320$ milisaniye) sahiptirler (46,48). İlk olarak Gaita ve ark. tarafından 2003 yılında tanımlanmış olan bu sendrom şimdiye kadar altı ailede, yaşları üç ay ile 84 arasında değişen 40 hastada görülmüştür. QT intervalinin 300 ms'nin altında olması ile beraber ya atrial veya ventriküler fibrilasyon veya bunlarla ilişkili semptomların olması ya da kalp nedenli ölüm veya kısa QT sendromu ile ilgili aile öyküsü varlığı ile tanı konulmaktadır.(46-47) Kısa QT sendromu en yeni tanımlanan kardiyak kanalopatidir. Bu sendromlarda potasyum kanallarını kodlayan ve repolarizasyona etkili üç gende mutasyon saptanmıştır. Bunlardan ilki SQT1'e yol açan ve HERG proteinini kodlayan, yedinci kromozomda yerleşmiş olan KCNH2 genindeki mutasyondur. Burada hücre dışına yönelen geçikmiş düzeltici potasyum akımının hızlı komponentinde (IKr) fonksiyon artışı söz konusudur. SQT2'ye yol açan ise KvLQT1 proteinini kodlayan ve 11'inci kromozomda yerleşmiş olan KCNQ1 genindeki mutasyondur. Burada ise hücre dışına yönelen geçikmiş yöneltici potasyum akınlarının yavaş komponentinde (IKs) fonksiyon artışı vardır. SQT3'e neden olan mutasyon ise Kir2.1 ve IRK1 proteinlerini kodlayan KCNJ2 geninde meydana gelmektedir. son mutasyon 17'inci kromozomda saptanmıştır ve daha nadir görülmektedir. bu genlerde oluşan mutasyonlar sonucunda, kodlanan iyon

kanallarında potasyum kanal blokerlerine karşı duyarsızlık da meydana gelmektedir. Kısa QT sendromlarını oluşturan bu üç farklı gendeki mutasyonlar sonucu, repolarizasyon fazının ikinci (plato fazı) ve üçüncü (yavaş geç repolarizasyon) dönemlerinde potasyum iyonunun hücre dışına çıkışına neden olacak şekilde iyon kanallarında işlev bozuklukları oluşmaktadır. Böylelikle, repolarizasyon ve QT intervali kısalmaktadır. Artmış repolarizasyon dispersiyonu ile birlikte efektif refrakter periyotlardaki azalma, re-entri (yeniden giriş) için uygun bir ortam sağlamaktadır. Bu durum, atriyum ve ventrikül fibrilasyon ve ani kardiyak ölümle sonuçlanmaktadır. Sınıf IC ve sınıf III antiaritmik ilaçlar QT intervali üzerinde az bir etkiye sahiptir fakat ön hazırlık bilgileri kinidinin etkili olabileceğini söylemektedir (46). Atrial fibrilasyonun ve aşırı duyarlılıkla sonuçlanan belirgin T dalgalarının sık birlikte bulunmasının bu hastalarda uygun olmayan şok riskini artırmasına rağmen, ICD'ler en etkili tedavidir.

Fokal olarak tetiklenmiş PMVT; epizotları sıklıkla sağ ventrikül çıkış yolundan veya sol ventrikülün distal Purkinje ağından kaynaklanan, uniform morfolojili, prematüre kontraksiyonlar tarafından tetiklenenlerde egzersiz ile bağlantılı olması gerekmeyen, senkop ve PMVT ataklarıyla karakterize çeşitli hasta grupları rapor edilmiştir (50-52). Klinik değerlendirmede yapısal kalp hastalığını, uzun QT sendromu ve Brugada sendromunu dışlar. PMVT ve VF'ye ilerleyebilir ve önemli bir ani ölüm riski vardır. Başlatıcı atımın eşleşme intervalleri kısa olabilir (genellikle kısa eşleşmiş TdP olarak tanımlanır) veya repolarizasyonun sonunda veya daha sonra meydana gelebilir. Başlatıcı kompleksin kateter ablasyonunun takip eden PMVT epizotlarını ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir (53).

1992'de Brugada ve Brugada (82) sağ prekordiyal EKG derivasyonlarında sağ dal bloğu paterni ve ST segment elevasyonu gösteren yeni bir klinik antite bildirmişlerdir. Hastalık idiyopatik VF'nin bir alt grubu olarak da kabul edilmektedir ve Brugada sendromu adı verilmiştir. Semptomlar tipik olarak 30-40 yaşları arasında ve erkeklerde daha sık olarak görülür. Brugada sendromu PMVT, senkop ve ani ölüm olarak ortaya çıkmaktadır (83-85). Ailesel patern genellikle gözlenmekte olup SCN5A'da hastaların %20 ile %40'ında sodyum kanalı fonksiyonunun kaybına yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır (84-85). Brugada sendromunun EKG belirtileri geçici veya gizli olabilir, fakat sodyum kanal blokerleri (ajmalin, flekainid ve

prokainamid) (86-87), vagotonik uyarı (88) veya ateş (89) ile açığa çıkabilir. Bu sendromda sağ ventrikül epikardiyumunda, faz 1'den (hızlı erken repolarizasyon) sorumlu, dışarı yönelimli geçici potasyum akımlarında (Ito) artma kaydedilmiştir. Böylelikle hücre içi pozitiflik azalmakta ve aksiyon potansiyeli süresi kısalmaktadır. Ancak, bu durum endokarda görülmediğinden, epikardla endokard arasında voltaj gradienti meydana gelir. Elektrokardiyografide sağ prekardiyal derivasyonlarda gözlenen ST segment yükselmesinin nedeni budur. Öte yandan, aksiyon potansiyelindeki azalma epikardın her bölümünde homojen olarak gerçekleşmez. Böylece, epikard içerisinde farklı repolarizasyon dağılımı oluşur ve faz 2 re-entri adlı mekanizma ile tehlikeli ventrikül taşiaritmilerine neden olur. (90-91) Tesadüfî Brugada türü EKG bulgularının aile öyküsü bulunmayan asemptomatik kişilerde görülmesinin tanısal ve prognostik önemi klinik karar vermede tartışmalı ve henüz çözüme kavuşturulmamış giderek büyüyen bir sorundur. Brugada ve arkadaşları (92) cinsiyetin erkek olması, spontan ST segment elevasyonu ve indüklenebilir VT'si / VF'si yüksek risk göstergesi olarak saptamışlardır. Brugada sendromu bulunan yüksek ani ölüm riski altındaki hastalarda seçkin tedavi ICD implantasyonudur (93-94). Beta bloker ve amiodarone tedavide etkili değildir (95).

Katekolaminerjik PMVT klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Tipik olarak çocuklukta kendini gösterir. Klinik özellikler; normal QT intervali olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda, efor veya stres bağımlı senkop, polimorfik veya iki yönlü VT veya kardiyak arresttir (96-61). PMVT sıklıkla rutin ambulatuvar görüntülemelerde gözlenmekte ve egzersiz testi veya katekolamin infüzyonu esnasında üretilebilmektedir. Katekolaminerjik PMVT hastaların %40-%60'ında kardiyak ryanodin reseptör geninde (Ry R2) (96) veya calsequestrin 2 geninde (CASQ2) (100) mutasyonlar görülmüştür. Genotip-fenotip analizde erkeklerin kardiyak olaylar bakımından daha yüksek risk altında olduğu ve mutasyon taşıyıcıların daha genç yaşta semptomatik hale geldiği gösterilmiştir (101). Katekolaminerjik PMVT tedavisi beta adrenerjik blokerler (101,102) ve ICD implantasyonundan (103) oluşmaktadır.

Konjenital uzun QT sendromu tahmini prevalansı 1/3000-1/5000 olan seyrek bir hastalıktır (104-106). Uzamış QT intervali (erkek hastalarda ≥ 440 milisaniye, kadın hastalarda ≥ 460 milisaniye) ile karakterize, T dalga anormallikleri ve TdP'i

de içeren bir polimorfik ventriküler aritmi eğilimiyle ilişkilidir (53). Klinik prezentasyon oldukça değişken olup subklinik formlardan senkop, nöbet veya ani ölüme kadar değişen bir yelpazeye sahiptir. Bu bozukluklar tipik olarak en yaygın şekliyle değişken penetranslı otozomal dominant paternde (Romano-Ward sendromu); daha az olarak da sağırlıkla ilişkili otozomal resesif paternde (Jervell-Lange-Nielsen) kalıtılır. Moleküler genetik çalışmalarda kardiyak repolarizasyonu kontrol eden iyon kanalı proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır (106). Günümüze kadar yedi genetik (LQTS 1-7) varyant tanımlanmıştır (53). Senkop ve bayılma uzun QT sendromunun tipik belirtileridir. Fiziksel ve emosyonel stres (örneğin ; korku, öfke, yüksek seli gürültü, aniden uyanma) ortaya çıkmasını sıklıkla hızlandırır (107). Konjenital uzun QT sendromu; yenidoğan dönemi de (ani bebek ölümü sendromunda dahil) (108) dahil yaşamın ilk iki dekadında başlarsa da ilk belirtiler özellikle kadınlarda (107) yaşamın daha sonraki döneminde de ortaya çıkabilir. LQT3’de kardiyak olaylar dinlenme ve uyku sırasında daha sık ortaya çıkarken, LQT1’de emosyon ve egzersiz ile (özellikle yüzme) ilişkilidir ve LQT2’de işitsel uyarılar ile ilişkilidir (107,109). Mutasyonları saptanmış hastaların en az %10 ile %20’si başlangıçta normal QT intervali gösterebilirler (109,110). Epinefrin infüzyonu gibi provakatif testler gizli uzun QT sendromunun açığa çıkmasında yararlı olabilir (111). Beta blokerler tedavinin temel taşıdır (112,113). Meksiletin LQT3 tedavisinde yararlı olabilmektedir (114,115). Rekürren senkop atakları ya da ani kardiyak ölümden kurtulmuş hastalarda ICD implantasyonu düşünülmelidir (1).

2.4. Ventriküler Flutter

Ventriküler flutter, görünüşde bir sinüs dalgası olarak ortaya çıkar. 150 ile 300/dakika (genelde 200) bir hızda görülen düzenli ve geniş dalgalanmalar şeklindedir. Düzenli VT ve ventriküler flutter arasındaki ayrımın yapılması güçtür. Hemodinamik kollap görülür. VFL bilinç kaybı, nöbetler ve apnelerle birlikte senkop sonrası ortaya çıkar ve eğer ritm kontrol altına alınmazsa ölüme sonuçlanır. Tansiyon ölçülemez ve kalp atışları genellikle duyulmaz. Hayata geri döndürülen hastaların çoğunda koroner arter hastalığı mevcuttur. Tedavide senkronize olmayan ve 200 J ile 360 J arasındaki ani doğru akımlı elektrik şoku bilinç kaybına sebep olan VFL için uygulanması zorunlu bir terapidir. VFL’nin başlamasına katkıda

bulunan koşulların araştırılması yapılmalıdır ve mümkünse bu koşullar ortadan kaldırılmalıdır.

2.5. Ventriküler Fibrilasyon

Ventriküler fibrilasyon sol ventrikülün hızlı, kaotik ve asenkron kontraksiyonu ile karakterizedir. VF'de yüzey elektrokardiyogram hızlı, irregüler, dismorfik bir paterndedir ve belirgin QRS kompleksleri izlenmez. VF hızlı hemodinamik kollaps ile ilişkilidir ve hastane dışı kardiyak arreste yol açan aritmilerin en sık görülenidir. Kardiyak arrest geçirmiş hastalar tekrarlayan arrest için belirgin riske sahiptir (116). VF mekanizmasını anlamamız hayvan ve bilgisayar simülasyon modelleriyle mümkün olmuştur. Deneysel çalışmalarda VF yayılması için mekanizmanın fonksiyonel re-entry olduğunu düşündürmektedir. Matematiksel modellerde bu fonksiyonel re-entry dalgaları sabit olmayan dönen spiral dalgalar görünümüne sahiptir (117-119). Bu dalgaların sürekli değişen görüntüsü ve ventrikülün kompleks 3 boyutlu geometrisi 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda veya ritm trasesinde görünen karmaşık kaotik görünümün sebebini açıklar.

Koroner arter hastalığı ve Mİ, VF ve kardiyak arrestin en sık sebebidir (120). VF'nin diğer sebepleri; dilate kardiyomiyopati (121), hipertrofik kardiyomiyopati (122), miyokardit (123), valvuler kalp hastalığı (124), konjenital kalp hastalığı (125), ilaçlar ile proarritmi (126), asit-baz elektrolit anormallikleri (127,128), uzun QT sendromu (129), kısa QT sendromu (130) ve Wolf parkinson white (WPW) sendromu olan hastada atrial fibrilasyondur (131).

Ventriküler fibrilasyonun etiyojisinin aydınlatılması risk belirlemede ileride gelişebilecek olan VF ataklarının önlenmesinde yardımcı olabilir. Koroner arter hastalığına bağlı miyokardiyal iskemisi olan hastaların revaskülarizasyonu, WPW sendromu olan hastalarda yan dal ablasyonu veya proaritmik ilaçların kesilmesi gelecekteki VF atakları riskini azaltabilir. Ancak geri dönüşümlü sebeplerle arrest geçiren hastalar gelecekteki VF atakları için risk altında olmaya devam etmektedir. AVID çalışmasının bir analizinde Wyse ve ark. VT veya VF için geri dönüşümlü sebebi olanlar ile geri dönüşümsüz sebebi olanlar arasında benzer mortalite oranları olduğunu rapor etmişlerdir (132).

Kardiyak arrestin erken döneminde VF en sık karşılaşılan aritmidir. VF hastalarına acil defibrilasyon uygulanmalıdır. Erken defibrilasyon AHA'nın yaşam zinciri için vazgeçilmez parçadır (133). VF'de defibrilasyon için her 1 dakika geçikme hayatta kalma şansında %7-10 azalmaya neden olur (134). Önerilen monofazik şok için başlangıç enerjisi 200 J'dür, devamında 300 J arkasından 360 J'dür. Bifazik defibrilatörler daha az enerji gerektirmesi nedeni ile avantaja sahiptir.

Ventriküler fibrilasyon nedeni ile arrest geçiren hastaların tedavisinde sebebi anlamaya ve tekrarı önlemeye odaklanılmalıdır. Çoğu kardiyak arrest koroner arter hastalığında meydana geldiği için tüm hastalar epikardiyal koroner hastalık yönünden genellikle koroner anjiyografi ile değerlendirilmelidir. Ek olarak seri kardiyak enzim değerlendirilmesi, sol ventrikül fonksiyonları için ekokardiyografi değerlendirilmesi yapılmalıdır. Yapısal olarak normal kalbe sahip, iskemi veya miyokard infarktüsü kanıtı olmayan hastalar WPW sendromu, ilaca bağlı proaritmi, uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, Brugada sendromu, katekolaminerjik VT gibi diğer VF etiyolojileri açısından araştırılmalıdır.

Ventriküler fibrilasyon akut Mİ seyrinde meydana geldiği zaman genellikle koroner oklüzyonu takiben ilk 4 saat içinde oluşur. GISSI -2 çalışmasında erken VF başvurudan sonraki ilk 4 saat içinde meydana gelme oranı % 3.1 iken, geç VF (4-48 saat arasında) insidansı sadece % 0,6 saptanmıştır. Hem erken hem geç VF hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörleri olarak saptanmıştır. Taburculuk sonrası 6 aylık ölüm oranları hem erken hemde geç VF sub gruplarında ve kontrol grubunda benzer saptanmıştır (135). Akut Mİ olan tüm hastalar eğer uygunsa revaskülarizasyon yapılması ve asetilsalisilik asit, beta bloker, statin ve anjiyotensin konverting enzim inhibitöründen oluşan medikal tedavi verilmesi önemlidir. Kronik iskemik veya non-iskemik kardiyomyopati ve düşük ejeksiyon fraksiyonu olan VF geçiren hastalarda VF arrest rekürrens oranı yüksektir. Bu hasta grubunda agresif tedavi önemlidir. Hastalar stabilize oldükten ve bütün reversibl geri dönüşümlü VF nedenleri düzeltildikten sonra VF arresti geçirmiş hastaların çoğuna ICD implantasyonu yapılmalıdır. Defibrilatör implantasyonu kardiyak arrest geçirmiş hastaların tedavisinde temel destekdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmadaki veriler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji A.D. koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen 32 hastanın (ortalama yaş 60 ± 8 yıl) Torsades de pointes tanımlanan 50 ritm şeridinden elde edilmiştir. 28 Nisan 2011 tarihli gün ve PR-11-04-28-24 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde (KYBÜ) yatışları sırasında monitörizedy ve EKG şeritleri sürekli monitörizasyondan çıktı alınarak elde edildi. Antiaritmik ilaç (beta-blokerler hariç) alan ve daha önce ventriküler taşiaritmi öyküsü olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmedi. KYBÜ’de yatışları süresince hem ani başlangıçlı hem de ani başlangıçlı olmayan taşiaritmi epizodları hikayesi olan hastalar da çalışmadan çıkarıldı.

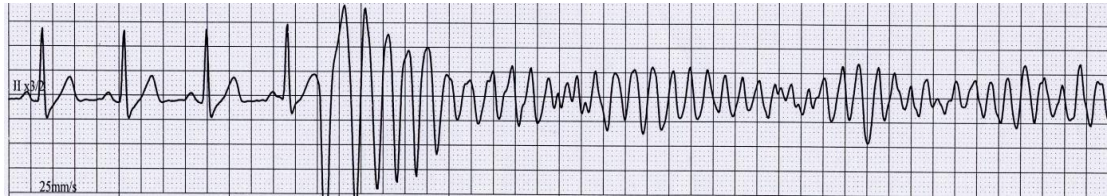
TdP, uzamış repolarizasyonlu, konjenital veya akkiz QT intervali uzaması durumunda meydana gelen polimorfik VT olarak kabul edildi. TdP, ani başlangıçlı ve ani başlangıçlı olmayan ventriküler taşiaritmiler olarak sınıflandırıldı. Bir ventriküler ektopik vuruyla başlangıç göstermeyen taşiaritmiler ani başlangıçlı TdP, olarak isimlendirildi. Kısa-uzun-kısa düzen gösteren tek ya da multipl ektopik vuruyla başlangıç gösteren taşiaritmiler ise ani başlangıçlı olmayan TdP olarak tanımlandı. Önceden gelen RR siklus uzunluğu (TdP’den önceki 8 RR intervalinin ortalamasını tanımlar), taşiaritmilerin döngü süresi, eşleşme aralığı (CI: coupling interval) ve ilk taşiaritmi atımının prematürite indeksi (PI: prematurity index) incelendi. Başlangıçdaki taşikardinin eşleşme aralığı taşiaritminin ilk atımı ile taşiaritmiden önce gelen son atım arasındaki süre olarak tanımlandı. Prematürite indeks (PI), taşiaritmeyi başlatan eşleşme aralığının (CI) döngü süresine oranı olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizde eşleşmemiş student t testi ve gruplar arasında devamlı değişkenlerin karşılaştırması için farklılıkların analizi ve ayrı değişkenlerin analizi için χ^2 kare testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

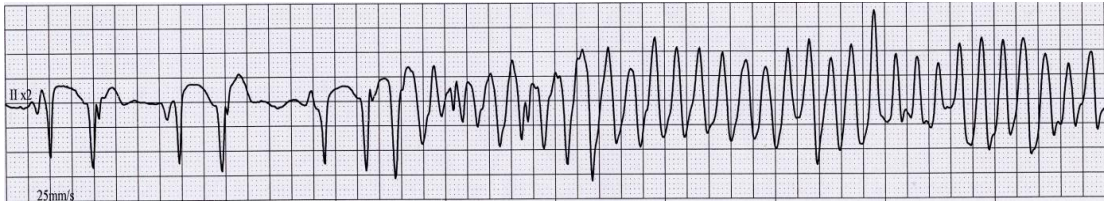
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji A.D. koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen 32 hastanın (ortalama yaş 60 ± 8 yıl) Torsades de pointes tanımlanan 50 ritm şeridi çalışmamıza alındı. Toplamda, 5 hastada 3 ,7 hastada 2 , 21 hastada 1 TdP epizodu saptandı. Ani başlangıçlı olmayan epizod sıklığı ani başlangıçlı epizoda göre daha fazlaydı (32 epizod [%64] karşı 18 epizod [%36]). Ani başlangıçlı olmayan grupta 10 epizod (%32.25) multipl komplekslerle başlarken, 22 epizod (%68.75) tek bir ektopik atımla başlamıştı. Ani başlangıçlı olmayan TdP hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü (55 ± 7 'ye karşı 38 ± 6 , $p<0,001$) (Tablo 4.1). Ani başlangıçlı olmayan taşiaritmiler ani başlangıçlılara göre daha kısa eşleşme aralığına (CI) sahipti. Benzer şekilde TdP döngü süresi ani başlangıçlı olmayan taşikardilerde daha kısaydı (Tablo 4.2). Ani başlangıçlı olmayan TdP epizodları taşikardinin ilk atımının morfolojisine göre alt gruplara ayrıldığında, TdP'nin 26'sı (%81.25) benzer birinci atıma sahipken, 6'sı (%18.75) bir sonraki TdP atımı ile benzer değildi.

Çalışmamızda yer alan hastalarda gözlenen TdP örnekleri:



Şekil 4.1. Ani başlangıçlı Torsades de Pointes. Taşikardiye ektopik vuru öncülük etmiyor.

Çalışmamızda yer alan hastalarda gözlenen TdP örnekleri:



Şekil 4.3. Kısa-uzun-kısa dizimli ve ani başlangıçlı olmayan Torsades de Pointes. Taşikardiye ektopik vuru öncülük ediyor.

Çalışmamızda yer alan hastaların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri:

Tablo 4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

	Ani başlangıçlı (n=10)	Ani başlangıçlı olmayan (n=22)	P
Yaş	59±6	69±8	<0.05
Erkek n (%)	6 (60)	16 (73)	NS
Hipertansiyon n(%)	4 (40)	10 (45)	NS
Hiperkolesterolemi n(%)	7 (70)	15 (68)	NS
Sigara n(%)	6 (60)	18 (82)	<0.05
Diabetes mellitus n(%)	4 (40)	7 (32)	NS
Mİ n(%)	7 (70)	13 (59)	NS
ASA kullanımı n(%)	9 (90)	22 (100)	NS
LVEF(%)	55±7	38±6	<0,001
Özgeçmişde senkop/arrest n(%)	4 (40)	9 (40)	NS
ACE inhibitör / ARB kullanımı n(%)	8 (80)	17 (77)	NS
Beta bloker kullanımı n(%)	7 (70)	16 (73)	NS

MI: Miyokardiyal infarktüs, **LVEF:** Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu, **ACE:** Anjiotensin converting enzim inhibitörü, **ARB:** Anjiotensin reseptör blokeri **ASA:**Asetilsalisilikasit

Tablo 4.2. Hastaların Elektrofizyolojik Özellikleri

	Ani başlangıçlı (n=18)	Ani başlangıçlı olmayan (n=32)	P
CL-SR (ms)	885±190	940±198	<0.05
CL-TDP (ms)	260±42	216±32	<0.05
CI (ms)	680±200	518±165	<0.001
PI	0.88±0.5	0.74±0.4	<0.01
QTc (ms)	458±72	470±68	NS

CL: Döngü süresi **CL-SR:** Taşikardi öncesi sinus vurularının ortalama döngü süresi **CL-PVT-VF:** Taşikardinin ortalama döngü süresi **CI:** Eşleşme aralığı, **PI:** Prematürite indeksi **QTc:** Düzeltilmiş QT süresi

5. TARTIŞMA

Ciddi ventriküler aritmiler farklı mekanizmaların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Genellikle farklı tedavi stratejilerine ihtiyaç göstermesi nedeni ile VT'nin polimorfik özelliğinin klinik olarak tanımlanması oldukça önemlidir. Polimorfik ventriküler taşikardi (PMVT), morfolojik, aks ya da her ikisinde de sık ve hızlı değişikliklerin gözlendiği QRS kompleksleriyle karakterize 100/dakika dan fazla hıza sahip ventriküler bir ritimdir (1). PMVT'nin klinik spektrumu kısa, asemptomatik, kendiliğinden sonlanan epizodlardan, rekürren senkop ya da ani kardiyak ölüme kadar değişebilir. Torsade de point (TdP) terimi sadece uzamış repolarizasyonlu, konjenital veya akkiz QT intervali uzaması durumunda meydana gelen PMVT için kullanılır

Holter EKG kayıtlarının kullanılması ve ICD'ler aracılığıyla intrakardiyak elektrogram analizlerinin elde edilmesi; ventriküler aritmilerin başlangıç modellerinin incelenmesine imkan tanımış, böylece ventrikül taşikardisinin başlangıcındaki mekanizmaların belirlenmesi fırsatı doğmuştur. Biz de çalışmamızda Tordes de Pointes'in oluşumuna katkıda bulunan ve tetikleyen faktörlerin başlama paterni, klinik ve elektrofizyolojik karakteristikler arasında bir ilişki bulunup bulunmadığının belirlemek için farklı başlangıç paternli ventriküler taşiaritmilerin elektrofizyolojik özelliklerini araştırdık.

Daha önce yapılan holter monitorizasyon çalışmalarında edinsel TdP hastalarında uzun QT sendromunun duraklamaya bağımlı olduğu ve kalp hızındaki ufak artışların genellikle kısa-uzun-kısa fenomeni takip ettiği gösterilmiştir. Ayrıca erken bir vurunun ekstrasistol sonrası duraklamayı oluşturduğu, takip eden düzenli atımda gözlenen TU değişikliklerinin bir sonraki prematür ventriküler vurunun öncülü olduğu, bu atımın TdP nin başlayacağını gösterdiği belirtilmiştir. Bu sürecin tekrarlanması TdP oluşması için gerekli olduğunda, kaskad fenomeni olarak adlandırılır. Konjenital uzun QT de TdP nin başlama süreci üzerine yapılan daha fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yapılan literatür taramasında konjenital uzun QT Sendromu olanların %80'inde TdP sıklıkla prematür bir vuruyla sonuçlanan bir duraklamadan önce meydana gelmiştir.

Gilmour ve arkadaşları edinsel uzun QTde, prodromal duraklamada QT intervalinin kritik uzunluk gösterdiğini ve QT intervalindeki uzamanın TdP

oluşumuna öncülük ettiğini göstermişlerdir. Dahası, QT intervalinin uzaması önceki olayların özetidir. TdP başlangıcında 2 farklı ana patern tanımlanmıştır: 1) Ventrikuler ektopi ile başlayan (ani başlangıçlı olmayan TdP), 2) Ventrikuler ektopi olmaksızın başlayan (ani başlangıçlı TdP). Bizim çalışmamızda hem ani başlangıçlı hem de ani başlangıçlı olmayan TdP grubunda QTc süreleri uzamıştı ve her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Sınırlı sayıda olmakla birlikte monomorfik VT başlangıç paternlerinin incelendiği birkaç çalışma da bulunmaktadır Bunlarda biri Görenek ve arkadaşları (109) tarafından ICD'li hastalardaki farklı başlangıç paternlerine sahip MVT'lerin elektrofizyolojik özellikleri incelendiği çalışmadır. Bu çalışmada %85,7'sinde koroner arter hastalığı bulunan 21 MVT'li hastanın 74 intra-kardiyak elektrogram kaydı değerlendirilmiş, farklı başlangıç paternlerine sahip MVT'ler arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda önemli farklılıklar bulunduğu ve ani başlangıçlı olmayan grubun en düşük değerlere sahip olduğu gözlenmiştir. Ani başlangıçlı olmayan taşikardi ile karşılaştırıldığında ani başlangıçlı taşikardi daha kısa önceden gelen RR intervaline sahipti. Daha yüksek hızlara sahip ani başlangıçlı olmayan MVT'ler, düşük ejeksiyon fraksiyonuyla ilişkiliydi ve RR döngüsünde kısalma olmadan ani başlangıçlı taşikardiden daha sıklıkla meydana gelmekteydi.

ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring) çalışması araştırmacıları taşikardinin ilk atımıyla sonrakilerin benzer olduğu MVT'nin holter kayıt analizlerine dayanarak önce gelen RR intervalinde kısalmayla birliktelik gösterdiğini ve bu tip re-entran taşikardinin (103-107) başlangıcında otonomik sinir sisteminin rol aldığını ileri sürdüler. Bu bulgular ICD kayıtlarından elde edilen elektrokardiyogramlara göre MVT'nin %85'nin başlangıcı geç çift ventriküler ektopik vuruyla, %13'ü erken çift ektopik vuruyla, %2'si kısa-uzun-kısa düzenle başladığı Taylor ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmasıyla da desteklenmiştir. Saeed ve arkadaşları (107) MVT'si olan hastaların %56'sının geç çiftleşmiş ventriküler ekstrasistolle, %28'nin ani başlangıçlı, geri kalanının ise pace indüklemesinin sonucu oluşan MVT olduğunu gözlemlemişlerdir.

Görenek ve arkadaşlarının (3) yaptığı bir çalışmada akut ST yüksekliği Mİ'li 173 hastadan elde edilen MVT'li 255 ritm şeridinde ani başlangıçlı olmayan epizodlar ani başlangıçlılara göre sıklıkla (172 epizoda [%67.4] karşı 83 epizod

[%32.5]). Taşikardiyi başlatan ventriküler ektojik vurunun morfolojisi 127 epizodda (%73.8) MVT'nin ilk vurusuyla benzerken, geri kalan 45 epizodda (%26.1) benzer değildi. Ani başlangıçlı olmayan grupta 55 epizod (%32) multipl komplekslerle başlangıç gösterirken, 117 epizod (%68) tek ektojik vuruyla başlangıç göstermekteydi. Ani başlangıçlı olmayan MVT hastalarının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü. Ani başlangıçlı MVT ile karşılaştırıldığında ani başlangıçlı olmayan MVT'ler daha kısa eşleşme aralığına (CI) ve daha kısa prematürite indeksine (PI) sahipti. Benzer şekilde, ani başlangıçlıyla karşılaştırıldığında ani başlangıçlı olmayan MVT grubunda VT döngü süresi daha kısaydı. Diğer yandan ani başlangıçlı taşikardiler daha kısa erken gelen RR intervaliyle birliktelik göstermekteydi.

ICD ile birlikte verilen tedavilerin özelliklerini ve PMVT'nin başlangıç paternlerinin incelendiği başka bir çalışmada ise PMVT mekanizmaları MVT mekanizmalarından farklı olmasına rağmen PMVT'deki sonuçlar MVT ile benzer olarak saptandı. Ani başlangıçlı olmayan epizodlar ani başlangıçlılara göre daha sıkı ve ani başlangıçlı olmayan bir çok PMVT epizodu multipl şok tedavisine ihtiyaç göstermekteydi. Ani başlangıçlı olmayan PMVT'lerde aritmiyi sonlandırmak için verilen ortalama şok enerjisi daha yüksekti (110).Bu çalışmada elde edilen veriler PMVT başlangıç şekillerinin bilinmesinin tedavinin şekillenmesinde önemli olduğunu vurgulamıştır.

Bu çalışmadaki tüm hastalar KYBÜ'de yattıkları sürece monitörizeydi ve EKG kayıtları sürekli monitör sistemlerinden yazdırılarak elde edildi. Literatürde bu yolla TdP'li hastalarının başlangıç paternlerinin araştırılması için tasarlanmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Görenek ve arkadaşları tarafından 1993 ve 1997 yılları arasında 60 köpek üzerinde yapılan TdP çalışmasında, edinsel TdP gözlenen 26 deneğin 7'sinde TdP'yi direkt olarak ektojik bir vurunun başlattığı (ani başlangıçlı TdP),diğer 19 denekte ise ektojik vuruların TdP başlangıcından önce görüldüğü saptanmış. Çalışmada 17 denek detaylı olarak analiz edildiğinde elde edilen sonuç prematür ektojik vuruların uzun QT Sendromunda Torsades de Pointes ritminin ortaya çıkmasından önceki olayların spesifik bir sıralaması olabileceğiydi.

Görenek ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 55 akut ST yüksekliği Mİ'li hastanın PMVT, VFL ve VF'li 67 ritm şeridi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilere göre ani başlangıçlı olmayan epizod sıklığı ani başlangıçlı epizoda göre daha fazlaydı (45 epizod [%67.16] karşı 22 epizod [%32.84]). Ani başlangıçlı olmayan grupta 15 epizod (%33.34) multipl komplekslerle başlarken, 30 epizod (%66.66) tek bir ektopik atımla başlamıştı. Ani başlangıçlı olmayan PMVT ve VF'li hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü (52 ± 7 ye karşı 64 ± 7). Ani başlangıçlı olmayan taşiaritmiler ani başlangıçlılara göre daha kısa eşleşme aralığına (CI) sahipti. Benzer şekilde PMVT ve VF döngü süresi ani başlangıçlı olmayan taşikardilerde daha kısaydı. Ani başlangıçlı olmayan PMVT epizodları taşikardinin ilk atımının morfolojisine göre alt gruplara ayrıldığında, PMVT'nin 31'i (%68.88) benzer birinci atıma sahipken, 14'ü (%31.12) bir sonraki PMVT atımı ile benzer değildi. Bizim çalışmamızda da ani başlangıçlı olmayan epizod sıklığı ani başlangıçlı epizoda göre daha fazlaydı (22 epizoda [%68,75] karşı 10 epizod [%32.25]) Çalışmamızda eğer bir hastanın KYBÜ'de yatışları sırasında hem ani başlangıçlı hem de ani başlangıçlı olmayan taşiaritmi periyodu gelişmişse bu hastayı hem ani başlangıçlı hemde ani başlangıçlı olmayan gruba koymak istatistiksel incelemeyi etkileyebileceği ve bu durumda hasta hakkında yorum yapmak zor olacağından bu hastaları çalışmaya dahil etmedik.

Vos ve arkadaşlarının yapmış olduğu Holter EKG kayıtları ve ICD'ler aracılığıyla intrakardiyak elektrogram analizlerinden elde edilmiş olan bir çalışmada ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 33 ± 6 olan %75.6'ında kardiyovasküler hastalık tanısı bulunan 66 PVT'li hastada 97 intrakardiyak elektrokardiyogram değerlendirilmiştir. 23 hastada 1 PVT episodü, 22 hastada 2 PVT episodü, 12 hastada 3 PVT episodü, 5 hastada 7 PVT episodü, 2 hastada 8 PVT episodü ve 7'sinde aynı zamanda VF episodü görülmüş. Ani başlangıçlı olmayan olgularda, VT öncesinde ventriküler ektopik atım görülme sıklığının ani başlangıçlı olanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Taşikardi başlangıç tipleri, yaş gruplarına göre farklılık göstermiyordu. Her iki aritmi paterninde kullanılan antiaritmik ilaç tedavisinde belirgin farklılık yoktu. Ani başlangıçlı olmayan PVT aritmili hastalarda LVEF daha düşüktü. Ani başlangıçlı olmayan taşiaritmiler ani başlangıçlılara göre daha kısa eşleşme aralığına (CI) sahipti. Benzer olarak, PVT

siklus uzunluğu ani başlangıçlı olmayanlarda daha kısaydı. Bizim çalışmamızda ani başlangıçlı TdP olguları ani başlangıçlı olmayan olgulara göre daha gençti ve sigara kullanımı oranı daha düşüktü. Her iki grupta grupta hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus ve hiperlipidemi oranları ile ACE inhibitörü/ARB, Beta bloker ve asetilsalisilik asit kullanımları arasında anlamlı fark yoktu. Vos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olarak ani başlangıçlı olmayan TdP'li hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük olarak saptandı (55 ± 7 ye karşı 38 ± 6). Ani başlangıçlı olmayan TdP olguları ani başlangıçlılara göre daha kısa eşleşme aralığına (CI) sahipti ve TdP döngü süresi ani başlangıçlı olmayan olgularda daha kısaydı .Ayrıca ani başlangıçlı olmayan grupta prematurity index ani başlangıçlı gruba göre daha kısaydı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak ritm şeritlerinin analizi TdP'sin genellikle ventriküler ektopik vurularla başladığını göstermiştir. Ani başlangıçlı olmayan TdP sıklıkla daha kısa eşleşme aralığı (CI), daha kısa TdP döngü uzunluğu ve daha düşük ejeksiyon fraksiyonu ile karakterizeydi. Bizim bulgularımız TdP başlangıç tipiyle ilgili daha önce yapılmış çalışmaları destekliyordu. Buna rağmen bu hastalardaki mekanizmaları daha iyi anlayabilmek için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rod Passman, Alan Kadish. Polymorphic ventricular tachycardia, Long QT syndrome and Torsades de pointes, Medical Clinics of North America Volume 85, Issue 2 (March 2001).
2. Dessertenne F: Ventriküler tachycardia with two variable opposing foci. ArchMal Coeur Vaiss 59:263-233,1976
3. Gorenek B. Clinical importance of long-short-long sequences: Analysing the mode of onset of ventricular tachycardias and atrial fibrillation. Int J Cardiol 2008 Jul 31.
4. Vos MA, Verduyn SC, Gorgels APM, et al: Reproducible induction of early afterdepolarizations and torsade de pointes arrhythmias by d- sotalol and pacing in the dog with chronic atrioventricular block. Circulation 1995;91:864-872.
5. Bigger JT Jr. Current approaches to drug treatment of ventricular arrhythmias. Am J Cardiol 1987;60:10F-20F.
6. Bigger JT, Fleiss JK, Leiger R, et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984;69:250-258.
7. Scfulze RA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction: Relationship of ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. Am J Med 1977;62:192-199.
8. Myerburg RJ, Kessler KM, Luceri RFM, et al. Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of frequency and form. Am J Cardiol 1984;54:1355-1358.
9. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, et al. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. Circulation 1981;64:297-305.
10. Kennedy HL: Use of long-term (Holter) electrocardiographic recordings. In Zipes DP, Jalife J (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 716-730.
11. Tchou P, Young P, Mahmud R, Denker S, Jazayeri M, Akhtar M. Useful clinical criteria for the diagnosis of ventricular tachycardia. Am J Med 1988; 84:53-56

12. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, Caceres J, Tchou PJ, Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. *Ann intern Med* 1988; 109:905-12
13. Michel H, Crawford J, John P, DiMarco et al. 2003;14.
14. Eccardt L, Brugada P, Morgan J, Breithard G. Ventricular Tachycardia. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Blackwell Publishing 2006.p.949-967
15. Sadanaga T, Sadanaga F, Yao H, et al. An evaluation of ECG leads used to assess QT prolongation. *Cardiology* 2006;59:263-72
16. Morganroth J, Brozovich FV, McDonald JT, et al. Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia *Am J Cardiol* 1991;67:774-6
17. Molnar J, Zhang F, Weiss J, et al. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers and cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:76-83
18. Vitelli L, Crow RS, Shahar E, et al. Electrocardiographic findings in a healthy biracial population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Cardiol* 1998;81:453-9
19. Sgarbossa EB, Pinski SL, Williams D, et al. Comparison of QT intervals in African-Americans versus Caucasians. *Am J Cardiol* 2000;86:880-2
20. Bazett HC. An analysis of the time-relations of the electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-62
21. Indik JH, Pearson EC, Fried K, et al. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm* 2006;3:1003-7
22. Surawicz B, Knilans T, Chou T-C. *Chou's electrocardiography in clinical practice*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2002
23. Burke JH, Ehlert FA, Kruse JT, et al: Gender-specific differences in the QT interval and the effect of autonomic tone and menstrual cycle in healthy adults. *Am J Cardiol*, 1997; 79:178-181.
24. Larsen JA, Kadish AH: Effect of gender on cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998; 9:655-664.

25. Molnar J, Zhang F, Weiss J, et al: Diurnal pattern of QTc interval: How long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*,1996; 27:76-83,1996.
26. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al: Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* , 1992;8:690-695.
27. Bazett H: An analysis of the time relationship electrograms. *Heart* , 1920; 7:353-370.
28. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM. What clinicians should know about the QT interval.*JAMA* 2003;289.2120-7
29. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol* 1992;70:103
30. Banker J, Dizon J, Reiffel J. Effects of the ventriküler activation sequence on the JT interval. *Am J Cardiol* 1997;79:816-9
31. M Akhtar: Clinical spectrum of ventricular Tachycardia. *Circulation* 1990;82: 1561-1573.
32. Sclarovsky S, Strasberg B, Lewin RF, Agmon J: Polymorphous ventricular tachycardia: Clinical features and treatment. *Am J Cardiol* 1979;44:339.
33. Zilcher H, Glogar D, Kaindl F: Torsades de pointes: Occurrence in myocardial ischemia as a separate entity. Multiform ventricular tachycardia or not? *Eur Heart J* 1980;1:63.
34. Horowitz L, Greenspan A, Spielman S, Josephson M: Torsades de pointes: Electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities. *Circulation* 1981;63:1120-1128.
35. Wellens HJJ, Brugada P, Stevenson W: Programed electrical stimulation of the heart
36. Curry P, Fitchett D, Stubb W, et al: Ventricular arrhythmias and hypokalemia. *Lancet* 2:231-233, 1976 Abstract.
37. Grossman MA : Cardiac arrhythmias in acute central nervous system disease: Successful management with stellate ganglion block. *Arch Intern Med* 136 :203-207, 1976 Abstract.
38. Loeb HS, Stang JM, Gunnar RM, et al: Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia: Treatment by transvenous pacing. *Circulation* 37:210-215, 1968.

39. Ludomirsky A, Klien HO, Sarelli P, et al. QT prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphate insecticide poisoning. *Am J Cardiol* 49:1654-1658, 1982.
40. Singh BN, Gaerder TD, Kanegae T, et al: Liquid protein diets and torsade de pointes. *JAMA* 240:115-119, 1978 Abstract
41. Vourc'h G, Tannieres ML: Cardiac arrhythmia induced by pneumoencephalography. *Br J Anaesth* 50:833-837, 1978 Abstract
42. Jackman W, Friday K, Anderson J, et al: The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 31:115-172, 1988.
43. Kay G, Plump V, Arciniegas J, et al: Torsades de pointes: The-long short initiating sequence and other clinical features: Observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 2:806-817,1983 Abstract
44. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al: Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. *Circulation* 64:1167-1174,1981 Abstract
45. Roden D, Woosely R, Primm R: Incidence and clinical features of quinidine associated long-QT syndrome: Implications for patient care. *Am Heart J* 111:1088-1093,1986.
46. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-970.
47. Schulze-Bahr E, Breithardt G. Short QT interval and short QT syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:397-398.
48. Schimpf R, Wolpert C, Gaita F, et al. Short QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005;67:357-366.
49. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-1449.
50. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, et al. Short-couples variant of torsades de pointes: a new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994;89:206-215.
51. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, et al. The "short coupled" variant of right ventricular outflow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:912-916.

52. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1288-1294.
53. Topol EJ (ed): *Ventricular tachycardia: Textbook of Cardiovascular Medicine* 4th ed. Philadelphia 2007.
54. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, et al. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12329-33
55. De Bruin ML, Petterson M, Meyboom RH, et al. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 2005;26:590-7
56. Zeltser D, Justo D, Haklin A, et al. Torsades de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:282-90
57. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363-72
58. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:691-6
59. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. M_{IRP} 1 forms IK_r potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999;97:175-87
60. Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002;106:1269-74
61. Yang P, Kanki H, Drolet B, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002;105:1943-8
62. Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, et al. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002;297:1333-6
63. Chen S, Chung MK, Martin D, et al. SNP S1103Y in the cardiac sodium channel gene SCN5A is associated with cardiac arrhythmias and sudden death in a white family. *J Med Genet* 2002;39:913-5
64. Roden DM. Taking the 'idio' out of 'idiosyncratic' predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1029-34

65. Wyse KR, Ye V, Campbell TJ. Action potential prolongation exhibits simple dose-dependence for sotalolol, but reverse dose-dependence to triggered activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:316-22
66. Roden DM, Woosley RL, Prim RK. Incidence and clinical features of the quinide-associated longQT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986;111:1088-93.
67. Lazzara R. Antiarrhythmic drugs and torsades de pointes. *Eur Heart J* 1993;13(Suppl H):88-92
68. Olshansky B, Martins J, Hunt S. N-acetyl procainamide causing torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1982;50:1439-41
69. Torp-Pedersen C, Moller m, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:857-65
70. Kober L, Bloch P, Thonsen E, Moller M, et al. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:2052-8.
71. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, et al. Effect of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130-6
72. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Circulation* 1996;94:1613-21
73. Hohnloser SH, Klingenhoven T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsades de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529-35
74. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-8
75. Drouin E, Lande G, Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1063-7
76. Eddlestone GT, Zygmunt AC, Antzelevitch C: Larger late sodium current contributes to the longer action potential of the M cell in canine ventricular myocardium (abstr). *Pacing Clin Electrophysiol* 19:II-569, 1996

77. Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, et al: Electrophysiological characteristic of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for the presence of M cells. *J Am Coll Cardiol* 26:185-192, 1995
78. El-Sherif N, Caref EB, Yin H, et al: The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 79:474-492, 1996
79. Liu DW, Gintant GA, Antzelevitch C, Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ Res* 72:671-687
80. Antzelevitch C, Sicouri S, Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations: The role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 23:259-277, 1994
81. Liu DW, Antzelevitch C, Characteristics of the delayed rectifier current in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes: A weaker I_{Ks} contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res* 76:351-365, 1995
82. 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.
83. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Circulation* 2005;111:659-670.
84. Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:S8-S20.
85. Priori S, Napolitano C, Gasparini, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1343.
86. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C 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;101:510-515.
87. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003; 24: 1104-1112.

88. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patient with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070.
89. Antzelevitch C, Brugada R. Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1537-1539.
90. Alings M, Wilde A. 'Brugada' syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73
91. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85:1206-13
92. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinant of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome of no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092-3096.
93. Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C. The Brugada syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1634-1640.
94. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C et al. 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: 73-78.
95. 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.
96. Francis J, Sankar V, Nair VK, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2:550-554.
97. Priori S, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.
98. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70.
99. Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al. Mutation in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.

- 100.Lahat H, Pras E, Olender T et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001;69:1378-1384.
- 101.Lahat H, Pras E, Olender T et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001;69:1378-1384.
- 102.Lahat H, Elder M, Levy-Nissenbaum E et al. Autosomal recessive catecholamin or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical feature and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21 *Circulation* 2001; 103:2822-2827.
- 103.Fisher JD, Krikler D, Hallide-Smith KA. Familial polymorphic ventricular arrhythmias: a quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2015-2022.
- 104.Moss A. Long QT syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-2044.
105. Schwartz P. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006;259:39-47.
- 106.Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 2005;112:2517-2529.
- 107.Schwartz PJ, Prior SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- 108.Schwartz PJ, Prior SG, Dumaine R, et al: A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long –QT syndrome. *N Engl J Med* 343:262, 2000.
- 109.Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, etal. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Eng J Med* 2003;348:1866-1874.
- 110.Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Eng J Med* 1998;339:960-965.
- 111.Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:276-283.

112. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-623.
113. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blocker. *JAMA* 2005;292:1341-1344.
114. Wang DW, Yazawaka K, Makita N, George AL J, Bennett PB. Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest* 1997;99:1714-1720.
115. Winfree A. Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. *Science*.
116. Eisenberg MS, Hallstrom A, Bergner L. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1982;306(22):1340-1343.
117. Gray R, Jalife J, Panfilov A. Mechanisms of cardiac fibrillation. *Science* 1995;270:1222-1223.
118. Winfree A. Electrical turbulence in three-dimensional heart muscle. *Science* 1994;266:1003-1006.
119. Persov A, Davidenko R, Salomontsz J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993;72:631-650.
120. Davies M, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-1140.
121. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation* 1985;72:681-685.
122. Kowey P, Eisenberg R, Engel T. Sustained arrhythmias in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1984;310:1566-1567.
123. Strain J, Grose R, Factor S. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. *Circulation* 1983;68:1171-1181.
124. Schwartz L, Goldfischer J, Sprague G. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969;23:647-658.
125. Downar E, Harris L, Kiber S. Ventricular tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot: results of intraoperative mapping studies. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:648-655.
126. Roden D. Mechanisms and management of proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1998;82:471-571.

127. Surawicz B. Ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:43B-54B.
128. Gerst P, Fleming W, Malm J. Increased susceptibility of the heart to ventricular fibrillation during metabolic acidosis. *Circ Res* 1966;19:63-70.
129. Jackman WM, Friday K, Anderson J. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;31:115-172.
130. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-970.
131. Klein G, Bashore T, Sellers T. Ventricular fibrillation in the Wolf-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:1080-1085.
132. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(6):1718-1724.
133. Cummins R, Ornato JP, Thies WH, et al. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. *Circulation* 1991;83:1832-18.
134. Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, et al. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Emerg Med* 1993;22:1652-1658.
135. Volpi A, Cavalli A, Santaro L, et al. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database. *Am J Cardiol* 1998;82(3):265-271.
136. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 3:959-969.
137. Locati EH, Maison-Blanche P, Dejode P, Cauchemez B, Coumel P. Spontaneous sequences of onset of torsade de pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of Holter recording. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1564-1575.
138. El-Sherif N, Caref EB, Chinushi M, Restivo M. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1415-1423
osis secondary to a sirolimus eluting stent : should we be cautious? *Circulation* 2004; 109:701-705.

139. Vos MA, Gorenek B, Verduyn SC, Van der Hulst FF, Leunissen JD, Dohmen L, Wellens HJ. Observations on the onset of torsade de pointes arrhythmias in the acquired long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2000; 48:421-429.
140. Anderson KP, Suhusterman V, Aysin B, Weiss R, Brode S, Gottipaty V. Distinctive RR dynamics preceding two modes of onset of spontaneous sustained ventricular tachycardia. (ESVEM) Investigators. *Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:897-90.
141. Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, Weiss R, Brode S, Schwartzman D, Anderson KP. Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. ESVEM Investigators. *Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring Trial*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1891-1899.
142. Anderson KP, Walker R, Dustman T, Fuller M, Mori M. Spontaneous sustained ventricular tachycardia in the *Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial*. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:489-496.
143. Roelke M, Garan H, McGovern BA, Ruskin JN. Analysis of the initiation of spontaneous monomorphic ventricular tachycardia by stored intracardiac electrograms. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:117-122.
144. Saeed M, Link MS, Mahapatra S, Mouded M, Tzeng D, Jung V, Contreras R, Swygman C, Homoud M, Estes NA 3rd, Wang PJ. Analysis of intracardiac electrograms showing monomorphic ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2000; 85:580-587.
145. Taylor E, Berger R, Hummel JD, Dinerman JL, Kenknight B, Arria AM, Tomaselli G, Calkins H. Analysis of the pattern of initiation of sustained ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:719-726
146. Gorenek B, Kudaiberdieva G, Birdane A, Goktekin O, Cavusoglu Y, Bakar S, Unalır A, Ata N, Timuralp B. Initiation of monomorphic ventricular tachycardia: electrophysiological, clinical features, and drug therapy in patients with implantable defibrillators. *J Electrocardiol* 2003; 36: 213-218.
147. Gorenek B, Kudaiberdieva G, Birdane A, Cavusoglu Y, Goktekin O, Unalır A, Ata N, Timuralp B. Importance of initiation pattern of polymorphic ventricular

tachycardia in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:48-52.

148. Anthony R, Daubert JP, Zareba W, Andrews ML, McNitt S, Levine E, Huang DT, Hall WJ, Moss AJ; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigator. Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT-II patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31:144-150.
149. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Initiation of serious ventricular arrhythmias in ICD patients; a letter on a paper ; *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:144-150, *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:1516-1517.