

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

**ÇOCUK KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN, YAPISAL VE EDİNSEL
KALP HASTALIĞI SAPTANMAYAN ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ERKEN
REPOLARİZASYON SIKLIĞI**



Dr. Gizem ÖNEN

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN, YAPISAL VE EDİNSEL
KALP HASTALIĞI SAPTANMAYAN ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ERKEN
REPOLARİZASYON SIKLIĞI

Dr. Gizem ÖNEN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Abdulkadir BABAOĞLU

Doç. Dr. Tuncay Müge ALVUR

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Tuncay Müge ALVUR

Etik Kurul Uygunluk Onayı

Tarih:21.09.2016 Karar No: KÜ GOKAEK 2017/5.28 Proje No:2017/93

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresinde her konuda destek ve ilgilerini eksik etmeyen başta değerli anabilim dalı başkanımızbe birizik hocamızn, akademik ve karakter anlamında hep örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Tuncay Müge Alvr'a, tez danışmanım Prof. Dr. Abdulkadir Babaoğlu 'na, tezimin istatistik danışmanı olan her an tatlı tebessümüyle beni karşılayan Doç. Dr. Canan Baydemir'e; eğitimim süresince acı tatlı her anımızı paylaştığımız her TUS sonrası katlanarak artan çalışma arkadaşlarıma; beni her konuda destekleyen, benden ilgi, sabır, sonsuz ve koşulsuz sevgilerini hiç eksik etmeyen biricik annem Ayşe Önen, babam Selçuk Önen , ablam İlkay Önen Düzgün, eniştem Emre Düzgün ve yiğenlerim Aras-Tuna Düzgün'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
ÇİZİMLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. J DALGA SENDROMLARI	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.1.1. J (Osborn) dalgası.....	3
2.1.1.2. J dalga terminolojisi	3
2.1.1.3. ST- Segment eğim ölçümü	4
2.1.2. Erken Repolarizasyon (ER).....	6
2.1.2.1. Tanım.....	6
2.1.2.2. Erken Repolarizasyon kriterleri.....	10
2.1.2.3. Erken Repolarizasyon Tipleri.....	11
2.1.2.4. Erken Repolarizasyon Risk Sınıflaması	11
2.1.2.5. Erken repolarizasyon sendromu ve İdiyopatik Ventriküler Fibrilasyon ilişkisi	12
2.1.2.6. Prevalans.....	14
2.1.3. Brugada Sendromu (BS).....	15
2.1.3.1. Brugada Sendromu'nda risk sınıflaması	17
2.1.4. J Dalgalarının Hücresel Temeli ve İlişkili Aritmogenez.....	18
2.1.5. J-Dalga Sendromlarının Genetik Özellikleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. HASTA SEÇİMİ	25
□ Dahil edilme kriterleri:	25
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	25
3.3. GRUPLAMALAR	26
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR	27

4.1. ER PREVELANSI VE ÖZELLİKLERİ.....	27
4.1.1. ER ve Cinsiyet.....	33
4.1.2. ER ve Yaş.....	34
4.1.3. ER ve Kalp Hızı.....	35
4.1.4. ER ve Sokolow İndeksi.....	36
4.1.5. ER ve QTc süresi.....	36
4.1.6. ER ve AKÖ için risk faktörü olan alt tipleri.....	36
4.1.7. Çoklu değişkenli analiz.....	37
5.TARTIŞMA.....	39
6.SINIRLAMALAR.....	45
7.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
8. ÖZET.....	48
9. ABSTRACT.....	50
10.KAYNAKÇA.....	52

KISALTMALAR

AF: Atriyal fibrilasyon

AKÖ: Ani Kardiyak Ölüm

AP: Aksiyon Potansiyeli

ark: Arkadaşları

BS: Brugada Sendromu

BTED: Brugada Tipi Elektrokardiyogram Değişikliği

EFC: Elektrofizyolojik çalışma

EKG: Elektrokardiyografi

ER: Erken Repolarizasyon

ERS: Erken repolarizasyon sendromu

I: İyonik akımlar

I_{Ca}: Voltaj bağımlı Ca⁺⁺ akımı

I_{KATP}: ATP duyarlı potasyum akımı

I_{Ks}: Gecikmiş düzenleyici K⁺ kanalı yavaş komponenti

I_{Kr}: Gecikmiş düzenleyici K⁺ kanalı hızlı komponenti

I_{to}: Dışa doğru geçici K⁺ akımı

I_{K1}: İçe doğru düzeltici, voltaj bağımlı K⁺ akımı

I_{Na}: Voltaj bağımlı Na⁺ akımı

IVF: İdiyopatik ventriküler fibrilasyon

KAH: Koroner arter hastalığı

Min: Minimum

Maks: Maksimum

QTc: düzeltilmiş QT

VF: Ventriküler Fibrilasyon

VT: Ventriküler Taşikardi

Jo: J dalgası başlangıç noktası

Jp: J dalgası tepe noktası

Jt: J dalgası bitiş noktası

SIDS-ABÖS: Ani Bebek Ölüm Sendromu

PFO: Patent foramen ovale

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. QRS sonu yayvanlaşma (slurring) ve çentikleşme (notching).....	4
Çizim 2.2. ST segment eğim süresi ölçümü.....	5
Çizim 2.3.A Inferior derivasyonlarda j noktası yüksekliği > 0.2 mV olan ER.....	8
Çizim 2.3.B Lateral derivasyonlarda ER.....	8
Çizim 2.4. Erken repolarizasyon paterni özellikleri.....	9
Çizim 2.5. ER- sağkalım ilişkisi.....	13
Çizim 2.6. BS'de ST segment yükselmesinin olası mekanizmaları.....	18
Çizim 2.7. J dalga oluşum mekanizması.....	18
Çizim 2.8. A- Epikardiyum ve endokardiyum arasındaki transmural voltaj gradientinin repolarizasyon dispersiyonu	19
Çizim 2.8. B- VF gelişimi.....	19
Çizim 2.9. ER zemininde VT gelişimi.....	20
Çizim 4.1. Erken Repolarizasyon Tip 1.....	31
Çizim 4.2. Erken Repolarizasyon Tip 2.....	31
Çizim 4.3. Erken repolarizasyon'un her yaşta, cinsiyete göre dağılım yüzdeleri.....	32
Çizim 4.4. Popülasyondaki ER'nin yaşlara göre dağılım yüzdeleri.....	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. BS tipleri ve sorumlu genler.....	22
Çizelge 2.2. ERS genetiği.....	23
Çizelge 4.1 Demografik Veriler.....	27
Çizelge 4.2. ER ile hastaneye başvuru nedenleri arasında ilişki.....	28
Çizelge 4.3. Tüm popülasyondaki ER patern özellikleri.....	29
Çizelge 4.4. ER Tipleri.....	30
Çizelge 4.5. ST segment alttipleri, çentik/yayvanlaşma karşılaştırması.....	33
Çizelge 4.6. Yaş aralıklarına göre ER patern özellikleri dağılımı.....	35
Çizelge 4.7. ER ve bazı kardiyak parametrelerin karşılaştırılması.....	35
Çizelge 4.8. Geç AKÖ için yüksek risk faktörlü ER alttipleri.....	36
Çizelge 4.9. Bütün popülasyon için yapılan çoklu değişkenli analiz sonuçları.....	36
Çizelge 4.10. Subgrup çoklu değişkenli analiz sonuçları.....	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

J nokta elevasyonu, ST elevasyonlu ve olmayan belirgin j dalgası, QRS sonu yayvanlaşması ve erken repolarizasyon paterni uzun yıllar normal EKG görünümü olarak kabul edildi. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalar erken repolarizasyonun her zaman benign olmadığını, bazen malign aritmilerle ilişkili olabileceğini ileri sürdü. Bu hipotez; yakın zamanda yapılan vaka kontrol ve toplum temelli çalışmalarda inferiyor ya da inferolateral derivasyonlarda görülen erken repolarizasyon paterninin, ölümcül aritmi riskini artırdığını gösterilmesiyle doğrulanmıştır.

Belirgin j dalgası hem erken repolarizasyon sendromu hem de Brugada sendromunda olduğu için, bu iki sendrom 'J dalga sendromları' başlığı altında incelenmektedir. J dalgasının görüldüğü derivasyonlar, yüksekliği ve altta yatan nedeni farklı olsada; bu iki sendrom, benzer hücresel-iyonik temel, risk faktörleri ve klinik prezentasyona sahiptirler.

Son zamanlarda yayınlanan çok merkezli çalışmalar sonucunda; erken repolarizasyon sendromu (ERS) ile ani kardiyak ölüm (AKÖ) arasındaki ilişkinin ortaya konmasıyla beraber hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği bilinmektedir. Erken repolarizasyon güncel ER tanımına göre yetişkinlerde yapılan çalışmalarda prevalans %2-31 arası bulunmuş (1); çocuklarda ise literatürde oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Yakın zamanda 1000 çocuk ile yapılan ER prevalans çalışmasında %23,6 olarak tespit edilmiştir (2). Burdan yola çıkarak, bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine herhangi bir şikayetle başvurmuş 7400 hastanın muayene ve tetkikler sonucunda yapısal ve edinsel kalp hastalığı ile disritmi saptanmamış 1676 tanesinin dosyalarını retrospektif olarak tarayıp, erken repolarizasyon prevalansını ve diğer parametrelerle olan ilişkisini bulmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. J Dalga sendromları

2.1.1. Tanım

J dalga sendromları terimi ilk defa 2004 yılında Yan ve arkadaşları tarafınca yazılan bir makalede kullanılmıştır. Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı bulunmayan kişilerde görülen Erken Repolarizasyon Sendromu (ERS), günümüzde Brugada Sendromu (BS) ile olan benzerlikleri nedeniyle 'J Dalga Sendromları' başlığı altında incelenmeye başlanmıştır (3).

J harfi QRS ve ST segmentinin birleşim yeri olan noktayı temsil eder. EKG'de kaydedilen elektirik aktivite; iyonların miyokardiyal membrana geçip depolarizasyon (miyokardiyal sarkomer kontraksiyonu) ve bunu takiben iyonların basal pozisyonlarına geri dönüp repolarizasyon (relaksasyon) olmasıyla oluşan aksiyon potansiyelidir. Aksiyon potansiyeli 5 bölümden oluşmaktadır.0- depolarizasyon ,1-4 repolarizasyon. Depolarizasyonun bitiş ve repolarizasyon başlangıç noktası EKG ve aksiyon potansiyel eğrisi üzerinde J noktası olarak temsil edilir. İyonların por/kanallardan geçişi genler tarafından regule edilen proteinlerle yapılır. Muhtemelen monogenetik sendrom olan kanalopatiler bozulmuş kanal/iyon hareketliliğine sebep olurlar.

J dalga sendromları; belirgin j dalgaların (Osborn) ortaya çıkmasıyla karakterize, Ventriküler fibrilasyon (VF) riski olan, değişik fenotipik spektrumlardır. Brugada sendromu (BS), Erken Repolarizasyon Sendromu (ERS), inferiyor derivasyonlarda j dalgası olan İdiyopatik Ventriküler Fibrilasyon (IVF), akut ST segment elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (MI) ve hipotermi sonrası gelişen aritmiler j dalga sendromlarını oluşturur. Elektrokardiyografi (EKG)'de derivasyon lokalizasyonu, amplitüd ve J dalgasının altında yatan nedenleri açısından farklılıklar taşıyabilmesine rağmen, bu hastalıklar iyonik ve hücrel temelleri, risk faktörlerini ve klinik sonuçları açısından benzerlik gösterirler.

İnsanlarda belirgin 'J dalgası', hipotermide (hipotermik J dalgası, Osborn) iskemi ve hiperkalsemi (4) gibi durumlarda (non-hipotermik J dalgası) ve en son olarak da idiyopatik olarak (BS ve ERS) ortaya çıkabilmekle birlikte (5) genellikle sağlıklı genç erkeklerde görülür ve iyi huylu kabul edilirdi (6). Fakat 2000 yılındaki bir gözlem ile köpeklerde ER paterninin polimorfik VT ve VF'ye ilerleyebildiği gösterildi. Böylece klinikte ER'nin bazı vakalarda kötü huylu aritmilere öncülük edebileceği iddiası gündeme geldi.(7) Yapılan araştırmalarda her iki sendromunda, yapısal kardiyak hastalığı olmayan genç erişkinlerde polimorfik VT ve VF 'ye yatkınlık sonucu Ani Kardiyak Ölüm (AKÖ) ve bazen Ani Bebek Ölümü Sendromu (SIDS) ile ilişkili olduğu görülmüştür.(8) Birçok araştırmacı J dalgasının

benign bir EKG özelliği olmadığını bildirip ve son zamanlarda hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği için patognomik kabul etmişlerdir.(3)

2.1.1.1. J (Osborn) dalgası

J (Osborn) dalgası, S dalgasının ST segmenti ile birleşim yeri olan J noktasının yükselmesi ile QRS kompleksinin son kısmında ortaya çıkan, P dalgasına benzeyen, genellikle 12 derivasyonda birden olan dalgadır. İlk kez Tomaszewski tarafından 1938'de donmuş bir insanda gösterilmiş olup (9),1953 yılında Osborn JJ tarafınca hipotermik köpeklerde yapılan çalışmadan sonra hipotermi ile ilişkilendirilerek Osborn dalgası olarak adlandırılmıştır (10).

İnsanlarda belirgin 'J dalgası', hipotermide (hipotermik J dalgası, Osborn) iskemi ve hiperkalsemi (4) gibi durumlarda (non-hipotermik J dalgası) ve en son olarak da idiopatik olarak (BS ve ERS) ortaya çıkabilmekle birlikte(5) genellikle sağlıklı genç erkeklerde görülür ve iyi huylu kabul edilirdi.(6) 1996 'da J dalga anormalliklerinin mortalitesi yüksek taşiaritmilere sebep olan iyonik ve hücrel temeli açıklanana kadar, J dalgasının klinik ve aritmojenik önemi göz ardı ediliyordu.(11) 2000 yılındaki bir gözlem ile köpeklerde ER paterninin polimorfik VT ve VF'ye ilerleyebildiği gösterildi. Böylece klinikte ER'nin bazı vakalarda kötü huylu aritmilere öncülük edebileceği iddiası gündeme geldi (7). Yapılan araştırmalarla, J dalgasının benign bir EKG özelliği olmadığı, hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği görüldü ve birçok araştırmacılar tarafından patognomik kabul edildi (3).

Akut miyokardiyal iskemi ve perikardit sırasında ve çeşitli başka hastalıklarda kalbin elektiriksel akımında oluşan aksaklıklar sonucuda j noktası yükselebilir. J noktası elevasyonu için milivolt limitleri tanımlanırken, derivasyon, kalp hızı, yaş, cinsiyet ve QRS kompleksinin amplitüdü göz önüne alınmalıdır. Bu bilgilerin eksikliği primer ventriküler fibrilasyonu sonrası sağ kalan hastaların J noktası elevasyon değerlendirmesini zorlaştırır (12).

Erkek ve kadınların EKG'lerinde, ventriküler repolarizasyon farklılığı uzun zamandır bilinmektedir (13). J dalgasının genliği ve ST segmenti ile taban çizgisi arasındaki açı kadın ve erkek EKG'lerinin ayrımında en iyi parametredir.

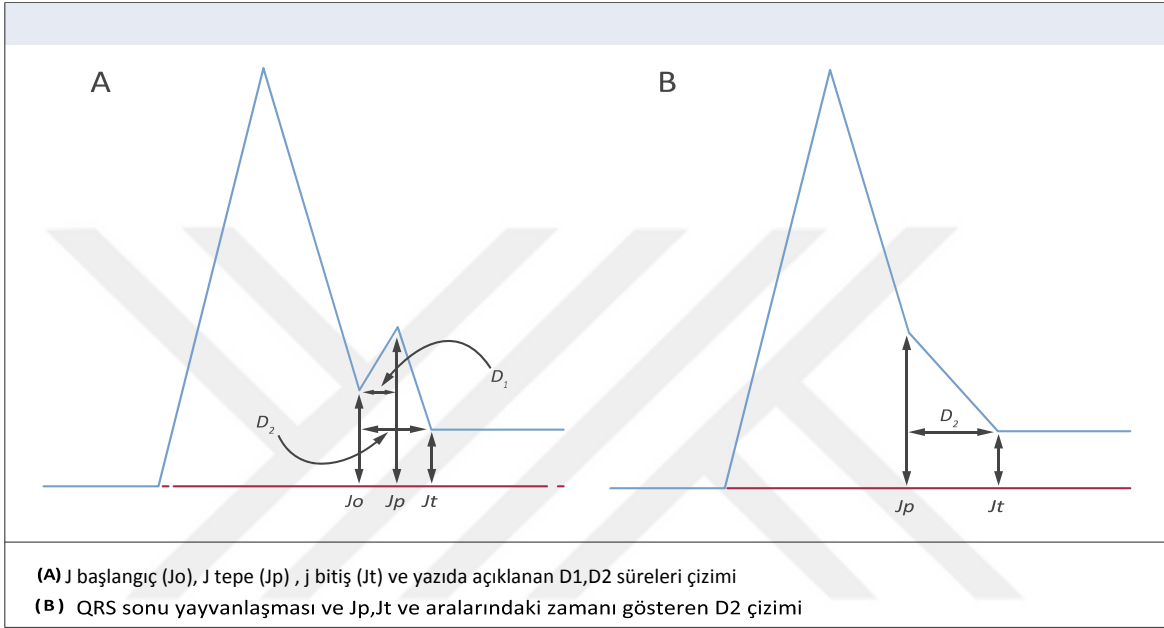
2.1.1.2. J dalga terminolojisi

QRS kompleksinin son segmenti olan, R dalgasının aşağı inen kısmının %50 'sinde oluşan, ST segmentine dalga şeklinde bağlanan parçaya QRS sonu çentiği (notching) denir. (Çizim 2.1 A) R dalgasının aşağı inen kısmının ortalarında çentikleşme olmalı, bu şekilde fragmente olmuş QRS'den ayrılmalıdır (14). QRS sonundaki dalga formu yayvan (sluring)

hale gelir ve kompleksle ST segmenti birleştirir. (Çizim 2.1 B) Benzer şekilde, yayvanlaşma R dalgasının aşağı inen kısmının son yarımında gerçekleşmelidir.

Aşağıdaki terminoloji çalışmalarda ortak dil oluşturmak için önerilmektedir (13).

- 1) J başlangıç (Jo), çentik başlangıcını göstermeli,
- 2) J tepe (Jp), çentiğin en tepe noktasını veya yayvanlaşmanın başlangıcını göstermeli,
- 3) J bitiş (Jt), çentik ya da yayvanlaşmanın sonunu göstermelidir. (Çizim 2.1)

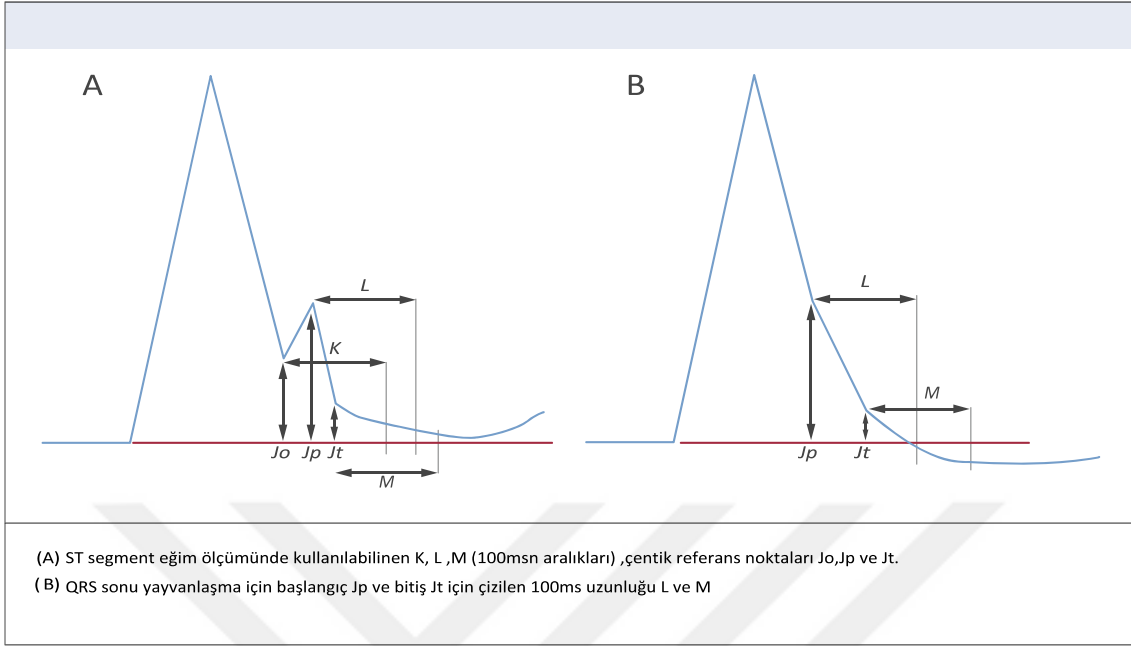


Çizim 2.1. QRS sonu yayvanlaşma (sluring) ve çentikleşme (notching) (1)

Jo ve Jp elektrokardiyografik olarak aynı nokta olsalarda, ölçüm istikrarlığını sağlamak için yayvanlaşma başlangıcı Jp olarak kullanılır. Çünkü Jp dalganın hem tepe noktası hem de başlangıcıdır. (Çizim 2.1 B) (1)

2.1.1.3.ST- Segment eğim ölçümü

1. ST-segment eğimi Jt noktasından ölçülmelidir.
2. Jt (Çizim 2.2) noktasından 100ms sonra Jt (M intervali) noktasının amplitüdüne eşit ya da daha az olan ST segmenti yatay ya da inen ST segment olarak adlandırılır. Eğer Jt noktasından 100ms sonra Jt noktasından daha yüksek bir amplitüddeyse, ascending adını alır.
3. Jt noktasının kullanmayan araştırmacılar çalışmalarında K, L, M noktalarını 100msn aralıklarla kullanmalıdırlar. (15)



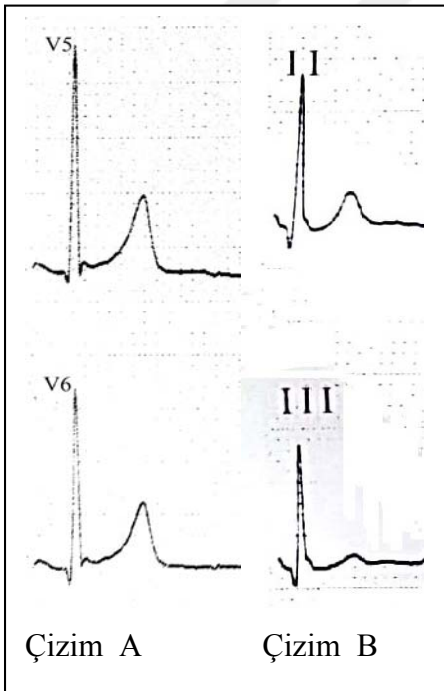
Çizim 2.2. ST segment eğim süresi ölçümü (1)

2.1.2. Erken Repolarizasyon (ER)

2.1.2.1. Tanım

"ER patterni" semptomatik aritmi olmaksızın EKG 'de ER görülmesidir. Eğer, ER paternine polimorfik ventriküler taşikardi ve /veya idiyopatik VF nedenli resüsitasyon öyküsü eşlik ediyorsa "Erken Repolarizasyon Sendromu " (ERS) olarak adlandırılır (16).

Ventriküler repolarizasyon QRS kompleksinin bitimiyle (ventriküler depolarizasyon) başlayıp EKG de ST segmenti ve T dalgası ile tanımlanmaktadır. QRS kompleksinin bitimi ve repolarizasyonun başı (ST segmenti birleşimi) J noktası olarak bilinir. ER, J noktasının izoelektrik hatta göre belirgin T dalgası ile beraber ardışık 2 derivasyonda en az 1 mm (0.1mV) yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu yükselme QRS dalgasının terminal kısmının yayvanlaşması/slurring (Çizim 3.3A) (QRS dalgasından ST segmentine geçişin yavaş olması) veya çentiklenme/notching (Çizim 3.3B) (diken dalga morfolojisinde, pozitif J dalgası) şeklinde olabilir.



Çizim 3.3. A. Çentikli (notching) ST segment elevasyonu görünümlü ER paterni B. Yayvan (slurring) ST segment elevasyonlu ER paterni. [Kaynak: Kocaeli Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği Arşiv EKG'leri]

Erken repolarizasyondaki EKG değişiklikleri inferiyor (II, III ve aVF) ve lateral derivasyonlarda (I, aVL, ve V4-V6) ön plandadır (Çizim 2.3). Grant ve ark. (17) bu elektrokardiyografik fenomeni erken repolarizasyon olarak tanımlayan ilk araştırmacılarıdır.

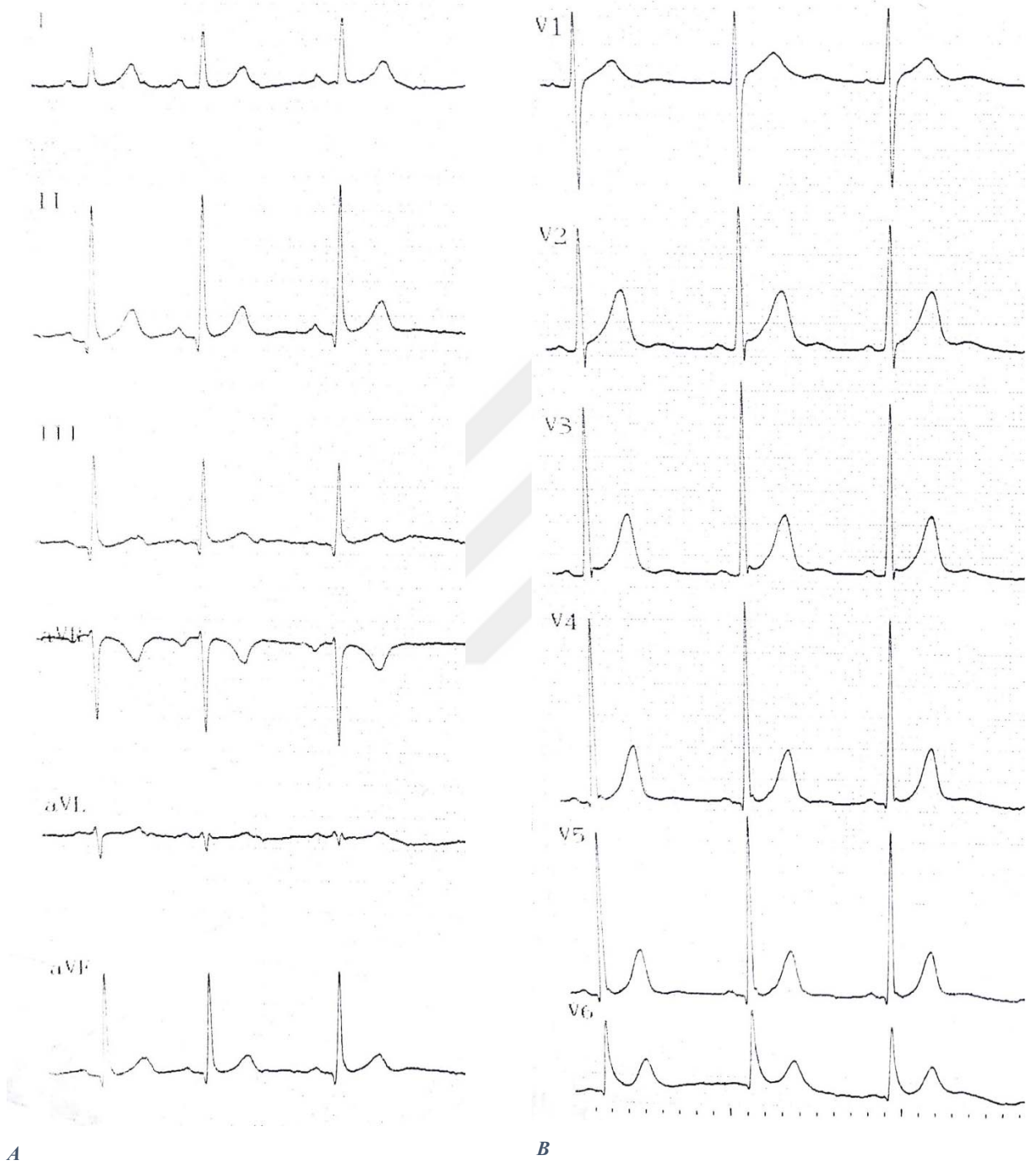
ER aynı zamanda J dalgası veya J nokta yüksekliği olarak bilinmekte ve uzun süre QRT-T varyantı olarak tanımlanmaktaydı.

Görünüşte sağlıklı özellikle genç erkek bireylerde, siyahi ırkda ve atletlerde ER ile sıklıkla karşılaşılır. Hipotermi ve iskemi sonrasında ER sıklıkla görülür (3,18,19).

ERS, Başka bir nedenle açıklanamayan, polimorfik VT ya da VF nedeni ile resüsite edilmiş bir hastada en az iki ardışık inferiyor ve/veya lateral EKG derivasyonda, J noktasında ≥ 1 mm yükselmesi, ER patterni ise herhangi bir kişide ER kriterlerinin sağlanmasıdır. ER patterni genel popülasyonun %1-13 'ü, idiyopatik VF'li olguların %15-70'inde görülmektedir.

ER, J dalga sendromları kategorisinde incelenir. Erken repolarizasyon patterni (ER) önceleri benign EKG varyantı olarak düşünülürdü. Ancak geçtiğimiz 10 yılda yapılan birçok çalışmayla, inferiyor ve /veya lateral derivasyonlarda görülen erken repolarizasyon patterninin Ani Kardiyak Ölüm (AKÖ) riskini artırdığı ortaya kondu (12,20). Vaka-kontrol çalışmalarının hepsinde kardiyak arrest nedeni resüsite edilen hastaların EKG'lerinde, eşleştirilmiş kontrol vakalara göre inferiyor ve /veya lateral derivasyonlarda ER prevalansı yüksektir.

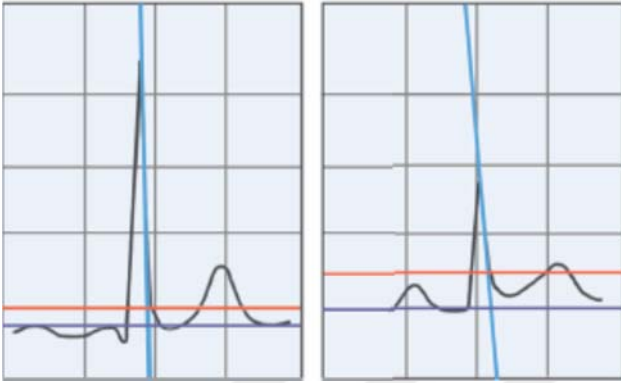
Nüfus tabanlı, geniş katılımlı kohort çalışmasında,35-54 yaşları arasındaki kişilerde ER prevalansı yüksek bulunmuştur. Özellikle inferiyor derivasyonlarda görülen ER ile kardiyak mortalite 2-4 kat artar (21).



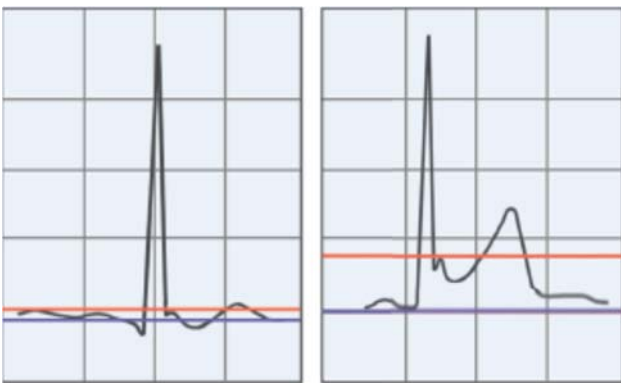
Çizim 2.3. A- D2, D3, aVF inferiyor derivasyonlarında j noktası yüksekliği > 0.2 mV olan ER, B -V4, V5 (çentikli), V6 (yayvan) lateral derivasyonlarda ER [Kaynak: Kocaeli Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği Arşiv EKG'leri]

Siebermair ve arkadaşlarının, 20 sene boyunca takip ettikleri 35 IVF hastasından edinilen bilgilere göre, ventriküler aritminin nüks riskini değerlendiren prediktif değişken yalnızca ER 'dir. Cinsiyet, yaş, AF varlığı gibi diğer parametreler anlamlı bulunmamıştır (15).

ST Elevasyonsuz QRS Yayvanlaşması (Sluring)	ST Elevasyonlu QRS Yayvanlaşması (Sluring)
---	--



ST Elevasyonsuz QRS Çentikleşmesi (Notching)	ST Elevasyonlu QRS Çentikleşmesi (Notching)
--	---



Çizim 2.4. Erken Repolarizasyon Paterni: QRS sonu çentiği ve yayvanlaşması -ST segment (J noktası sonu) elevasyonlu ve elevasyonsuz (1)

ER olan EKG'lerde ST segment morfolojisi, orta yaşlı bireylerde, artmış aritmik ölüm riski olan ve olmayanları ayırır. Sağlıklı atletlerde, J noktası sonrası hızlı inen ST segment varyantı dominanttır. ER 'nin benign varyantı olarak kabul edilir (25). Yayvanlaşma veya çentikleşme olmadan gelişen ST segment elevasyonu ER olarak tanımlanmamaktadır. Bu tanım, ER hakkındaki erken yayınlarla uyumludur (23,24) (Çizim 2.4).

Epidemiyolojik takip çalışmalarında, ER saptanan kişilerde ileriye yönelik aritmiye bağlı ölüm riski artmış bulunmuştur (23,24). Bu nedenle, ER 'nin tanınması ve doğru teşhis edilmesi kardiyologlar ve tıp hekimleri açısından oldukça önemlidir.

2.1.2.2. Erken Repolarizasyon kriterleri

1. R dalgası aşağı inen kısmında, QRS sonu çentik ya da yayvanlaşma olmalıdır. Çentiğin tamamı izoelektirik hattın üstünde, yayvanlaşan dalganın ise başlangıcı izoelektirik hattın üstünde olmalıdır. (Çizim 2.4.)
2. 12 derivasyonlu EKG 'de 2 veya daha fazla ardışık derivasyonda (V1-V3 hariç) Jp yüksekliği ≥ 0.1 mV olmalıdır.
3. QRS genişliği <120 msn olmalıdır. QRS uzunluğu yayvanlaşma veya çentikleşmenin görülmediği, ER olmayan derivasyonlarda ölçülmelidir (1).

Eğer ST segmenti yukarı doğru eğimli ve ardından dik bir T dalgası takip ediyorsa "Hızlı çıkan ST segmentli Erken Repolarizasyon" adını alır. Şayet ST segmenti yatay veya aşağı eğimliyse "Yatay/inen ST segmentli Erken Repolarizasyon" şeklinde adlandırılır (1).

ST segment her bölgede en az 2 derivasyonda hızlı çıkan, 1 derivasyonda yatay /inen seyrediyorsa hızlı çıkan ST srgment olarak adlandırılmalıdır. Tam tersi durum için de aynı şey geçerlidir. ST segment inferiyor derivasyonlarda yatay, lateral derivasyonlarda çıkan şekildeyse; diğer derivasyonlara ve erken repolarizasyonun daha belirgin olduğu yerlerde çentik veya yayvanlaşma amplitüdüne bakılarak yorumlanmalıdır.

2.1.2.3. Erken Repolarizasyon Tipleri

Tip 1: lateral prekordiyal derivasyonlarda sınırlı genellikle sağlıklı sportif erkekler arasında görülen ve düşük dereceli aritmik olay riski bulunan tip,

Tip 2: inferiyor ya da inferiyolateral derivasyonlarda görülen ve aritmik olay riski orta derecede olan tip,

Tip 3: ER paterni tüm derivasyonlarda (lateral, inferiyor ve sağ prekordiyal) bulunan ve aritmi riski en yüksek bulunan tiptir. BS ise sadece sağ prekordiyal derivasyonlar ile sınırlı

Tip 4 ER paterni olarak bilinmektedir (25).

Tip 3 ER paterni aslında VF/VT gelişiminden önce kısa periyodlar halinde sağ prekordiyal derivasyonlarda da belirgin J dalgası gözlenmesi haricinde inferolateral ER göstermesi ile tip2'ye çok benzer (26).

Erken repolarizasyonlar ayrıca ST segmentlerine göre tiplere ayrılmışlardır. Tikkanen ve ark. Finlandiya popülasyonunda inferiyor ER paternini, çentikli veya yayvan J dalgası ile ascending (hızla çıkma eğiliminde) ya da horizontal/descending (yatay veya inme eğilimli) tarzda ST segmentleri olarak alt gruplara ayırdıkları daha ileri bir analiz yayınlamışlardır.(15) ER paterninde J dalgasının çentikli veya yayvan tarzda olmasının aritmik ölüm riskinde bir farklılık oluşturmadığı, ancak inferiyor derivasyonlarda yatay veya inme eğilimli ST segmentinin, hızla çıkma eğiliminde ST segmentine göre daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmada J dalgası sonrası hızla yükselen ST segmenti atletlerde en sık gözlenen patern olarak görülmüş olup 2 mm J noktası elevasyonu ile birlikte olan yatay/inen ST segmenti yine de yüksek bir aritmik ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur.

2.1.2.4. Erken Repolarizasyon Risk Sınıflaması

Risk sınıflamasında J noktası yüksekliğinin prognostik önemi vardır. Yayvan ya da çentikli J noktasının elevasyonunun ≥ 0.2 mV olması genel popülasyonda nadir olmasına rağmen, mortalite riskini artırır (27) J nokta elevasyonu sonrası yatay veya inen ST segment elevasyonu takip ediyorsa genel popülasyonda en kötü sonuçla ilişkilidir. (15) Bu gözlem IVF hastalarını eşleştirilmiş kontrollerden ayırt etmede ve klinik karar vermede önemli bir yardımcıdır (28). Birçok çalışmada inferiyor ya da inferiyolateral derivasyonlarda ER görülmesi AKÖ ile yakından ilişkilendirilmiştir (27,29,30).

EKG'de yatay/inen ST segmenti elevasyonu paterni ile kısa QT'nin varlığı (15,31) ve son olarak da çok kısa couplet ekstrasistollerin görülmesi bir risk işareti olarak düşünülür

çünkü J dalgası sendromlarındaki polimorfik VT'lerin gelişimi için tetikleyici faktör olan faz 2 reentry'yi yansıtır (3).

2.1.2.5. Erken repolarizasyon sendromu ve İdiyopatik Ventriküler Fibrilasyon ilişkisi

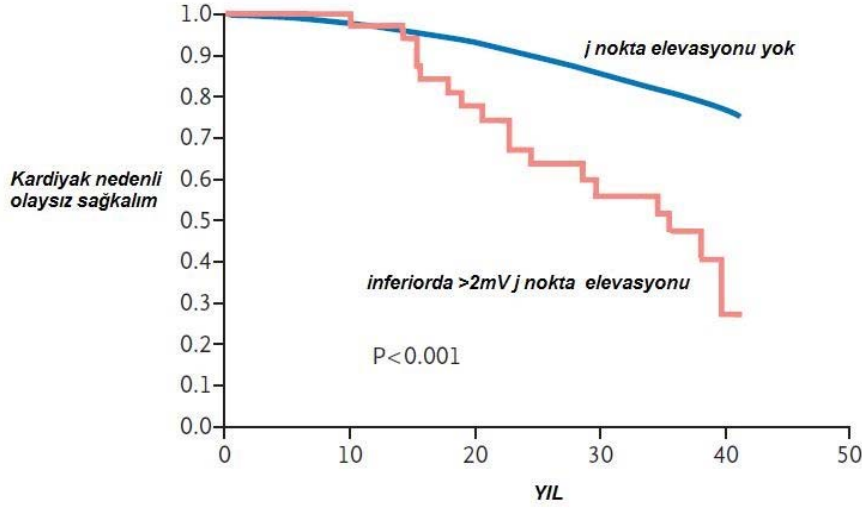
ERS bulunan bireylerde çoğunlukla yapısal kalp hastalığı bulunmamaktadır. ER'nin VF için bir predispozan faktör olabileceği düşüncesi yeni çalışmaların ışığı altında bir BS varyantı ile karşı karşıya olup olmadığımızın sorgulanmasına yol açmıştır. BS ile ilgili kısmen yeni konsensus raporunda (32) bu hastalardaki ST elevasyonun kısıtlı olarak sadece sağ prekordiyal derivasyonlarda olduğu kabul edilmesine rağmen yakın zamanlı bir çalışmada klasik BS'li hastaların %11'de spontan ER ya da 2 mV'den fazla ST elevasyon paterni 'inferolateral derivasyonlar' da gösterilmiştir (33). Benzer bulgular ve sonuçlar bir başka çalışma tarafından da rapor edilmiştir (34).

BS ile ERS arasında belirgin örtüşmenin varlığı bugün bilinmektedir (29). Sonuç olarak BS ve ERS benzerlikleri nedeniyle "J dalgası sendromları" denilen bir spektrumun içinde yer almaktadırlar (3).

Birtakım vaka raporları ve deneysel çalışmalar IVF patogenezinde J dalgasının kritik bir rolü olduğunu belirtmiştir (3,35-41). ER ve IVF arasındaki kesin ilişki ilk kez 2008'de iki çalışma halinde sunulmuştur (20,42). Aynı yıl başka bir çalışma ardından 2009,2010 ve 2011'de büyük popülasyonlu ilişkilendirme çalışmaları önceki çalışmaları takip etmiştir (1,12,15,27,30).

Haissaguerre ve ark. yaptığı çok merkezli ilk çalışmada; IVF sonrası hayatta kalan 206 kişi ve 412 eşleştirilmiş kontrol arasında IVF grubunda %31, kontrol grubunda ise ancak %5 oranında olmak üzere inferiyor ve/veya lateral derivasyonlarda J noktası elevasyonu (>0,1 mV), QRS'in son kısmında kayma ve ST segment elevasyonu gösterilmiştir (20). Hastaların çoğunu genç yaştaki erkekler oluşturmuştur. Aynı zamanda yine ER ile ilişkili AKÖ olan bireylerde ER bulunmayanlara göre daha fazla rekürren VF gözleendiği bildirilmiştir. Özellikle inferiyor yerleşimli (>2mV j nokta elevasyonu) ER grubunda olaysız sağ kalım ER bulunmayanlara göre kötü izlenmiştir (Çizim 2.5). Yine Haissaguerre ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ani aritmik ölüm gözlenen 122 ER'li hasta arasından çok sayıda VF epizodu olan (≥ 3 kez VF) 33 hastanın J-dalga amplitüdünün diğer gruba göre (89 hasta) daha yüksek olduğu saptanmıştır (43). Ayrıca çok sayıda VF epizodu olan grupta senkop ve elektrofizyolojik çalışmada VF indüklenmesi olasılığının daha fazla olduğu görülmüştür. AKÖ gerçekleşen bu hastaların hepsine ICD implantasyonu yapılmıştır; ayrıca bu hastalar β blokerlere, lidokaine ve verapamile yanıtız seyrederken; amiodaron bu hastalarda kısmen

etkili olabilmıştır. İki spesifik ilaç bu hastalarda VF rekürrensini engellemiştir. Birincisi isoproterenol infüzyonu elektriksel fırtınayı genellikle baskımlarken, diğeri kinidin ise rekürren VF ataklarını azaltmış ve normal elektrokardiyografik bulguların stabilizasyonuna yardımcı olmuştur.



Çizim 2.5. ER- Sağkalım İlişkisi (20)

Rosso ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise IVF gelişen 45 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından dengelenmiş kontrol grubu karşılaştırıldığında inferiyor derivasyonlarda ve D1, aVL'de ki J nokta elevasyonunun VF gelişen grupta daha sık olduğu gözlenmiştir (12). Ancak V4-6'da gözlenen J nokta elevasyonu insidansının her iki grupta da benzer olması ilgi çekmektedir.

Araştırmacılar, insidental olarak J dalgasının artmış VF için risk olarak değerlendirilmemesi gerektiğini, çünkü riskin bu fatal hastalık için 1:10.000 olduğunu belirtmişlerdir.

Yine son yıllardaki vaka kontrol çalışmaları da ER ve IVF arasındaki ilişkiyi önceki çalışmalarda olduğu gibi doğrular niteliktedir (11,43) Derval ve ark. yapmış olduğu yine çok merkezli CASPER çalışmasında AKÖ gelişen 100 hastanın, etyolojisi aydınlatılabilen 44'ünün 6'sında, aydınlatılamayan ve IVF kabul edilen 56 hastanın 13'ünde ER paterni izlenmiştir (44).

Sporcu gençlerde ER AKÖ ilişkisi anlamlı gözükmemektedir. Cappato ve ark. yakın dönemli yaptıkları çalışmada 21 kardiyak arrest ya da AKÖ gelişen sporcu hasta ile 365 sağlıklı sporcu ile karşılaştırıldığında belirgin ST elevasyonu olmadan inferiyor ve lateral

derivasyonlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 'j noktası' ve yayvan QRS dalgası'nın daha sık olduğunu gözlemlemişlerdir (45). Bu EKG değişiklikleri altta yatan repolarizasyon anormalliği ile ilişkili olarak hasta grubun hala tam tanımlanamamış aritmojenik tetkikleyicilere daha sensitif olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla J dalga ya da QRS yayvanlaşmasının insidental olarak sağlıklı atletlerde saptanması aritmojenik riski minimal de olsa arttırması açısından bir yol gösterici olmalıdır. Spor nedeniyle ortaya çıkan kalp hızı bağlantılı repolarizasyon anormallikleri karakteristik ER ya da atletlerdeki vagotonik kalp olarak adlandırılan karakteristik EKG paternlerinin ortaya çıkmasında belirleyici bir risk faktörü olabilmektedir. Bir başka çalışmada ise atletlerin %89'unda EKG'de ER paterni saptanmış olup bu kişilerin hiçbirinde takipte major ventriküler aritmi gözlenmemiştir (46). Bu bağlamda ER paterninin tamamen benign bir fenomen olduğu hatta sporun bırakılması durumunda birkaç ay içinde bu durumun geri dönüşümlü olduğu gözlenmiştir.

Yine yakın zamandaki bir vaka kontrol çalışması ICD'li koroner arter hastalarında ER'nin prognostik anlamını incelemiştir (47). EF'den bağımsız olarak ventriküler aritmi nedeniyle ICD tedavisi almış olan hastalarda aritmisi olmayanlara göre inferiyor ER prevalansının belirgin biçimde yüksek olduğu görülmüştür.

2.1.2.6.Prevalans

ER prevalansı normal popülasyonda çalışmalardaki kriterlerin farklılıklarına göre değişken olup %2-31 aralığındadır (1). Çalışmalarda kullanılan ER tanımı veya paterni tespit ederken kullanılan method (manuel vs otomatik analiz) arasındaki farklılıklarla birlikte çalışılan popülasyonların özelliklerinin standartize olmaması; çalışmalarda bulunan prevalansların birbirinden farklı olmasını açıklamaktadır (2).

Araştırmacılar genç erkeklerde ER prevalansının kadınlara göre daha fazla olduğunu ve artan yaşla sıklığın azaldığını göstermişlerdir ve bu durum testosteronun J dalgasının ve ER ortaya çıkışının bir etkeni olduğunu düşündürmüştür.

BS dahil olmak üzere tüm J dalgası sendromlarında erkek baskınlığı gözlenir (48). Hem klinik hem de deneysel çalışmalar testosteronun ventriküler repolarizasyon patogenezinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemiştir. Puberte öncesi erkek ve kızlarda ST segment elevasyonunun görece küçük ve benzer olduğu, puberte sonrası erkeklerde ST segment elevasyonu dramatik bir biçimde arttığı ve ilerleyen yaşla birlikte de giderek azaldığı bilinir (49). Yine androjen baskılayıcı tedavi ST segment elevasyonunu anlamlı bir biçimde baskılamaktadır.

Toplum tabanlı başka bir kohort çalışmasında, J noktası elevasyonu olan bireylerde elevasyon ve kalp atışındaki azlık; genç yaş, erkek cinsiyetle ve beyaz ırkla doğru orantılı olarak bulunmuştur. Özellikle yetişkin erkeklerde yaşa bağlı ER prevelansı belirgin olarak azalır (50). Erken repolarizasyon prevelansı çocuklarda güvenilir bir şekilde değerlendirilmemiş olsada, deneysel çalışmalarda yaşla Ito yoğunluğu artar (51).

Çocuklara özel yapılmış çok fazla prevalans çalışması yoktur. Maury ve arkadaşlarının 17 yaş altı 1000 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada tüm popülasyonun %23,6'sında erken repolarizasyon bulunmuştur. 8 yaş sonrası ER prevalansı artmıştır (2).

2.1.3. Brugada Sendromu (BS)

BS, Pedro ve Josep Brugada 'nın 1992'de yaptıkları tanımlamadan sonra, geçtiğimiz 30 yılda dünya kardiyoloji topluluğunun büyük ilgisini kazanmıştır. Brugada sendromu J Dalga Sendromları başlığı altında inceleniyö olup, yapısal olarak normal kalplerde sağ dal bloku ve sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segment elevasyonu, senkop ve ani kardiyak ölümlle karakterize bir sendromdur. (8) BS olarak değerlendirilen klinik vakalar artarak tanı almakta ve yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda AKÖ'lerin %20-50'sini oluşturmakta, tüm AKÖ olgularının ise %4-12'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (52,53).

Semptomlar tipik olarak 30-40 yaşları arasında oluşmakla birlikte AKÖ çocukluk çağlarında da görülebilir. Bazı olgular asemptomatik kalabilmesine rağmen semptomatik hastaların %73'ünde senkop epizodları, %27'sinde VF görülmüştür.

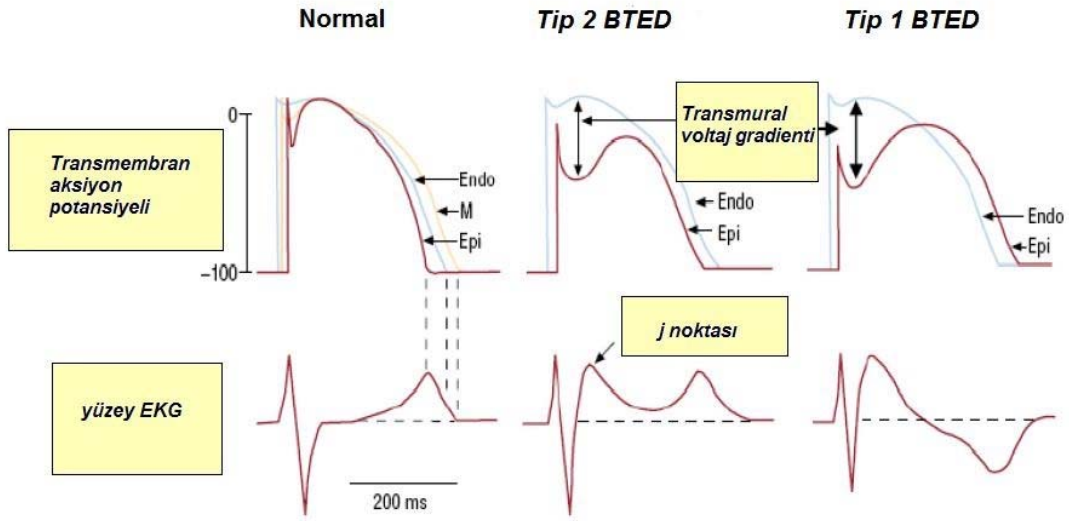
Erkek kadın oranı ise 4:1'dir. Semptomlar, aile hikâyesi veya AKÖ olayı olmaksızın EKG'de gözlenen özgül değişiklikler ise güncel literatürde "Brugada Tipi EKG Değişikliği" olarak adlandırılır (54). Brugada Sendromu yapısal olarak normal olan kalplerde ani kardiyak ölüm riskinin arttığı kalıtsal bir hastalıktır (53). Tanısı için spesifik EKG paterni gerekli olan hastalıkta risk belirlenmesi halen büyük sorun teşkil etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda depolarizasyon ve repolarizasyon anormalliklerinin polimorfik ventriküler taşikardi gelişiminde sorumlu olduğu gösterilmişse de, aritmogenezin net mekanizması ortaya konulmuş değildir (55).

Güncel olarak halen uygulanmakta olan tanı ölçütleri 2013 HRS/EHRA/APHRŞ uzman konsensusunda kabul edilmiş olan ölçütlerdir. Bu ölçütlere göre, BS'de sağ göğüs derivasyonlarında (V1-V3) üç EKG repolarizasyon değişikliği tanımlanmıştır. >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 (Çizim 2.8). “Tip 3 ST segment yükselmesi” ise eyer (saddleback) veya kubbe (coved) tipi ≤ 1 mm ST segment yükselmesi şeklinde tanımlanır. EKG anormallikleri vagal uyarı, β -blokajı ve güçlü Na kanal blokerleri ile (ajmalin, prokainamid, flekainid, pilsikainid) artırmakta ve B-adrenarjik uyarı ile en aza inmektedir.

Bir Na kanal blokeri varlığında veya yokluğunda, sağ göğüs derivasyonlarının (V1-V3) >1 'inde Tip 1 ST segment yükselmesi; belgelenmiş VF, polimorfik VT, 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 konur. Tip 2 veya Tip 3 ST segment yükselmelerinin bazal koşullarda gözlemlendiği kişilerde Na kanal blokeri özelliği taşıyan antiaritmik ilaçlarla 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.

Brugada EKG paterni %0.05-0.06 tahmini prevalans ile asemptomatik hastalarda artarak tanımlanmaktadır. Coğrafi ve etnik farklılıklar ile prevalans açısından belirgin değişiklikler söz konusudur. Güneydoğu Asya ülkelerinde, 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 tanımlanmıştır. Güneydoğu Asya ülkelerinde BS'nin endemik olduğu bilinmektedir ve BS, bu bölgede 50 yaşından genç erkeklerde kazalar dışındaki doğal ölümlerin en önemli nedeni olarak bilinir (56).



Çizim 2.6. BS’de ST segment yükselmesinin olası mekanizmaları. Çentikli AP kubbesi epikardda belirgin olup bu durum transmural voltaj gradientine ve J noktası yüksekliğine yol açmaktadır. AP’de kubbe kaybı ve çentiklenme Tip 1’de daha belirgin izlenmektedir. Endo: Endokard, Epi: Epikard, M: Miyokard (20)

2.1.3.1.Brugada Sendromu’nda risk sınıflaması

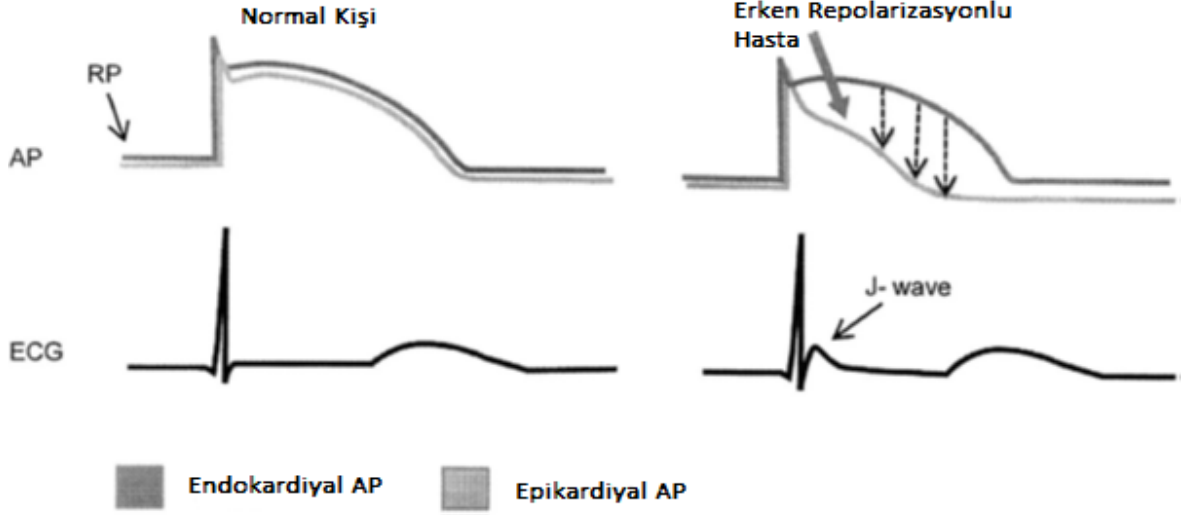
Uzun süreli BS klinik izlem çalışmasında, tanı sırasında erkek BS hastalarının kadınlara göre anlamlı şekilde daha sık ve fazla semptom belirttikleri, daha fazla sayıda tip 1 EKG değişikliğine sahip oldukları ve elektrofizyolojik çalışmada (EFC) daha fazla VF indüklendiği saptanmıştır. BS fenotipinin neden erkeklerde daha sık ve yüksek riskli seyrettiğine dair güncel iki farklı hipotez mevcuttur. İlki, epikardiyal Ito 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 (57). BS’de görülen genç yaşta AKÖ’den yaşam boyu asemptomatik gidiş göstermeye kadar uzanan geniş fenotipik spektrum nedeni ile risk sınıflaması ve bunun için kullanılacak parametrelerin tayini, son yılların en tartışmalı aritmi konularından biri haline gelmiştir (58,59).

Özellikle asemptomatik ve EKG’de BTED gösteren toplumun risk sınıflaması netleştirilememiştir. Brugada ve ark.70 yaptığı ve uluslararası kayıtların kullanıldığı son çalışmada BS hastalarından yaşam boyu VF veya AKÖ gelişenlerin oranı %25 olarak bildirilmiştir. AKÖ hikâyesi olan BS hastalarından ortalama 54 aylık takip sırasında %62’sinin yeni bir ventriküler aritmi geliştirdiği saptanmıştır (60).

BS, LQT3'e benzer nitelikte klinik özellikler göstermektedir. Diğer sodyum kanalopatilerinde olduğu gibi BS'de de aritmiler ve semptomlar tipik olarak vagal tonusun baskın olduğu inlenme veya uyku gibi dönemlerde saptanır ve yüksek mortalite ile seyreder. β -blokerler tedavide etkili değildir. Elektrofizyolojik çalışmada Brugada sendromu olan hastaların %75'inde polimorfik ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu oluşturulur. Nadiren, sol dal bloklü monomorfik ventrikül taşikardisi saptanır (61). Rekürren ventriküler aritmi ve AKÖ riski, önceden senkopu ya da spontan veya provake edilmiş Tip 1 EKG ile ilişkili kardiyak arresti olan hastalarda yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Tehlikeli ventrikül taşiaritmileri sonrasında hayatta kalan hastalar için ICD implantasyonu önerilmektedir. Bu hastalarda β -bloker ya da amiodaron etkili değildir. Yine asemptomatik hastalarda elektrofizyolojik çalışmada VT veya VF oluşmuşsa yine ICD implantasyonu gereklidir.

2.1.4. J Dalgalarının Hücresel Temeli ve İlişkili Aritmogenez

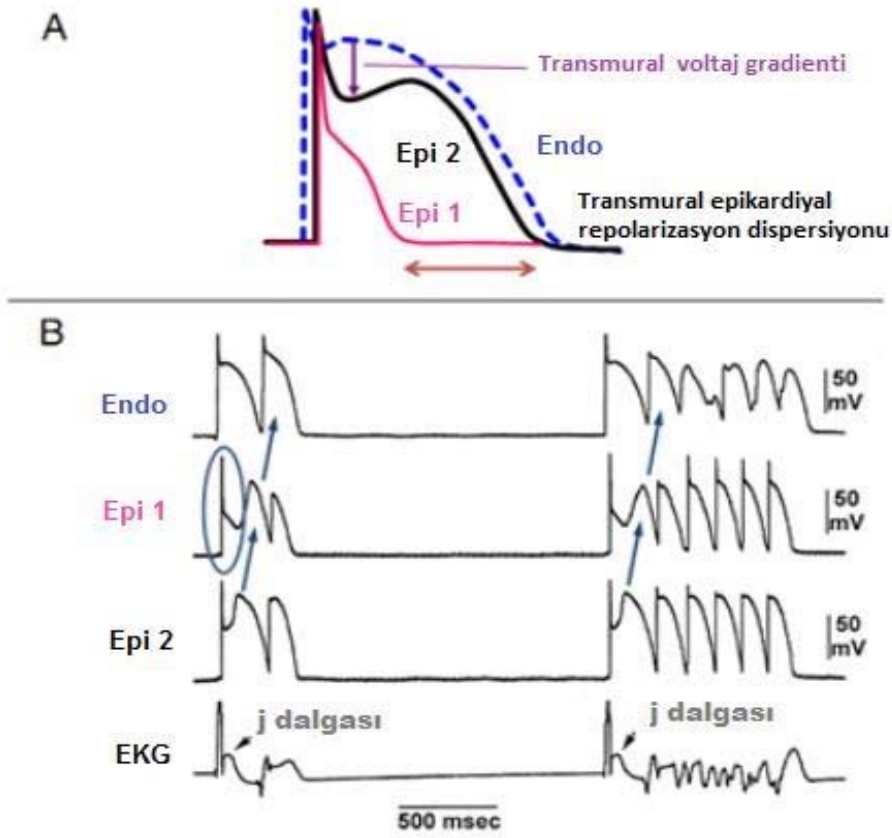
Normal koşullarda 'Ventriküler epikardiyal aksiyon potansiyeli (AP)', birinci fazında özellikle sağ ventrikülde bulunan geçici bir dışa doğru akım (Ito) tarafından kontrol edilen çentik ya da diken dalga morfolojisi gösterir. Ventriküler epikardiyumda bulunan ancak endokardiyumda bulunmayan bu durum transmural voltaj gradientinin gelişimine neden olur. Bu da EKG'de J dalgası veya J noktası elevasyonuna neden olur. Dolayısıyla Ito kinetiği veya ventriküler aksiyon sekansını etkileyen faktörler J dalgasının EKG'deki görüntüsünü de etkileyebilirler. 4-aminopiridin veya kinidin gibi Ito blokerleri, epikardiyal AP çentiğinin azalmasına neden olurken hipotermi maruziyeti, ICa ve INa blokerleri ya da NS5806 gibi Ito agonistleri ise çentiğin artmasıyla birlikte j dalgasında paralel değişimlerine neden olurlar (62,70).



Çizim 2.7. J dalgası oluşum mekanizması. Normal ve J dalgası sendromunda aksiyon potansiyeli (66)

IK-ATP normalde yüksek hücre içi ATP konsantrasyonu nedeniyle kapalıdır, iskemi gibi hücre içi ATP konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda açılırlar. İskemi sırasında bu cevap epikard kısmında endokarda göre daha belirgin gerçekleşir ve miyokard içerisinde belirgin bir repolarizasyon dispersiyonuna yol açar. IK-ATP kanalının açılmasıyla dışa yönelik K^+ akımlarının artması aksiyon potansiyeli süresini kısaltır, hücre içine Ca girişini ve kasılmayı azaltır ve böylece ATP tasarrufu sağlanmış olur. ERS’de IK-ATP fonksiyonu artar, aynı zamanda içe doğru Ca kanalı akımı azalır. Böylece AP kubbe depresyonu, J noktası elevasyonu, QRS’in son kısmında kayma ve hafif ST segment elevasyonundan oluşan tipik EKG paternini oluşturur.

Epikardiyal AP’nin erken fazında pozitif net akımın dışarıya doğru olması yanında artmış vagal etki (IK-ACh aktivasyonu) ile mevcut IK-ATP heterojenitesi, epikardiyum içinde ve epikardiyum ile endokardiyum arasında repolarizasyon ayrılımına neden olur. Bu belirgin elektriksel heterojenite BS’de olduğu gibi faz 2 re-entry ve polimorfik VT gelişimini kolaylaştırabilir. (Çizim 2.8-2.9)



Çizim 2.8. A- Epikardiyum ve endokardiyum arasındaki transmural voltaj gradientinin repolarizasyon dispersiyonu B- VF gelişimi

Sonuçta sodyum ve potasyum kanalları başta olmak üzere iyon kanallarının, kalp hızının, beta adrenerjik ve parasempatik tonusunun ER patofizyolojisinde rol alabilecekleri bilinir. ER vakalarında Purkinje liflerinin subepikardiyal bölgeye derin invazyonu olabileceği ve böylece transmural aktivasyonun hızlanabileceğini ve refrakter periyotta olabilecek böyle bir düzensizliğin ise reentran aritmileri artırabileceği de açıklanmıştır (64).

QRS'in terminal kısmında yer alan j dalgasının repolarizasyon veya depolarizasyon anormallikleri sebebiyle oluşabileceği dikkatten kaçmamalıdır. Depolarizasyon defektlerinde genellikle, QRS'in inen ayağında çentikleşme olur ve minimal ST segment elevasyonu eşlik eder veya etmez.



Çizim 2.9. ER zemininde VT gelişimi (20)

ER olan bireylerde sinüzal bradikardi ve sinüzal aritmi sıklığı artmıştır. Bradikardi ile ilişkili intraventriküler bloğun ise aritmiyi tetikleyebileceği bilinir (65). VF, en çok kalp hızının yavaşladığı ve parasempatik sistemin şiddetlendiği sabah saatleri veya gece yarısı meydana gelir. Hastaların yaklaşık %1-5'inde 1. derece atriyoventriküler blok gözlenebilir. Hastaların çoğunda vertikal eksen vardır ve frontal düzlemde QRS, ST segmenti ve T dalgasının eksenini aynı yöndedir. ER'de eşlik eden R dalgası sağlıklı bireylere göre daha yüksektir, QRS süresi ve QT aralığı daha uzundur ayrıca U dalgasının görülme sıklığı artmıştır (66).

Hem BS hem de ERS'de J dalgası veya ER ortaya çıkışı dinamik bir biçimde VT/VF'nin başlangıcından hemen önce belirgin hale gelmektedir. ERS, belirginleşmiş J dalgaları, ST segment elevasyonu, pause, bradikardi bağımlılığı, kısa couplet ekstrasistoller tarafından indüklenmiş VT/VF'ler ile BS'ye yakınlık gösterir. ER hastalarında EKG bulgularının isoproterenol veya pace ile baskılanması, bu hastaların BS ile benzer elektrofizyolojik anormallikleri paylaştıkları görüşünü desteklemektedir. Ancak bu iki tip hastalıkta VF oluşması ile ilgili belirgin bir farklılık da söz konusudur. VF başlangıcında kısa-uzun-kısa sekans ve daha kısa coupling intervali şeklinde ortaya çıkan PVC'ler ile olan ilişkinin ERS hastalarında, BS ile karşılaştırıldığında daha ön planda olduğunu gösterilmiştir. Yine Na kanal blokerleri veya positive signal-averaged EKG ile provokasyon

gibi BS'nin EKG bulguları ERS'de nadiren gözlenir (3). Bu kurala bir istisna *SCN5A* mutasyonu ile ilişkili ERS'dir (67).

Kawata ve ark. Na kanal blokerlerinin J noktasının, QRS'in terminal kısmının daha alt bir kısmına kaymasına neden olması suretiyle ERS hastalarında da ER'yi belirginleştirdiğini göstermişlerdir (68).

2.1.5. J-Dalga Sendromlarının Genetik Özellikleri

J dalga sendromları kalıtsal ya da kazanılmış olabilir. Kalıtsal J dalga sendromları aile üyelerinde ya da bireysel olarak görülebilir. Örneğin; Qi ve arkadaşları tarafınca, genç uzak doğu kökenli tekrarlayan VF ve EKG 'nin tüm derivasyonlarında sürekli görülen j dalgası ve ST segment elevasyonu olan, tüm bu sendromların özelliklerini gösteren bir vaka yayımlamıştır. Ayrıca tekrarlayan senkop ve inferiyor derivasyonlarda tetiklenebilen VF 'si olan bir hasta ile, sağ prekordiyal derivasyonlarda tipik Brugada EKG paterni ve ST segment elevasyonu olan abisi Takagi ve arkadaşları tarafınca raporlanmıştır (3). Daha sonra Antzelevitch ve Yan tarafınca yapılan bir incelemenin başlığı olarak yayınlanmıştır. Çalışmada genetik ve kazanılmış J dalga sendromları listelenmiştir. ER nin genetik bir temeli olduğu kabul edilmekle beraber polijenik bir kalıtımın ve çevresel faktörlerin bu sürece etki ettiği düşünülmektedir.

Genetik tipler; Lateral derivasyonlarda olan ER (Tip 1), inferiyor ve /veya lateral derivasyonlarda olan ER (Tip 2), tüm derivasyonlarda olan global ER (Tip 3), ve Brugada sendromu (Tip 4). Kazanılmış tipler; İskemi ya da hipotermi nedeni VT veya VF'dir. Organik kalp hastalığı olmadan VT/VF ile ilişkili ER, ERS olarak adlandırılır.

BS 'de ailesel patern genellikle gözlenir. BS hastalarını %20-50'sinde ailede AKÖ hikayesi bulunmaktadır. Hepsisi değişken penetrans göstermekle birlikte otozomal dominant geçişlidir.

BS; şimdiye kadar 12 farklı gendeki mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (69) (Çizelge 2.1). Gün geçtikçe genetik çalışmalar ışığında yeni mutasyonlar ile farklı BS paternleri eklenmektedir. Hastaların %20-40'ında Na kanalı α -subnitini kodlayan *SCN5A* geninde fonksiyonun kaybına yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır (70).

Çizelge 2.1. BS tipleri ve sorumlu genler (37)

BS tipleri-sorumlu genler	Gen lokusu	İyon kanalı	gen/protein	proband %
BS1	3p21	↓ I _{Na}	SCN5A, Nav1.5	11–28%
BS2	3p24	↓ I _{Na}	GPD1L	nadir
BS3	12p13.3	↓ I _{Ca}	CACNA1C, Cav1.2	6.6%
BS4	10p12.33	↓ I _{Ca}	CACNB2b, Cavβ2b	4.8%
BS5	19q13.1	↓ I _{Na}	SCN1B, Navβ1	1.1%
BS6	11q13–14	↑ I _{to}	KCNE3, MiRP2	nadir
BS7	11q23.3	↓ I _{Na}	SCN3B, Navβ3	nadir
BS8	12p11.23	↑ I _{K-ATP}	KCNJ8, Kir6.1	2%
BS9	7q21.11	↓ I _{Ca}	CACNA2D1, Cava2d	1.8%
BS10	1p13.2	↑ I _{to}	KCND3, Kv4.3	nadir
BS11	17p13.1	↓ I _{Na}	MOG1	nadir
BS12	12p12.1	↑ I _{K-ATP}	ABCC9, SUR2A	nadir

Framingham Kalp Çalışması tarafından yürütülen bir çalışmada ER hastalarının kardeşleri, ER hastası olmayanlara göre 2 kat ER olma olasılığına sahip bulunmuş olup bir başka çalışma ise ebeveynlerden birinde EKG’de ER paterninin varlığının çocuklarda ER paterninin görülme olasılığını 2 kat artırdığını göstermiştir (71). 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 (72). Sorumlu mutasyon (A280V) hücre içine doğru olan sodyum akımlarını %50 oranında, hücre yüzeyindeki SCN5A gen ürününü ise %31 oranında azaltmaktadır. Bunların ötesinde, fonksiyon kaybı mutasyonları sadece kardiyak sodyum kanallarını etkilememektedir. Kardiyak Ca kanalı CACNA1c (Cav1.2) (Ca kanalı α-alt ünitesini kodlayarak depolarizasyonda görev alan L tipi Ca kanallarını aktive eder) ve CACNB2b (L tipi Ca kanallarının β2-alt ünitesini kodlar) mutasyonları da kısa QT ve Brugada EKG değişikliklerinin bir arada saptandığı bir hastada tespit edilmişlerdir (73,74).

Çizelge 2.2. ERS genetiği (60)

ERS genetiği				
	Gen lokusu	İyon kanalı	gen/protein	proband %
ERS1	12p11.23	IK-ATP	<i>KCNJ8, Kir6.1</i>	
ERS2	12p13.3	Ica	<i>CACNA1C, Cav1.2</i>	4.1%
ERS3	10p12.33	Ica	<i>CACNB2b, Cavβ2b</i>	8.3%
ERS4	7q21.11	Ica	<i>CACNA2D1, Cava2d</i>	4.1%
ERS5	12p12.1	IK-ATP	<i>ABCC9, SUR2A</i>	
ERS6	3p21	İNa	<i>SCN5A, Nav1.5</i>	

ERS; günümüzde 6 gendeki mutasyonla ilişkili bulunmuştur (Çizelge 2.2). Köpek ventriküler kama preparatlarında IK-ATP aktivasyonunun ER paterni oluşturabileceği bulgusuyla örtüşen bir biçimde, IK-ATP kanalının por oluşturucu alt ünitesinin yapımından sorumlu *KCNJ8*'in nadir bir varyantı BS (BS8) hastalarında olduğu kadar ERS hastalarında da tanımlanmıştır.

Yakın zamanlardaki çalışmalar ERS hastalarında da tıpkı BS'de olduğu gibi kardiyak L tipi Ca kanalı (*CACNA1C*, *CACNB2B* ve *CACNA2D1*) $\alpha 1$, $\beta 2$ ve $\alpha 2\delta$ alt ünitelerinde mutasyonlar olduğunu göstermiştir (75). ERS ile ilişkili genlere en son katılan ise kardiyak Na kanalı α alt ünitesini kodlayan *SCN5A* genidir. Watanabe ve ark. ER ile ilişkili idiyopatik VF'li hastalarda *SCN5A* mutasyonları bulmuşlardır. İlginç bir şekilde *SCN5A* mutasyonları, bazal koşullarda veya Na kanal bloğunu takiben inferiyor ve lateral derivasyonlarla birlikte sağ prekordiyal derivasyonlarda J noktası elevasyonu veya ST segment yükselmesi gösteren tip 3 ERS ile ilişkili bulunmuştur (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Üniversitemiz çocuk kardioloji polikliniğine yönelendirilmiş veya herhangi bir sebeple başvurmuş; muayeneler sonucunda yapısal ve edinsel kalp hastalığı ile disritmi saptanmamış ve arşivde muayene dosyası olan tüm hastaların dosyalarını inceledik. Tarihleri 01/01/2005 ile 01/04/2018 arasına denk gelen dosyaları, retrospektif olarak erken repolarizasyon açısından araştırmak üzere Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna yapılan başvuru değerlendirildi ve yapılmasında bir sakınca görülmedi. (Karar No: KÜ GOKAEK 2017/5.28 Proje No:2017/93)

➤ Dahil edilme kriterleri:

1. Yapısal kalp hastalığı bulunmaması
2. 0-17 yaş arası hastalar
3. Diyabet mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik ya da sistemik hastalığı bulunmayan hastalar
4. EKG'de ritim ve ileti bozukluğu olmayanlar

3.2. Çalışma Protokolü

Kocaeli Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine 2005-2018 yılı ortasına kadar başvurmuş, yapısal kalp hastalığı saptanmamış kişilerin dosyalarında kayıtlı anamnez, fizik muayene, EKG ve EKO sonuçları incelendi. EKG'ler Nihon Konden FQW 210-3-140 EKG kağıdına, yine Nihon Konden cardiofaxM standartize cihazlarla teknisyenler tarafınca çekilmiştir. Tüm hastalara ekokardiyografik inceleme (GE Vivid 7 dimension cihazı ile) yapılarak yapısal kalp hastalığının varlığı dışlandı.

İlk olarak tez asistanı çalışmaya kabul edilen tüm EKG'leri, güncel erken repolarizasyon kriterlerine göre değerlendirdi. Daha sonra, kabul edilen tüm EKG'ler çocuk kardioloji alanında uzman sorumlu öğretim görevlisi tarafınca manuel olarak kontrol edildi.

Diyabet mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi bilinen bütün sistemik ya da kronik hastalığı olanlar değerlendirmeye alınmadı. EKG taranması sırasında düzgün çekilememiş, okunamayan EKG'ler kapsama dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ayrıntılı özgeçmişleri, semptomları kaydedildi. Aile öyküsü olarak 1. ve 2. Dereceden akrabalarda AKÖ ve MI kabul edildi.

Her çocuğa standart 12 derivasyonlu EKG, supin pozisyonda 25 mm/ sn hızla, 10 mm/mV amplitüd ile çekilmiştir. Güncel tanım olan, ardaşık en az iki derivasyonda

[inferiyor (II, III, VF) ve lateral (I, VL, V5–V6)] ≥ 0.1 mV j noktası yükselmesi ER tayininde kullanılmıştır (1).

Çentikli, yayvan şekil, maksimum J dalga yüksekliği, hızlı yükselen veya yatay/inen ST segment ve ER olan derivasyonlarda pozitif veya negatif T dalgası olması ayrıntılı olarak incelenmiştir (76). Her EKG için V1 'de S dalga amplitüdü ve V5'de R dalga amplitüdü toplanarak Sokolow indeksi bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, üfürüm, senkop, tansiyon, boy, kilo, ek hastalık, QTc süresi, nabız, doğum yaşı, aile öyküsü ayrıca dikkate alınmıştır.

3.3. Gruplamalar

Yaş gruplamaları yapılırken SPSS üzerinden kartil hesaplaması yapıldı. 0-3, 4-7, 8-11 ve 12-17 yaş aralıklarında gruplandırıldı. Nabız literatüre göre (2) 100dk/dk ve medyan değere göre (97/dk) gruplandı; farklı istatistiksel işlemlerde kullanıldı. Nabızın popülasyondaki medyan değeri, yapılan çoklu değişken analizde en anlamlı sonuçları verdiği için bir diğer değişken olarak kullanıldı.

Çoklu analiz değerlendirilmesi yapılırken literatüre göre 7 yıl ve altı ile 8 yıl ve üstü olarak gruplandırıldı. (2)

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows" programı kullanıldı. Tüm analizler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak, devamlı veriler ortalamaları (veya medyan) ve standart sapma (veya kuartiller arası) ile özetlendi. ER patern ile kategorik veriler arasında kıyaslamalar için ki-kare testi (ya da Fisher's ki kare testi) yapıldı. Sürekli veriler için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık düzeyi için Student-t testi, sürekli değişkenli verilerin korelasyonu için ise Pearson testi ya da Spearman testi kullanıldı.

Çok değişkenli analiz modeli ER ile anlamlı ve bağımsız şekilde ilişkili olan değişkenlere uygulandı. Anlamlı potansiyeli olan değişkenler yaş, cinsiyet, Sokolow indeksi ve nabızdı. Analiz öncesi yaş, sokolow indeks, nabız medyan değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Medyan değerinin altında kalan grup referans olarak tayin edildi. Bu analiz ayrıca yaş ve nabız medyan değerlerine göre yapılan gruplar ile de tekrarlandı. Tek değişkenli analizde QTc ve ER arasında ilişki saptanmadığı için çok değişkenli analize alınmadı. Geriye yönelik tüm yollar adım adım takip edilerek çok değişkenli analiz yapıldı. Çok değişkenli lojistik modelin performans ve yeterliliği Hosmer ve Lemeshow iyilik testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. ER Prevelansı ve Özellikleri

Çalışmaya 7400 hastadan, dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 1676 hasta alındı. Hastalar kartillere göre 0-3yaş/4-7yaş/8-11yaş/12-17 yaş aralıklarında gruplandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $7,05 \pm 5$ yıl olup median yaş 7 yıl (min 3 gün-maks 17 yıl) 'dır. Demografik veriler Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmadaki ER + hastalar 200 (%11,9) kişidir. (95% CI 10.4-13,5%)

0-3 yaş aralığında 498 (%29,7), 4-7 yaş aralığında 419 (%25), 8-11 yaş aralığında 366 (%21,8), 12-17 yaş aralığında ise 393 (%23) kişi saptanmıştır. ER'li kişilerin yaş ortalaması $10,15 \pm 4,3$ (min 7 günlük, maks 17 yıl) olup medyan 11 yaş bulunmuştur. ER'li olmayan kişilerin yaş ortalaması $6,63 \pm 4,91$ olup, medyan 6 yıl bulunmuştur. (Min 3 gün-maks 17 yıldır)

Çalışma kapsamına alınan hastalarda muayene edilip, tüm semptomlar araştırıldıktan sonra herhangi bir kardiyak neden saptanmamıştır. Kardiyoloji polikliniğine geliş şikayetleri Çizelge 4.2 'de açıklanmıştır.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan kardiyak şikayetlerle gelenler (morarma, göğüs ağrısı, çarpıntı, üfürüm, senkop, taşikardi, bradikardi, kardeşte kardiyak öykü, aritmi-hipertansiyon ön tanısıyla sevk) 1414 (ER+ n=168 %11,9), non-kardiyak nedenlerle başvuranlar 262 (ER olan n=32 %12,2) kişi olarak bulunmuştur. ER ile kardiyak, non-kardiyak şikayetler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (OR=1,03 %95 CI 0,69-1,55; p=0,879). İki grup arasında ER pozitifliği oranı farklı bulunmamıştır.

Erken repolarizasyonu olan çocuklarda ortalama semptom sayısı, Erken repolarizasyonu bulunmayan çocuklara göre daha fazla bulunmuştur ($1,24 \pm 0,75$; $1,10 \pm 0,65$; p=0,003).

Çizelge 4.1. Demografik Veriler

Cinsiyet	909 Erkek (%54,2) 767 Kız (%45,8)
Yaş	Ortalama 7.05 yaş Medyan 7 yaş
Yaş Dağılımı	Yenidoğan n =75 2-12 ay n =163 1yaş n =99 2yaş n =79 3yaş n =82 4yaş n =114 5yaş n =85 6yaş n =98 7yaş n =123 8yaş n =98 9yaş n =99 10yaş n =86 11yaş n =82 12yaş n =106 13yaş n = 77 14 yaş n =72 15yaş n =55 16yaş n =44 17yaş n =39
Kalp Hızı	Ortalama 103 bpm Medyan 97 bpm Değer aralığı 50-201 bpm Çeyrekler arası aralık 40 bpm
Sokolow İndeks (mV)	Ortalama 1.9 mV Medyan 1.8 mV Değer aralığı 0.1 – 4.8 mV Çeyrekler arası aralık 0.1 mV

Çizelge 4.2. ER ile başvuru nedenleri arasında ilişki

	ER + (n=200)	ER- (n=1476)	OR (%95CI)	p değeri
Senkop	24 (%12)	71(%4,8)	2,69 (%95CI 1,65-4,39)	p <0,001
Çarpıntı	52 (%26)	193(%13,1)	2,33 (%95CI 1,64-3,32)	p <0,001
Üfürüm	106(%53)	973(%65,9)	0,57 (%95CI 0,42-0,77)	p <0,001
Göğüs ağrısı	38(%19)	191(%13)	1,81 (%95CI 1,30-2,52)	p <0,001
Taşikardi	1(%0,5)	8(%0,5)	0,92 (%95 CI 0,12-7,41)	p=0,939
Kardeşte kardiyak hastalık öyküsü	0	6 (0,4)	0,88 (%95 CI 0,86-0,90)	p=0,366
Aritmi öntanısıyla sevk	1(%0,5)	6(%0,4)	1,23 (%95 CI 0,15-10,28)	p=0,847
Siyanoz	3(%1,5)	57(%3,9)	0,38 (%95 CI 0,19-1,22)	p=0,092
Hipertansiyon öntanısıyla sevk	1(%0,5)	3 (%0,2)	2,47 (%95 CI 0,26-23,84)	p=0,420
Gestasyon haftası Preterm/Term	Preterm 9(%4,5) Term 191(%95,5)	Preterm 105(%7,1) Term 1371(92,9)	1,63 (%95 CI 0,81- 3,26)	p=0,168
Aile öyküsü*	10(%5)	69(%4,7)	0,93 (%95 CI 0,47- 1,84)	p=0,839

*1. Ve 2. Derece akrabalarında (kardeş hariç) olan kardiyak hastalık öyküsü

Senkop, çarpıntı, göğüs ağrısı, üfürüm ile başvuran çocuklarda daha yüksek oranda erken repolarizasyon bulunmuştur (p <0,001). Erken repolarizasyon en sık olarak senkop şikayeti ile başvuran çocuklarda bulunmuş (%25,3) olup, bunların %62,5 'i inferiyor derivasyondadır.

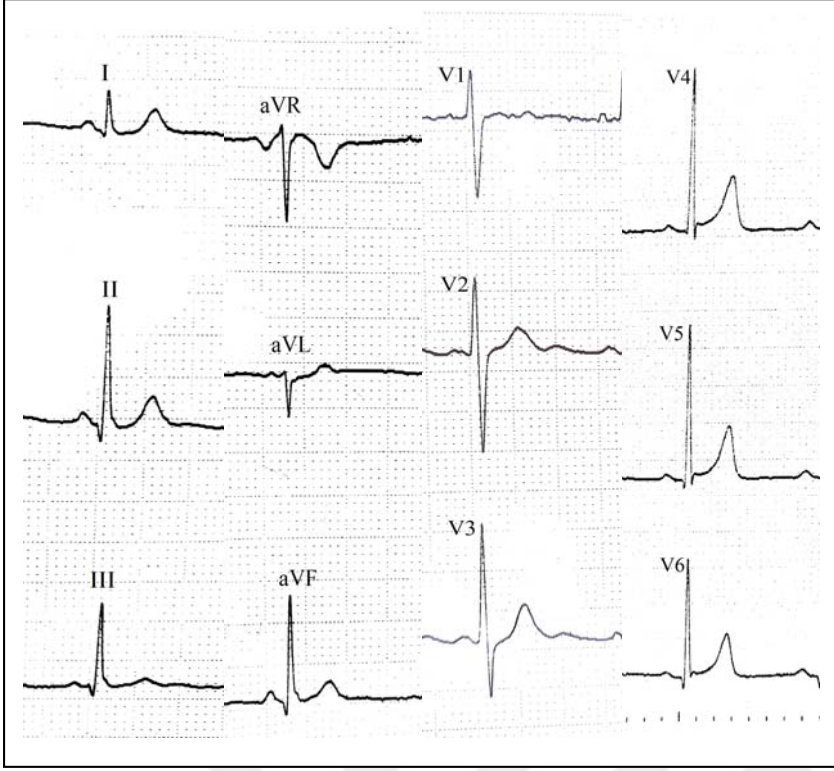
Hastaların miadında doğup doğmadıkları ile ER varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p= 0,168). Gestasyon haftası, kardeşte kardiyak hastalık öyküsü, aritmi veya hipertansiyon öntanısıyla sevk, bradikardi, siyanoz, taşikardi nedenli başvurularla ER paterni arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çizelge 4.3. Tüm popülasyonda ER ve alttiplerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde	%95 CI
ER patern	200	%11,9	% 95CI 10,4-13,5%)
Çentikli ER*	48	%24 (Tüm ER vakalarının)	%95CI 18,6-30,4
Yayvan ER**	192	%96(Tüm ER vakalarının)	% 95CI 92,3-98
Çentikli ve yayvan ER	41	%20,5(Tüm ER vakalarının)	% 95CI 15,5-26,6
İnferior derivasyonda ER	132	%66 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 74,5-85,4
Lateral derivasyonda ER	36	%18 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 26,9-39,8
İnferiolateral derivasyonda ER	32	%16 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 11,6-21,7
İnferior derivasyon/ yayvanlaşma	159	%79,5 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 73,4-84,5
Lateral derivasyon/ yayvanlaşma	62	%31 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 25-37,7
İnferiolateral derivasyon /yayvanlaşma	32	%16 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 11,6-21,7
İnferior derivasyon /çentikli	25	%12,5 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 8,6-17,8
Lateral derivasyon /çentikli	32	%16 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 11,6-21,7
İnferiolateral/çentikli	12	%6 (Tüm ER vakalarının)	% 95CI 3,5-10,2
>0,2 mV j dalgası	101	%50,5(Tüm ER vakalarının)	% 95CI 40,5-59,3

*Slurring, **Notching

ER patern özelliklerinin dağılımı Çizim 4.3 'de ayrıntılı belirtilmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz ER+ EKG'lerde yayvan patern çentikli paterne göre anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (p<0,001; OR=30,72). Erken repolarizasyon en fazla inferiyor derivasyonlarda tespit edilmiştir. (p<0,001; OR=2,99)



Çizim 4.1- D1, D2, D3, aVF ER yayvanlaşma/hızlı çıkan ST segment. V4, V5, V6 çentikli ER/hızlı çıkan ST segment

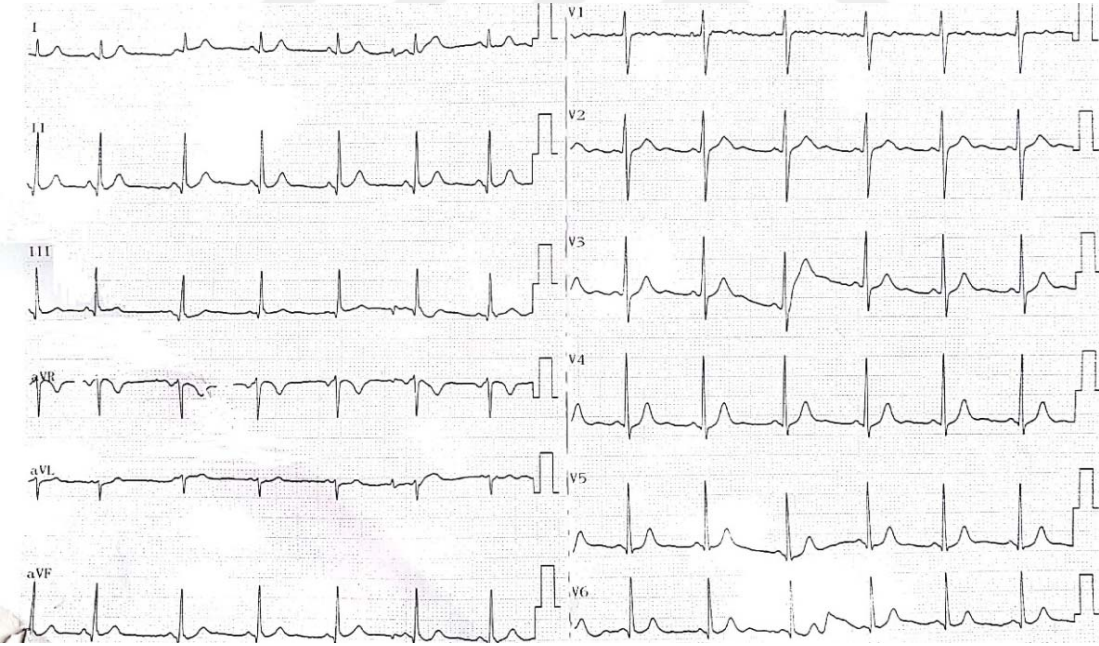
Çizelge 4.4.- ER Tipleri

ER TİPİ	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Kişi sayısı (yüzdesi)	29 (%14,5)	171 (%85,5)	0

Tip 1 ER paterni (Çizim 4.1) (I, V4-6 derivasyonlar ile sınırlı) ve tip 2 ER paterni'ne (Çizim 4.2) (II, III, aVF veya lateral derivasyonla birlikte) aşağıda örnek gösterilmiştir. Yaş aralıklarına göre bakıldığında en yüksek ER tip oranları, tip 1 8-11 yaş grubunda %48,3(n=14), tip 2 ise 12-17 yaş grubunda %41,6(n=69) olarak bulunmuştur (p=0.021).



Çizim 4.1. Erken Repolarizasyon Tip 1 – D1, aVL yayvan ER, V6 çentikli ER, hızlı çıkan ST segment



Çizim 4.2. Erken Repolarizasyon Tip 2- D2, D3, aVF ve V6 'da yayvan ER / hızlı çıkan ST segment

Çalışmada hızlı çıkan ST segment tüm ER + vakaların %91,5'inde, yatay/inen ST segment ise %8,5'inde görüldü (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. ST segment alttıpleri, çentik/yayvanlaşma karşılaştırması

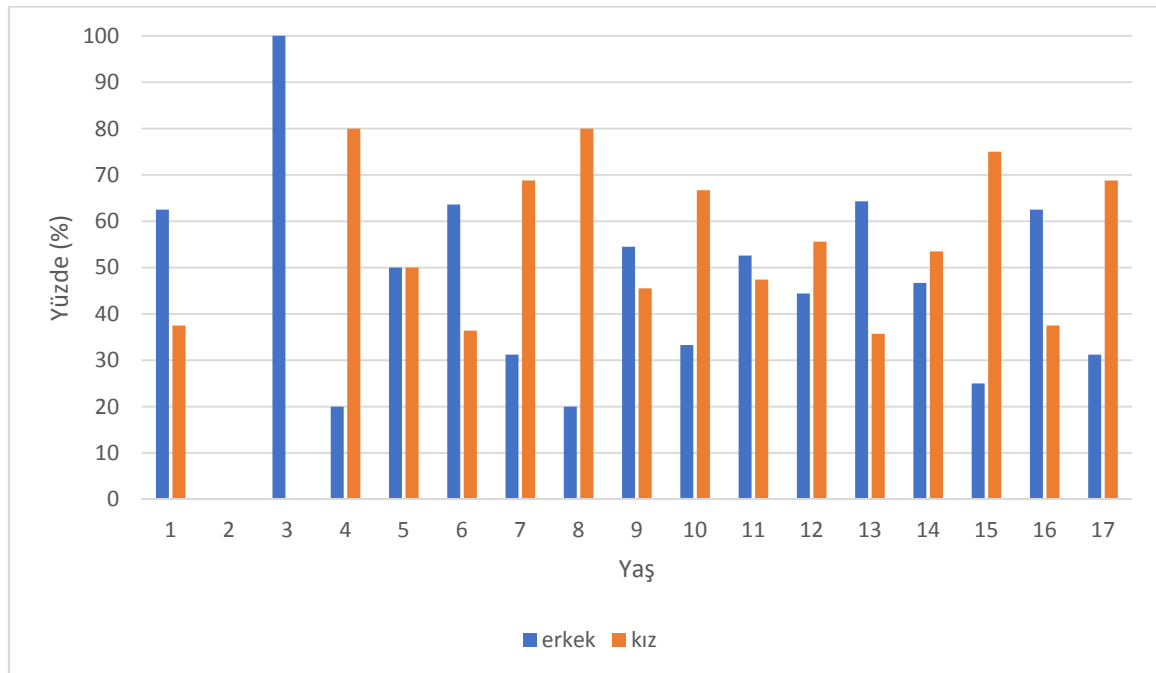
	Hızlı çıkan ST segment* (n=183)	Yatay/ inen ST segment** (n=17)
Yayvan ER	137 (%74,1)	14 (82,4)
Çentikli ER	7 (%3,8)	2(%11,8)
Yayvan-çentikli ER	40 (%21,6)	1(%5,9)

* Rapidly Ascending ST segment

** Horizontal/ Descending ST segment

4.1.1. ER ve Cinsiyet

ER paterni çalışmadaki 87/909 erkekte (9,6%) ve 113/767 kızda (14,7%) bulunmuştur. Bütün popülasyon göz önüne alındığında kızlarda ER daha yüksek oranda bulunmuştur (Kız:Erkek OR=1,63; %95CI 1,21-2,19; p=0,0013). Adolesan dönemde ise kızlardaki hakimiyetin kaybolduğu saptanmıştır. (p=0,146).

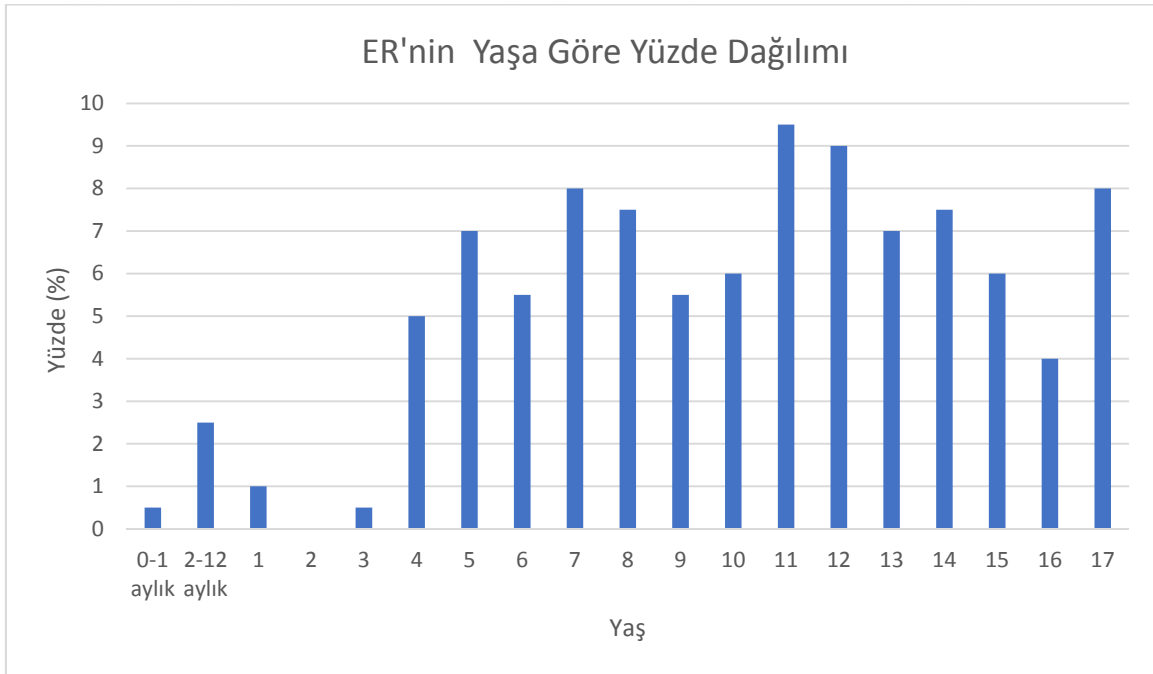


Çizim 4.3. Erken repolarizasyon'un her yaşta, cinsiyete göre dağılım yüzdeleri

4.1.2. ER ve Yaş

Erken repolarizasyon 0-3 yaş arasındaki çocukların 9'unda (4,5%), 4-7 yaş arası çocukların 51'inde (%25,5), 8-11 yaş arasındakilerin 57'sinde (28,5%) ve 12-17 yaş arasındakilerin ise 83'ünde (41,5%) bulunmuştur ($p<0.001$). ER oranı 12-17 yaş arasındaki çocuklarda daha fazla bulunmuştur. ER paterni olan ve olmayan çocukların yaş ortalamaları sırasıyla $10,13 \pm 4,31$ ve $6,63 \pm 4,91$ yıldır ($p<0.001$).

Preterm doğan çocuklarda ER oranı %7,9, term doğanlarda ise %12,2 olarak hesaplanmıştır ($p=0,168$ -Term OR=1,62 CI=0,809-3,264). Gestasyon haftasıyla erken repolarizasyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.



Çizim 4.4. Popülasyondaki ER'nin yaşlara göre dağılım yüzdeleri

ER yüzdesi en yüksek olarak 17 yaş popülasyonunda (%41) görülmüştür. Yaşa göre ER yüzdeleri Çizim 4.5'de gösterilmiştir. İlk 3 yaşda ER prevalansı diğer yaş dönemlerine göre anlamlı şekilde azdır. ER prevalansı 4 yaş ve sonrası net bir şekilde yükselmektedir. 4 yaşın altındaki çocukların 9'unda (1,8%), 4 yaş üstündekilerin ise 191'inde (16,2%) ER paterni görülmüştür ($p = 0,0001$).

Bütün yaş gruplarında yayvan ER tipi, çentikli ER tipine göre daha sık bulunmuştur (OR=30,72; p=<0,0001). Sonuç olarak, ER paterni en sık inferiyor derivasyonlarda ve adolesan yaş döneminde görülmüştür.

Yaşla birlikte erken repolarizasyon prevalansında yükselmesinin yanında, hızlı inen ST segment, yayvanlaşma ve inferiyor derivasyon prevalansı da artmaktadır. (Çizelge 4. 6)

Çizelge 4.6. Yaş aralıklarına göre ER patern özellikleri dağılımı

	0-3 yaş	4-7yaş	8-11yaş	12-17yaş
Kalp hızı	135±28	100±19	88±18	81 ±16
ER toplam	9(%1,8) 6 erkek,3 kız	51(%12,2) 21erkek, 30 kız	57(%15,6) 23 erkek, 34 kız	83(%21,1) 37erkek,46 kız
Yayvan ER	9(%1,8)	48(%11,5)	55(%15)	80 (%20,4)
Çentikli ER	2 (%0,4)	10(%2,4)	20(%5,5)	22(%5,6)
Hızlı çıkan ST segment	9(%1,8)	45(%10,7)	55(%14,8)	77(%19,6)
Yatay/inen ST segment	0	6(%1,4)	4(%1,1)	7(%1,8)
Lateral derivasyonlarda ER	0	7(%1,7)	15(%4,1)	18(%4,6)
İnferior derivasyonlarda ER	8(%1,6)	41(%9,8)	32(%8,7)	52(%13,2)
İnferiolateral derivasyonlarda ER	0	4(%1)	11(%3)	17(%4,3)
Sokolow indeks	13±6	20±7	21±8	21±8

4.1.3. ER ve Kalp Hızı

ER olanlarda kalp hızı ortalama 86 ± 18/dk, ER olmayan çocuklarda 106 ± 31 /dk bulunmuştur (p= 0,026). (Çizelge 4.7). Kalp hızı <100/dk olan çocuklarda ER prevalansı %17,8 (162/908), ≥ 100 /dk olanlarda ise %4,9 oranında bulunmuştur (38/768). (OR 4,32; CI 2,98-6,26; p=0,001;). Nabız <100 olan çocuklarda erken repolarizasyon prevalansı yüksek saptanmıştır.

Çizelge 4.7. ER ve bazı kardiyak parametrelerin karşılaştırılması

	ER +	ER -	p değeri
Kalp hızı	86±18	106±31	0,026
QTc (Bazzett formülü)	380±4 msn	386±3 msn	0,627
Sistolik kan basıncı	105±19 mm/hg	103±37 mm/hg	0,095
Sokolow indeksi	22±9 mm	18±8 mm	<0,0001

4.1.4. ER ve Sokolow İndeksi

ER+ çocuklarda Sokolow indeksi'ni ortalama $22,4 \pm 9$ mm iken, ER saptanmayan çocuklarda $18,2 \pm 7,9$ mm'dir ($p < 0,0001$).

4.1.5. ER ve QTc süresi

Maksimum QTc 520 msn, minimum QTc 260 msn ve ortalama QTc $385 \pm 33,4$ olarak bulundu. QTc; ER saptanan çocuklarda ortalama 380 ± 4 msn, ER saptanmayan çocuklarda ise 386 ± 3 msn olarak hesaplandı. ER ile QTc arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,627$).

4.1.6. ER ve AKÖ için risk faktörü olan alt tipleri

Tikkanen ve ark. yaptığı çalışmaya göre EKG 'de ≥ 0.2 mV J dalgası, inferolateral ER patern, QRS sonu çentikleşmesi ve yatay/çıkan ST segment alttipli ER AKÖ için risk faktörü taşımaktadır (Çizelge 4.8) (30).

AKÖ için yüksek risk faktörü sayılan erken repolarizasyon alttiplerinin yüzdeleri (yatay/inen ST segment, ≥ 0.2 mV J dalgası, çentikli ER, inferiolateral ER) Çizelge 4.8'de gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm yaş aralıklarında hızlı çıkan ST segment, yatay/inen ST segmente göre yüksek orandadır. ≥ 0.2 mV J dalgası en az 0-3 yaş aralığında saptandı. Toplam 32 çocukta (%16) inferiolateral derivasyonlarda erken repolarizasyon saptandı.

Yaş gruplarına göre ER saptanan derivasyonlara bakıldığında; inferiyor, lateral ve inferolateralle anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,0001$).

Ortalama J noktası amplitüdü 0.14 ± 0.049 mV 'dur. Tüm ER'lerin %49,5 'i $\geq 0,1$, %50,5'i ≥ 0.2 mV J dalgasıdır. ≥ 0.3 Mv olan j dalgası bulunmadı.

Çizelge 4.8. Geç AKÖ için yüksek risk faktörlü ER alttıpleri

	0-3 yaş (n=498)	4-7yaş (n=419)	8-11yaş (n=366)	12-17yaş (n=393)
Yatay/İnen ST segment	0	6(%1,4)	4 (%1,1)	7 (%1,8)
Çentikli ER	2 (%0,4)	10(%2,4)	20 (%5,5)	22 (%5,6)
İnferiyolateral ER	0	4(%1)	11(%3)	17 (%4,3)
≥ 0.2 mV J dalgası	5 (%1)	36(%8,6)	32(%8,7)	28(%7,1)

Yatay/inen ST segment 17 (%8,5), hızlı çıkan ST segment 183(%91,5) kişide bulunmaktadır (Çizelge 4.5). ER saptanan EKG'lerde T negatifliği görülmedi.

4.1.7. Çoklu değişkenli analiz

Bütün popülasyon için yapılan çoklu değişken analizinde yaş, kalp hızı, cinsiyet ve Sokolow indeksi ile ER arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Çizelge 4.8.). 8 yaş ve medyan kalp hızına göre (97/dk) subgruplara ayırıp, anlamlı ilişkinin subgruplarda devam edip etmediğini tespit etmek için çoklu değişkenli analiz uyguladık. Sonuçlar Çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Bütün popülasyon için yapılan çoklu değişken analizi

	Beta	OR	%95 CI	P değeri
Yaş	0,068	1,07	1,026-1,117	0,002
Cinsiyet (Kız/erkek)	0,591	1,805	1,319-2,472	0,0002
Kalp hızı	-0,024	0,976	0,967-0,985	<0,0001
Sokolow indeksi	0,035	1,036	1,016-1,055	0,002

Yaşa göre yapılan subgrup çoklu değişken analizinde 8 yaş altında; cinsiyet, sokolow indeksi ve kalp atışı arasında ER ile anlamlı ilişki bulunurken, 8 yaş üstünde ise sadece cinsiyet anlamlı sonuç vermiştir.

Kalp hızına göre yapılan subgrup çoklu değişken analizinde; nabız ≤ 97 olan subgrupta cinsiyet ve Sokolow indeksi ile ER arasında anlamlı ilişki bulunurken, nabız > 97 olan subgrupta cinsiyet ve yaş ile ER arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çizelge 4.10. Subgrup çoklu değişkenli analiz sonuçları

<8 yaş	Beta	OR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	0,64	1,90	1,16-3,12	0,011
Sokolow indeksi (medyan)	0,51	1,67	1,02-2,75	0,043
Kalp atışı (medyan)	-1,53	0,22	0,13-0,36	<0,0001
≥ 8 yaş	Beta	OR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	0,42	1,52	1,02-2,25	0,040
Sokolow indeksi (medyan)	0,35	1,42	0,94-2,15	0,094
Kalp atışı (medyan)	-0,31	0,73	0,43-1,26	0,260
≤ 97 Kalp atışı	Beta	OR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	0,38	1,456	1,026-2,067	0,035
Sokolow indeksi (medyan)	0,37	1,448	1,007-2,081	0,046
Yaş (medyan)	0,19	1,208	0,806-1,809	0,360
> 97 Kalp atışı	Beta	OR	%95 CI	P değeri
Cinsiyet	0,95	2,577	0,197-0,763	0,006
Sokolow indeksi (medyan)	0,47	1,603	0,834-3,080	0,157
Yaş (medyan)	1,48	4,412	2,297-8,476	<0,0001

5.TARTIŞMA

Erken repolarizasyon, J noktasının izoelektrik hatta göre ardışık 2 derivasyonda en az 1 mm (0.1mV) yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. Yayınlanan çok merkezli çalışmalar sonucu erken repolarizasyon'nun bazı alttipleri AKÖ ile ilişkilendirilmiştir.

Erken repolarizasyonun görüldüğü derivasyon ve j noktasındaki yükselmenin büyüklüğü artımı için risk öngördüğüdür. Erken repolarizasyonun asemptomatik bireylerde orta prekordiyallerde (V2, V3, V4) görülmesi aritmi riskini artırmazken, inferiyor ve lateralde görülmesi aritmi riskini arttırmaktadır. Popülasyon temelli çalışmaların önemli bir kısmı inferiyor derivasyonlardaki erken repolarizasyonun mortalite, morbidite ve beklenmeyen ani ölümler için daha büyük bir riske sahip olduğunu belirtmektedirler (3,12,15). Erken repolarizasyona sahip orta yaşlı bireylerde; akut iskemik olaylarla tetiklenen fetal aritmilerde, ölüm riskinin arttığı belirtilmektedir (22).

J noktasındaki yükselmenin, inferiyor derivasyonlarda 0.2 mV' dan (standart EKG' de 2 mm'den) fazla olmasının ani kardiyak ölüm riskini artırdığı bildirilmiştir. J noktasında 0.2 mm' den daha büyük yükseklik genel popülasyonda rölatif olarak nadirdir (77). J dalgasının yüksekliği prognostik öneme sahiptir. Varlığı durmunda artmış aritmi riski sözkonusudur. VF ataklarından ve elektriksel fırtınalardan önce J noktasının yükseldiği bildirilmiştir. J dalga yüksekliği statik değildir. Vakaların %75'inde yıllar sonra bile J dalga yüksekliğinin aynı paterne sahip olduğu bildirilmekle birlikte, bazı çalışmalarda değişiklik gösterebileceği söylenmektedir (78).

Ayrıca, J noktası elevasyonunu takiben yatay/inen ST segment ve QRS sonu çentikli j dalgası da kötü prognostik değere sahiptir. QRS sonu çentik VF'si olan erken repolarizasyon hastalarının %44'ü, VF' si olmayan erken repolarizasyon hastalarının ise %5'inde görülmektedir (79).

Haissaguerre ve ark. yaptığı çok merkezli ilk çalışmada; IVF sonrası hayatta kalan 206 kişi ve 412 eşleştirilmiş kontrol arasında IVF grubunda %31, kontrol grubunda ise ancak %5 oranında olmak üzere inferiyor ve/veya lateral derivasyonlarda J noktası elevasyonu (>0,1 mV), QRS'in son kısmında kayma ve ST segment elevasyonu gösterilmiştir (20). Bu çalışmayla uzun yıllardır bening olarak düşünülen erken repolarizasyon kavramı IVF nedeniyle ani kardiyak ölüm ile ilişkilendirilmiştir. AKÖ'ye neden olan IVF patogenezinde J dalgasının kritik bir rolü olduğu belirlenmiştir (35,41). IVF'de inferiyor derivasyonlarda j dalgaları; fibrilasyon başlangıcındaki ekstrasistollerin inferiyor derivasyonlarda olması nedeniyle sıklıkla görülür (80). Rosso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada EKG'de J dalgası görülmesi VF riskini 3.4:100,000 'den 11:100,000'e yükseltebilir (12).

Rutin taramada şans eseri görülen j dalgası, AKÖ için 'yüksek risk' olarak yorumlanmamalıdır. Çünkü AKÖ yaklaşık olarak 1:10,000 kişide görülür (20).

AKÖ için kabul edilen en riskli durumlar; inferiyor ya da inferiolateral derivasyonlarda j dalgası, >0,2 mV j dalgası, çentikli yapı, j dalgası sonrası yatay/inen ST segment ile birlikte tip 3(global) erken repolarizasyondur (22,77). Tikkanen ve ark. 20-40 yıl takip ettikleri hastalarda yaptıkları çalışma sonucunda AKÖ için en önemli risk faktörünü; inferiyor derivasyonlarda, j dalgalarının 0,2 mV yükselmesi olarak bulunmuşlardır (22). Asyalı ve beyaz ırkta artan risk afrika kökenlilerde artmamıştır (80). Lateral prekordiyal derivasyonlarda (V4-V5-V6) görülen erken repolarizasyon, ventriküler ekstrasistol varlığında bile aritmojenik gösterge sayılmamaktadır (12). Popülasyon tabanlı yapılan çalışmalarda, j dalgasının hızlı çıkan ST segment 'le sonuçlanması erken repolarizasyonun benign varyantıdır (15). Bir başka çalışmada; IVF, genç atlet ve sağlıklı kontrol grubu arasında QRS yayvanlaşması karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda en az görülmesine rağmen, genç atletlerde IVF grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır (12).

Güncel ER tanımına göre yetişkin geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalarda prevalans %2-31 arası bulunmuştur (81). Çalışmalara alınan hastaların özelliklerine ve kullanılan erken repolarizasyon tanımına göre ER prevalansları değişiklik göstermektedir. Erken repolarizasyonun; epidemiyolojik çalışmalarda gelecekte olası aritmi riskini artırdığı (12,20) ve bazı vaka kontrol çalışmalarında kardiyak arrest sonrası resüsite edilen kişilerde inferiyor/inferiolateral derivasyonlarda yüksek oranda görülmüştür (27). Bu nedenle erken repolarizasyonun fark edilmesi ve doğru tanı konması çok önemlidir.2015 yılında Macfarlane ve ark. tarafınca erken rapolarizasyon terminolojisi ve kriterleri raporlandı (1). Tüm çalışmalarda ortak dil olmasını ve dataların birbirleriyle kıyaslanmasını kolaylaştırdı.

Çocuklarda yapılan çalışma sayısı çok azdır. 300 Japon adolesanda yapılan bir çalışmada, ER patern insidansının en yüksek olduğu dönemin hayatın ikinci 10 yılı olduğu bulunmuş, prevelansdan bahsedilmemiştir (82). 270 afrikalı erkek adolesanda (17-19 yaş) yapılan çalışmada prevalans %9 olarak bulunmuş ve yaşla azalma göstermiştir (83). Surawicz ve Parikh'in 330 çocukta (5-16 yaş) yaptığı bir çalışmada; prekordiyal derivasyonlarda erkeklerde %80-60, kızlarda %20 oranında,> 0,1 mV j noktası amplitüdü bulunmuştur (84). 122 erkek adolesan sporcu (13 ± 3 yaş) ile yapılan bir başka araştırmada ER prevelansı %36 olarak bulunmuştur (85). 55 sağlıklı çocukta (8.25 ± 2.1 yaş, 35 erkek) ER araştırılmış, ER prevelansı %13 çıkmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

(DEHB, psikoaktif ilaçlarla tedavi edilen hastalar) olan çocuklarda bu oran %23'e çıkmıştır (87).

Son zamanlarda yapılan retrospektif bir çalışmada, spor raporu ve herhangi klinik semptomla başvuru sonrasında aritmi şüphesi ile yönlendirilen 301 çocukta (ortalama yaş 11 ± 4 ; %54 erkek) %59 oranında ER tespit edilmiştir (87). Şimdiye kadar bahsedilen çalışmaların az sayıda çocukta yapıldığı görülmektedir. Maury ve arkadaşları ise daha çok yeni basılan (2017) çalışmalarında ise 1000, sağlıklı, 0-17 yaş arasındaki çocuklarda, güncel ER tanımı kullanılarak prevalans (%23,6) hesaplamıştır.(2) Söz konusu çalışmada yetişkinlerde yapılan çalışmalardan çok daha yüksek prevalans bulunmuştur. Bizim çalışmamız literatürdeki çalışmalara göre çok daha fazla çocuk ihtiva etmesi bakımından değerlidir. Çalışmamızda prevalans %11,9 olarak bulunmuştur. Bu oran, Maury ve arkadaşlarının çalışması dışında kalan çalışmalar ile kıyaslanmamıştır. Çünkü o çalışmalar daha çok adolesan dönemdeki çocukları ihtiva etmektedir. Adolesan dönemlerde yapılan çalışmalardaki oran %13 ile %59 arasında değişmektedir. Çalışmamızda 17 yaşındaki adolesanların %41'inde ER pozitif bulunmuştur. Çalışmamıza oldukça benzer yönü olan Maury ve arkadaşlarının çalışmasında ise ER prevalansı tüm popülasyonda %23,6 olarak bulunmuştur. Bu oran bizim prevalansdan (%11,9) daha yüksek bir orandadır. Afrika kökenli kişilerde erken repolarizasyon diğer ırklara göre yüksektir. Çalışmamızda sadece beyaz ırk olup, Maury ve ark. çalışmasında Afrika kökenli çocuklarında olması prevalanslar arasındaki farkı açıklayabilir. Bununla birlikte prevalansımız, ER paterninin AKÖ ile ilişkisi yayınlandıktan sonra yetişkinlerde yapılan birçok çalışmadakine yakın aralıkta bulunmuştur (81).

Bazı çalışmalarda kriterlerin farklılığı ve çalışmaya alınan hastaların seçilmiş olması nedeniyle farklı prevalanslar tanımlanmışsa da (84–87), çalışmamızda hesaplanan prevalans birçok çalışmayla benzer şekildedir (15,27,50,30).

0-3 yaş aralığında bulunan prevalans harici diğer yaşlarda bulunan prevalanslar çocuklarda yapılan çalışmalara benzer prevalanslardır. 0-3 yaş aralığında normal EKG'ler taşikardik olabildiği için, ER tespiti yeteri kadar sağlıklı yapılmamış olabilir. Ayrıca taşikardi sırasında I_{to} akımı kesilir, ER görülme sıklığı azalır. Çalışmamızda 12-17 yaş grubunda (özellikle 17 yaşında olan hastalarda) ER prevalansı daha fazla bulundu. Bu durum, adolesan dönemde erkek seks hormonlarında ki artışın erken repolarizasyonu artırması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (84).

En güncel yayınlarda ER ile cinsiyet arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde ER paterni prevalansı (1,8%-21%) kadınlardakine (0,2%-10%) göre çok daha fazladır

(30,50,83,88,91,92). Buna erkeklerde I_{to} 'nun öne çıkması (57) ve kadınlarda repolarize potasyum akımının az olmasının neden olduğu düşünülmektedir. Testosteronun I_{K1} , I_{Kr} , I_{Ks} ve I_{to} gibi repolarize eden potasyum akımlarını L tipi kalsiyum akımını (82) inhibe ederek artırması, erkek ve kadın arasındaki ventriküler repolarizasyon farkını kandaki erkek seks hormonlarıyla ilişkilendirebilir. Yaş bağımlı ER prevalans değişiklikleri ergenlikte testosteron seviyesinin artması ve yaşlı erkeklerde azalmasıyla paraleldir (84,93). Bununla birlikte kadınlarda ergenlik sonrası belirgin bir yaş bağımlı değişiklik bulunmamıştır (84).

ER'de erkek baskınlığı ikinci on yılda daha belirgin görülmektedir (82). ER prevalansında yaş bağımlı düşüklük başlıca erkeklerde belirgindir (84,91,92). Bizim çalışmamızda ER ile kız cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Adolesan yaş döneminde ise cinsiyet ile ER arasında anlamlı ilişki yoktur. Erkek cinsiyetle ER arasındaki ilişkinin anlamlı bulunduğu çalışmalarda, çalışılan popülasyondaki erkek oranının kız oranından çok daha fazla olması buna neden olmuş olabilir. Ayrıca, çocuğun prepubertal ya da pubertal dönemde olması ER prevalansını değiştirebileceği beklenilebilir. Çalışmamızda çocukların puberte durumları değerlendirilmemiştir. Cinsiyetler arasındaki ER prevalansı farklılığına bu durum katkıda bulunmuş olabilir.

Hızlı atan kalpte I_{to} akımının azalmasıyla, taşikardide ER'nin azalması bilinen bir durumdur (94). Çalışmamızda ER prevalansı ile kalp hızı negatif korelasyon göstermektedir. Çalışmamızdaki ortalama kalp hızı, yenidoğan ve infantların dahil edilmesiyle oldukça yüksek bulunmuştur. Bu nedenle; çalışmamızdaki ER patern prevalansının, yetişkinlerde yapılan çalışmalara kıyasla daha düşük bulunması doğaldır

ER patern ve QRS amplitüdünün artması veya sol ventriküler hipertrofi arasında bazı geçmiş çalışmalarda güçlü pozitif korelasyon (15,92) bulunmasına rağmen, bazı çalışmalarda tam tersi bulgular vardır (95). ER patern ve QRS amplitüd artması sık sık birlikte görülür ve ER + olan genç bireylerde bu QRS voltajı yetişkin hayattada aynen devam edebilir (64).

Çalışmamızda ER ile Sokolow arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,0003$). Çoklu değişken analizinde özellikle ≤ 97 nabız ve < 8 yaş kategorisinde Sokolow indeksi hesaplanan anlamlı olduğu sonucu çıkmıştır. Bu kategorilerde sokolow indeksi medyan değeri geçtiğinde ER riskinin artırdığı görüldü. Bu sonuç sürpriz olmadı çünkü; yüksek QRS amplitüdü yüksek fizyolojik j dalgası demek ve sonunda ER paterninin bulunmasında kolaylık demektir. Yüksek amplitüdü QRS kompleksi yaşa bağlı büyük ventrikül kasına veya tersine genç yaşta torasik duvar kalınlığının azlığına bağlı olarak görülmüş olabilir.

Yaman ve ark. yaptığı çalışmada ER saptanan kişilerde QTc'nin görece daha kısa olduğunu belirtmiştir (96). Bizim çalışmamızda da QTc (Bazett) süresi, ER saptanan EKG'lerde ER saptanmayanlara kıyasla düşük bulunmuştur. Erken repolarizasyon kriterlerinden; QRS zamanının <120 msn olması bulgumuza neden olan sebepler arasındadır.

Vagal sistem aktivasyonun, epikardiyum ve endokardiyum arasında repolarizasyon ayırımına yol açtığı bilinmektedir. Senkop bizim çalışmamızda olduğu gibi, başka çalışmalarda da ER saptanan kişilerde saptanmayanlara göre yüksek bulunmuştur (20,97). Haissaguerre ve ark. yaptığı bir çalışmada, ani kardiyak ölüm ile erken repolarizasyonun birlikte görüldüğü kişiler araştırıldığında, 1/3'ünün senkop geçmişleri olduğu görülmüştür (20). Chiba ve ark. yaptığı çalışmada ise; tilt testi sırasında senkop geçiren (tilt testi +) kişilerle, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Tilt testi + olan kişilerde, lateral veya inferiyor derivasyon ayırt etmeksizin, erken repolarizasyon prevalansı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ayrıca tilt testi+ kişilerde erken repolarizasyon sıklıkla, inferiyor derivasyonda ve yatay/inen STsegment ile birlikte görülmüştür. Tilt testi sırasında otonomik disfonksiyona yol açan, yüksek vagal sinir sistemi aktivasyonu ile j dalgası arasındaki ilişki birçok çalışmada ispatlanmıştır (98,99). Bazı vaka çalışmaları göstermiştir ki; VF için senkop ve j dalgası ile birlikte gösterge olabilir (100). Nedeni açıklanamamış senkop ve güçlü ailesel kardiyak ölüm hikayesi olan kişiler, AKÖ açısından yüksek risklidirler. Erken repolarizasyonun tek başına ailesel ani kardiyak ölüm riskini artırdığıyla ilgili yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, birçok çalışmada erken repolarizasyon ve senkop eşlik ettiği durumlarda AKÖ riskinin arttığı saptanmıştır (20,71).

Asemptomatik kişilerde EKG'de erken repolarizasyon görülmesi sonrasında bu kişilerin takibinin nasıl yapılacağı konusu kesin olarak halen açıklığa kavuşmuş değildir. Bununla birlikte genel olarak kişide senkop öyküsü veya ailede erken yaşta kardiyak ölüm yoksa, ER ve ST segment paterni ne olursa olsun, erken repolarizasyon varlığının ileri araştırma gerektirmediği düşünülmektedir (1). Bizim kliniğimizde de kişinin tıbbi ve aile öyküsünde senkop, ani ölüm gibi risk faktörü yoksa ve idiyopatik olarak kabul edilmişse holter, efor testi gibi ileri inceleme yapılmamaktadır.

Sonuç olarak; erken repolarizasyon prevalansı çocukluk yaş grubunda en fazla hastanın dahil edildiği çalışmamız ile araştırılmıştır. ER prevalansı %11,9 olarak bulunmuştur. Bu oran azımsanmayacak düzeydedir. ER ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olarak düşünülmeyle birlikte sıklığının toplum taramalarında adolesanlarda ve erişkinlerde %40-50 civarında bulunması nedeniyle genel olarak benign olduğu kabul

edilmektedir. Hangi vakaların AKÖ için daha riskli olduğu konusu tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Gelecekte gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde yapılacak çalışmalar ile bu soruya ışık tutulacaktır.



6.SINIRLAMALAR

Çocuklar kardiyoloji polikliniğine, çoğunlukla kardiyak hastalık şüpesi ile yönlendirildiği için seçilmiş popülasyon sayılabilirler. Bununla birlikte, hastalara yapılan muayene ve tetkikler sonucunda yapısal ve edinsel kalp hastalığı ile disritmi saptanmaması popülasyonun yanlılığını önemli ölçüde azaltmaktadır.

Aile öyküsü alınırken hasta yakınlarının bildiği kadarıyla öykü alınabilmiş, genetik veya doğruluk açısından ileri araştırma yapılamamıştır.

Bu çalışma çocukluk çağında sadece ER prevalansını saptamıştır. Çalışmanın primer hedefi prevalans olduğundan dolayı ER bulunan hastaların uzun süreli takipleri yapılmadığı için ER'nin klinik önemi hakkında herhangi bir sonuç vermemektedir.

ER paterninin uzun süreli sonuçları yetişkinlerde araştırılsa da (1,30,50,89–91) çocuklarda bu çapta bir çalışma daha yapılmamıştır. Bunun için daha büyük çaplı bir çalışma gereklidir. AKÖ riski yüksek olan ER paternli olgular özellikle belirlenmelidir. Ancak araştırmamız sonucunda riskli ER özelliklerinin prevalansı, benign sayılan özelliklere göre çok daha az bulunmuştur.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ER prevalansı %11,9 olarak bulunmuştur. Erken repolarizasyon bulunan erkekler 87 (tüm erkeklerin 9,6%'si) ve kızlar 113 (tüm kızların %14,7'si) kişidir. Tüm çocukların yaş ortalaması $7,05 \pm 5$ yıl olup, erken repolarizasyon saptanan çocukların yaş ortalaması $10,13 \pm 4,31$ yıldır. 0-3 yaş arasındaki çocukların 9'unda (4,5%), 4-7 yaş arası çocukların 51'inde (%25,5), 8-11 yaş arasındakilerin 57'sinde (28,5%) ve 12-17 yaş arasındakilerin ise 83'ünde (41,5%) erken repolarizasyon bulunmuştur .ER prevalansı 4 yaş ve sonrası net bir şekilde yükselmektedir. 4 yaşın altındaki çocukların 9'unda (1,8%), 4 yaş üstündekilerin ise 191'inde (16,2%) ER görülmüştür. Yaşla birlikte erken repolarizasyon prevalansında yükselmesinin yanında, hızlı inen ST segment, yayvanlaşma ve inferiyor derivasyon prevelansı da artmaktadır

Erken repolarizasyonu olan çocuklarda ortalama kardiyak semptom sayısı ($1,24 \pm 0,75$), erken repolarizasyonu bulunmayan ($1,10 \pm 0,65$) çocuklara göre daha fazla bulunmuştur. Senkop (en sık), çarpıntı, göğüs ağrısı, üfürüm ile başvuran çocuklarda erken repolarizasyon oranı diğer semptomlarla başvuranlara göre daha yüksek bulunmuştur.

ER 'lerin 132'si inferiyor, 36'sı lateral ,32'si inferiyolateral derivasyonlarda saptandı. 192 yayvan ,48 çentikli ,41çentikli ve yayvan ER saptandı. Sonuç olarak, ER paterni en sık inferiyor derivasyonlarda, yayvan, hızlı inen ST segmentle birlikte ve adolesan yaş döneminde görülmüştür.

AKÖ riskini artıran erken repolarizasyon özelliklerinden yatay/inen ST segment çalışmamızdaki çocukların 17'si, çentikli j dalgası 48'i, inferiyolateral derivasyonda ER 32'si ve $>0,2$ mV yüksekliğinde j dalgası 101'inde görülmüştür.

Erken repolarizasyon saptanan kişilerin 29(%14,5)'u tip 1 ER, 171(%85,5) 'i tip 2 ER dir. Tip 3 ER çalışmamızda saptanmamıştır.

ER olanlarda kalp hızı ortalama 86 ± 18 /dk, ER olmayan çocuklarda 106 ± 31 /dk bulunmuştur.

ER saptanan çocuklarda Sokolow indeks'i ortalama $22,4 \pm 9$ mm iken, ER saptanmayan çocuklarda $18,2 \pm 7,9$ mm olarak hesaplanmıştır.

QTc intervali; ER saptanan çocuklarda ortalama 380 ± 4 msn, ER saptanmayan çocuklarda ise 386 ± 3 msn olarak hesaplanmıştır.

Ortalama J noktası amplitüdü 0.14 ± 0.041 mV 'dur. Tüm ER'lerin %49,5 'i $\geq 0,1$, %50,5 'i ≥ 0.2 mV J dalgasıdır. ≥ 0.3 Mv olan j dalgası bulunmamıştır.

Bütün popülasyon için yapılan çoklu değişken analizinde yaş, kalp hızı, cinsiyet ve Sokolow indeksi ile ER arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 8 yaş altında; cinsiyet, sokolow

indeksi ve kalp atışı arasında ER ile anlamlı ilişki devam ederken, 8 yaş üstünde ise sadece cinsiyet anlamlı sonuç vermiştir. Kalp hızına göre yapılan subgrup çoklu değişken analizinde ise; nabız ≤ 97 olan subgrupta cinsiyet ve Sokolow indeksi ile anlamlı ilişki devam ederken, nabız > 97 olan subgrupta cinsiyet ve yaş ile ER arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Özellikle 4 yaşından büyük; senkop, üfürüm, göğüs ağrısı, çarpıntı şikayetleriyle başvuran, nabız yüzden küçük olan hastalarda ER araştırmak uygun olabilir. QRS Sokolow indeksinde her birim artış, ER sıklığını arttırmaktadır. ER araştırmalarında bu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle senkop ve ailede ani kardiyak ölüm olan kişilerde EKG'de erken repolarizasyon aranmalıdır. ER saptanması durumunda; öncelikle ER' a yol açacak sekonder nedenleri dışlanmalı, j dalgasının hangi derivasyonda bulunduğu, yüksekliği ve morfolojisi belirlenmeli, ailede ani ölüm öyküsü, geçirilmiş VT /VF ve senkop öyküsü sorgulanmalıdır. Varlığı durumunda ileri inceleme ve takip yapılmalıdır. ER paternine sahip asemptomatik bireylerde herhangi bir aile taramasının yapılmasına dair bir öneri bulunmamaktadır. ER sendromu bulunan bireylerin yakınlarında olası gizli kalmış ER paternini ortaya çıkaracak halen geçerli bir teknik yoktur.

8. ÖZET

Giriş: Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı bulunmayan kişilerde görülen Erken Repolarizasyon Sendromu (ERS), günümüzde Brugada Sendromu (BS) ile olan benzerlikleri nedeniyle 'J Dalga Sendromları' başlığı altında incelenmeye başlanmıştır. Yayımlanan çok merkezli çalışmalar sonucunda ERS ile ani kardiyak ölüm (AKÖ) arasındaki ilişkinin ortaya konmasıyla beraber hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği bilinmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda ER prevalansı %1-30 arası değişiklik göstermekle birlikte, çocuklarda oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Geniş katılımlı sadece bir çalışma yapılmıştır, söz konusu çalışmada ER prevalansı %23,6 bulunmuştur.

Amaç: Kocaeli Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğine herhangi bir şikayetle başvurmuş 7400 hastanın muayene ve tetkikler sonucunda yapısal ve edinsel kalp hastalığı ile disritmi saptanmamış 1676 tanesinin dosyalarını retrospektif olarak tarayıp, erken repolarizasyon prevalansını ve diğer parametrelerle olan ilişkisini bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Üniversitemiz çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmiş veya herhangi bir sebeple başvurmuş, muayeneler sonucunda yapısal veya edinsel kalp hastalığı saptanmamış ve arşivde muayene dosyası olan tüm hastaların EKG'lerini ER paterni açısından, güncel tanılamaya göre inceledik. Alanında uzman ikinci bir gözlemci tarafından tüm EKG'ler, ER açısından kontrol edilmiştir. Güncel tanım olan, ardaşık en az iki derivasyonda [inferiyor (II, III, VF) ve lateral (I, VL, V5-V6)] ≥ 0.1 mV j noktası yükselmesi ER tayininde kullanılmıştır. Maksimum J dalga yüksekliği, hızlı yükselen veya yatay/inen ST segment, QRS sonu çentikli ve yayvanlaşan ER olan derivasyonlarda pozitif veya negatif T dalgası olması ayrıntılı olarak incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, kalp atışı, Sokolow indeksi, QTc (bazett formülü)süresi, kardiyak semptom varlığı, aile öyküsü, gestasyon haftası erken repolarizasyon görülen ve görülmeyen gruplarda karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 7400 hastadan, dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 1676 hasta alındı. Bu hastaların 909'u (%54) erkek, 767'si (%46) kızdı. Yaş ortalaması $7,05 \pm 5$ yıldır. Çalışmadaki popülasyonda ER bulunan hastalar 200 (%11,9) kişidir. ER bulunan kişilerin yaş ortalaması $10,15 \pm 4,3$ yıl iken, ER saptanmayan kişilerin ortalaması $6,63 \pm 4,91$ yıldır ($p < 0.001$). ER saptananların 87'si (9,6%) erkek, 113'ü (%14,7) kız çocuktur ($p = 0,0013$). ER 'lerin 132'si (%66) inferiyor, 36'sı (%18)lateral, 32'si (%16) inferiyolateral derivasyonlarda saptandı. 192 kişide sadece yayvan, 13 kişide sadece çentikli, 41 kişide çentikli ve yayvan j dalgalı erken repolarizasyon saptandı. Yatay/inen ST segment 17 (ER bulunanların %8,5), hızlı çıkan ST segment 183 kişide bulunmaktadır. Ortalama J noktası amplitüdü 0.14 ± 0.049 mV 'dur. Vakaların %50,5'inde ($n=101$) ≥ 0.2 mV 'dir. ≥ 0.3 Mv olan j noktası bulunmadı.

Adolesan dönemde $\geq 0,2$ mV j dalgası diğer dönemlere göre yüksek bulundu. ER olan EKG'lerde T negatifliği görülmedi. Kardiyoloji polikliniğine sevk veya geliş nedenleri senkop, üfürüm, göğüs ağrısı ve çarpıntı olan çocuklarda ER prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tüm hastaların %14,5'inde tip 1 ER paterni (I, V4-6 derivasyonlar ile sınırlı), %85,5'inde tip 2 ER paterni (II, III, aVF veya lateral derivasyonla birlikte) görüldü. Tip 3 ER saptanmadı. ER bulunan popülasyonda QRS Sokolow indeksi $22,4 \pm 9$ mm iken, ER bulunmayan popülasyonda $18,2 \pm 7,9$ mm'dir (p <0,0001). ER olanlarda nabız ortalama 86 ± 18 /dk, ER olmayan çocuklarda 106 ± 31 /dk bulunmuştur (p= 0,026). Nabız <100 olan çocuklarda ER prevalansı daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Her yaştan çocuktan oluşan çalışma popülasyonunun %11,9'unda görülen erken repolarizasyon; kız cinsiyet, yaş büyüklüğü, düşük kalp atışı ve yüksek Sokolow indeks'i ile ilişkili bulundu.

9. ABSTRACT

Background: Early repolarization syndrome(ERS), which is mostly occurred in people who has no structural heart disease, included in J wave syndromes because of similarities between Brugada Syndrome (BS) lately. Relationship between ERS and sudden cardiac death has been proven by multicentric studies.ERS could cause SDC by life threatening ventricular arrhythmia. According to current definition of ER and in the largest populations, ER prevalence ranges from 1 to 30 %. However, prevalence of ER has been reported in just one large unselected children populations which is 23,6%.

Aim: We aimed to find prevalence of ER in children, who were referred to Pediatric Cardiology Department unit of University Hospital Kocaeli for miscellaneous reasons, but in whom standart clinical and echocardiographical investigations failed to reveal any structural or acquired cardiac disease.

Methods: Electrocardiography from 1676 successive healthy children from birth to 17 years old were prospectively recorded and analyzed. Dual analysis by a second observer, who has specialty in pediatric cardiology, was performed in all included ECG. ER was defined by ≥ 0.1 mV J point elevation in at least two contiguous inferior or lateral ECG leads. The ‘notching’ or ‘slurring’ patterns of ER were noted, as well as the maximal J wave amplitude, the rapidly ascending or horizontal/descending pattern of ST segment and the presence of positive or negative T waves in leads showing ER. Age, gender, QTc interval, Sokolow index, heart rate, cardiac symptoms, gestational week and family history of cardiac disease were compared between ER+ and ER- children.

Results: Study population total number is 1676 of 7400 who meets all the inclusion criteria. Total number of children with ER was 200 and prevalence of ER pattern was 11,9%. Population of study was 909 (%54) male and 767 (%46) female children.ER pattern was present in 87/909 males (9,6%) and 113/767 females (%14,7) ($p=0,0013$). Mean age of children in all study population was $7,05 \pm 5$ years, with and without ER pattern was $10,15 \pm 4,3$ vs $6,63 \pm 4,91$ /years ($p < 0.001$). 132,36 and 32 case of all ER (66,18,16 %) was detect respectively in inferior, lateral and inferiolateral leads. 192, 13, and 41 case of all ER had respectively only slurring, notching and both slurring/notching J wave pattern. Horizontal/descending ST segment and rapidly ascending ST segment after J wave was observed in 17(8,5% of all ER) and 183(91,5% of all ER) cases. Mean J wave amplitude of all cases was 0.14 ± 0.049 mV. J wave elevation was ≥ 0.2 mV in 101 of the 200 cases (50,5%). We don't detect any j wave ≥ 0.3 mV and negative T wave. $\geq 0,2$ mV j wave in adolescence was found

to be higher than other periods. In children with history of syncope, murmur, chest pain and tachycardia, ER prevalence was seemed to be higher. 14,5 % of all ER cases was type 1 (D1, V4-6 leads) and 85,5 % of all ER cases was type 2 (II, III, aVF or/with lateral leads) ER pattern. Type 3 ER pattern was not detected. Sokolow index was $22,4 \pm 9$ mm in children with versus $18,2 \pm 7,9$ mm in children without ER ($p < 0,0001$). Heart rate was 106 ± 31 bpm in children without versus 86 ± 18 bpm with ER ($p = 0,026$). ER prevalence in children with < 100 heart rate, was higher than rest.

Conclusion: ER is present in %11,9 of children of various age and is related to female gender, an older age, a slower heart rate and a higher Sokolow index.

10.KAYNAKÇA

1. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, Huikuri HV, Potse M, Rosso R, et al. The Early Repolarization Pattern. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Jul;66(4):470–7.
2. Maury P, Authenac C, Rollin A, Dulac Y, Mondoly P, Cardin C, et al. Prevalence of early repolarisation pattern in children. *International Journal of Cardiology*. 2017 Sep;243:505–10.
3. Antzelevitch C, Yan G-X. J Wave Syndromes. *Heart Rhythm*. 2010 Apr;7(4):549–58.
4. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia - *American Journal of Cardiology* [Internet]. [cited 2018 Apr 27]. Available from: [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(84\)90273-X/pdf](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(84)90273-X/pdf)
5. Gussak I, George S, Bojovic B, Vajdic B. ECG Phenomena of the Early Ventricular Repolarization in the 21 Century. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008 Aug 1;8(3):149–57.
6. Early Repolarization on Scalar Electrocardiogram - *The American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. [cited 2018 Apr 27]. Available from: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)35070-9/pdf](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)35070-9/pdf)
7. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *Journal of Electrocardiology*. 2000 Oct;33(4):299–309.
8. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Nov;20(6):1391–6.
9. TOMASZEWSKI W. Changement electrocardiographiques observes chez un homme mort de froid. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1938;31:525–8.
10. Osborn JJ. Experimental Hypothermia: Respiratory and Blood pH Changes in Relation to Cardiac Function. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1953 Nov 30;175(3):389–98.
11. Yan G-X, Antzelevitch C. Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1928–36.
12. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, et al. J-Point Elevation in Survivors of Primary Ventricular Fibrillation and Matched Control Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Oct;52(15):1231–8.

13. Surawicz B, Macfarlane PW. Inappropriate and Confusing Electrocardiographic Terms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Apr;57(15):1584–6.
14. Das MK, Saha C, Masry HE, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: A predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2007 Nov 1;4(11):1385–92.
15. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, et al. Early Repolarization: Electrocardiographic Phenotypes Associated With Favorable Long-Term Outcome. *Circulation*. 2011 Jan 1;CIRCULATIONAHA.110.014068.
16. Li G-L, Yang L, Cui C-C, Sun C-F, Yan G-X. J Wave Syndromes: A Decade of Progress. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Apr 5;128(7):969–75.
17. Grant RP, Estes EH, Doyle JT. Spatial Vector Electrocardiography: The Clinical Characteristics of S-T and T Vectors. *Circulation*. 1951 Feb 1;3(2):182–97.
18. Bastiaenen R, Hedley PL, Christiansen M, Behr ER. Therapeutic hypothermia and ventricular fibrillation storm in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm*. 2010 Jun 1;7(6):832–4.
19. Federman NJ, Mechulan A, Klein GJ, Krahn AD. Ventricular fibrillation induced by spontaneous hypothermia in a patient with early repolarization syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 May;24(5):586–8.
20. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *New England Journal of Medicine*. 2008 May 8;358(19):2016–23.
21. Siebermair J, Sinner MF, Beckmann B-M, Laubender RP, Martens E, Sattler S, et al. Early repolarization pattern is the strongest predictor of arrhythmia recurrence in patients with idiopathic ventricular fibrillation: results from a single centre long-term follow-up over 20 years. *Europace*. 2016 May 1;18(5):718–25.
22. Tikkanen JT, Wichmann V, Junttila MJ, Rainio M, Hookana E, Lappi O-P, et al. Association of Early Repolarization and Sudden Cardiac Death During an Acute Coronary EventClinical Perspective. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012 Aug 1;5(4):714–8.
23. Wasserburger RH, Alt WJ. The normal RS-T segment elevation variant*. *American Journal of Cardiology*. 1961 Aug 1;8(2):184–92.
24. Kambara H, Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation). *American Journal of Cardiology*. 1976 Aug 1;38(2):157–61.

25. Antzelevitch C, Yan G-X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015 Aug 1;12(8):1852–66.
26. Nam G-B, Ko K-H, Kim J, Park K-M, Rhee K-S, Choi K-J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2010 Feb;31(3):330–9.
27. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *New England Journal of Medicine*. 2009 Dec 24;361(26):2529–37.
28. Sharada K. Distinguishing ‘benign’ from ‘malignant early repolarization’: the value of the ST-segment morphology. *Indian Heart J*. 2012 Mar;64(2):219–20..
29. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Loussouarn G, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jan;20(1):93–8.
30. Sinner MF, Reinhard W, Müller M, Beckmann B-M, Martens E, Perz S, et al. Association of Early Repolarization Pattern on ECG with Risk of Cardiac and All-Cause Mortality: A Population-Based Prospective Cohort Study (MONICA/KORA). Angelini G, editor. *PLoS Medicine*. 2010 Jul 27;7(7):e1000314.
31. Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, Nelson CP, Stark K, Tobin MD, et al. Heritability of Early Repolarization Clinical Perspective: A Population-Based Study. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2011 Apr 1;4(2):134–8.
32. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2514–9.
33. Sarkozy A, Chierchia G-B, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Apr;2(2):154–61.
34. Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, et al. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008 Dec 1;5(12):1685–9.
35. Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Gessler JE, Janosik D. Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J*. 1994 May;127(5):1426–30.
36. Geller JC, Reek S, Goette A, Klein HU. Spontaneous episode of polymorphic ventricular tachycardia in a patient with intermittent Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Sep;12(9):1094.

37. Kalla H, Yan G-X, Marinchak R. Ventricular Fibrillation in a Patient with Prominent J (Osborn) Waves and ST Segment Elevation in the Inferior Electrocardiographic Leads: Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2000 Jan 1;11(1):95–8.
38. Komiya N, Imanishi R, Kawano H, Shibata R, Moriya M, Fukae S, et al. Ventricular fibrillation in a patient with prominent j wave in the inferior and lateral electrocardiographic leads after gastrostomy. Pacing Clin Electrophysiol. 2006 Sep;29(9):1022–4.
39. Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. Heart Rhythm. 2006 Sep;3(9):1082–4.
40. Shu J, Zhu T, Yang L, Cui C, Yan G-X. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. J Electrocardiol. 2005 Oct;38(4 Suppl):26–32.
41. Boineau JP. The early repolarization variant—normal or a marker of heart disease in certain subjects. Journal of Electrocardiology. 2007 Jan 1;40(1):3.e11-3.e16.
42. Nam G-B, Kim Y-H, Antzelevitch C. Augmentation of J Waves and Electrical Storms in Patients with Early Repolarization. N Engl J Med. 2008 May 8;358(19):2078–9.
43. Gross GJ. Early repolarization and ventricular fibrillation: vagally familiar? Heart Rhythm. 2010 May;7(5):653–4.
44. Derval N, Simpson CS, Birnie DH, Healey JS, Chauhan V, Champagne J, et al. Prevalence and Characteristics of Early Repolarization in the CASPER Registry: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Aug 9;58(7):722–8.
45. Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V, Infusino T, Lupo P, Pittalis M, et al. J wave, QRS slurring, and ST elevation in athletes with cardiac arrest in the absence of heart disease: marker of risk or innocent bystander? Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Aug;3(4):305–11.
46. Bianco M, Zeppilli P. Early Repolarization in the Athlete. Journal of the American College of Cardiology. 2009 Jun;53(23):2199–200.
47. Patel RB, Ng J, Reddy V, Chokshi M, Parikh K, Subacius H, et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Oct;3(5):489–95.
48. 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 Apr;18(4):415–21.

49. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, Nagano Y, Teshima Y, Yufu K, et al. Gender Differences in the ST Segment. *Circulation Journal*. 2010;74(11):2448–54.
50. Olson KA, Viera AJ, Soliman EZ, Crow RS, Rosamond WD. Long-term prognosis associated with J-point elevation in a large middle-aged biracial cohort: the ARIC study. *Eur Heart J*. 2011 Dec 1;32(24):3098–106.
51. Walker KE, Lakatta EG, Houser SR. Age associated changes in membrane currents in rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 1993 Nov;27(11):1968–77.
52. ANTZELEVITCH C. Brugada Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Oct;29(10):1130–59.
53. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):659–70.
54. Junttila MJ, Raatikainen MJP, Karjalainen J, Kauma H, Kesäniemi 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 May 1;25(10):874–8.
55. Meregalli PG, Wilde AAM, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res*. 2005 Aug 15;67(3):367–78.
56. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2002 Feb 1;11(3):337–45.
57. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):2004–11.
58. 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 Jan 25;111(3):257–63.
59. 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 Dec 23;108(25):3092–6.
60. 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 Jan 1;105(1):73–8.

61. Alings M, Wilde A. “Brugada” syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):666–73.

62. Calloe K, Cordeiro JM, Di Diego JM, Hansen RS, Grunnet M, Olesen SP, et al. A transient outward potassium current activator recapitulates the electrocardiographic manifestations of Brugada syndrome. *Cardiovasc Res*. 2009 Mar 1;81(4):686–94.

63. Yan G-X, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Aug;42(3):401–9.

64. Boineau JP. The early repolarization variant—an electrocardiographic enigma with both QRS and J-STT anomalies. *Journal of Electrocardiology*. 2007 Jan;40(1):3.e1-3.e10.

65. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Naitoh N, Uchiyama H, Kusano Y, et al. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *American Heart Journal*. 1993 Dec 1;126(6):1473–4.

66. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, Gialafos J, Toutouzas P, Stefanadis C. Assessment of ventricular repolarization alterations in subjects with early repolarization. *Int J Cardiol*. 2004 Aug;96(2):273–9.

67. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, et al. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Clinical Perspective. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011 Dec 1;4(6):874–81.

68. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):77–83.

69. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies: Long QT, Brugada, Short QT, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, and Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation*. 2012 Apr 24;125(16):2027–34.

70. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011 Aug 1;8(8):1308–39.

71. Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, Macfarlane PW, Rogers P, McKenna WJ, et al. Prevalence of J-Point Elevation in Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jul;58(3):286–90.
72. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):2260–8.
73. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Moolman-Smook J, Kanters JK, Corfield VA, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat*. 2009 Sep;30(9):1256–66.
74. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, 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 Jan 30;115(4):442–9.
75. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpón E, Hu D, Desai M, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2010 Dec;7(12):1872–82.
76. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Mar 17;53(11):992–1002.
77. Junttila MJ, Sager SJ, Tikkanen JT, Anttonen O, Huikuri HV, Myerburg RJ. Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk. *European Heart Journal*. 2012 Nov 1;33(21):2639–43.
78. (Bronis K, Kappos K, Manolis AS. Early Repolarization: Not Benign Any More- The J-Wave Syndromes. 2012;15.
79. Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, Singh SM, Ruskin JN, Reddy VY. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol*. 2009 Nov 15;104(10):1402–6.

80. Cheng Y, Lin X, Ji C, Chen X, Liu L, Tang K, et al. Role of Early Repolarization Pattern in Increasing Risk of Death. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Sep;5(9):e003375.
81. Maury P, Rollin A. Prevalence of early repolarisation/J wave patterns in the normal population. *Journal of Electrocardiology*. 2013 Sep;46(5):411–6.
82. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, Ichimaru S, Hida A, Sera N, et al. Incidence and Prognostic Value of Early Repolarization Pattern in the 12-Lead Electrocardiogram Clinical Perspective. *Circulation*. 2011 Jun 28;123(25):2931–7.
83. Roukoz H, Wang K. ST elevation and inverted T wave as another normal variant mimicking acute myocardial infarction: the prevalence, age, gender, and racial distribution. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011 Jan;16(1):64–9.
84. Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Nov;40(10):1870–6.
85. Asmundis CD, Conte G, Levinstein M, Chierchia G-B, Sieira J, Giovanni GD, et al. Prevalence and electrocardiographic characteristics of early repolarization pattern in young teen athletes. *Acta Cardiologica*. 2014 Feb 1;69(1):3–6.
86. Nahshoni E, Sclarovsky S, Spitzer S, Zalsman G, Strasberg B, Weizman A. Early repolarization in young children with attention-deficit/hyperactivity disorder versus normal controls: a retrospective preliminary chart review study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6):731–5.
87. Safa R, Thomas R, Karpawich PP. Electrocardiographic early repolarization characteristics and clinical presentations in the young: a benign finding or worrisome marker for arrhythmias. *Congenital Heart Disease*. 2017 Jan 1;12(1):99–104.
88. Perez MV, Uberoi A, Jain NA, Ashley E, Turakhia MP, Froelicher V. The prognostic value of early repolarization with ST-segment elevation in African Americans. *Heart Rhythm*. 2012 Apr 1;9(4):558–65.
89. Uberoi A, Jain NA, Perez M, Weinkopff A, Ashley E, Hadley D, et al. Early repolarization in an ambulatory clinical population. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2208–14.
90. Hisamatsu T, Ohkubo T, Miura K, Yamamoto T, Fujiyoshi A, Miyagawa N, et al. Association Between J-Point Elevation and Death From Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2013;77(5):1260–6.

91. Rollin A, Maury P, Bongard V, Sacher F, Delay M, Duparc A, et al. Prevalence, Prognosis, and Identification of the Malignant Form of Early Repolarization Pattern in a Population-Based Study. *The American Journal of Cardiology*. 2012 Nov;110(9):1302–8.
92. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietilä A, Harald K, et al. The Early Repolarization Pattern in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 May;57(22):2284–9.
93. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: Possible role of testosterone. *American Heart Journal*. 2000 Oct 1;140(4):678–83.
94. Litovsky SH, Antzelevitch C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: role of the transient outward current. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Oct;14(4):1053–66.
95. Walsh JA, Ilkhanoff L, Soliman EZ, Prineas R, Liu K, Ning H, et al. Natural history of the early repolarization pattern in a biracial cohort: CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb 26;61(8):863–9.
96. Yaman B, Açıkgöz E, Açıkgöz SK, Abacı A. Early Repolarization and Short QT Interval Correlation in Healthy Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Oct;62(18):C220.
97. Chiba Y, Minoura Y, Onishi Y, Inokuchi K, Ochi A, Kawasaki S, et al. J-Wave in Patients With Syncope. *Circ J*. 2015;79(10):2216–23.
98. Kikushima S, Kobayashi Y, Nakagawa H, Katagiri T. Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test: role of catecholamines and response to propranolol. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Feb;33(2):350–7.
99. Kouakam C, Lacroix D, Baux P, Guédon-Moreau L, Klug D, Vaksman G, et al. [Anxiety disorders and unexplained syncopes of presumed vaso-vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996 Oct;89(10):1247–54.
100. Maury P, Sacher F, Rollin A, Duparc A, Mondoly P, Probst V. Ventricular fibrillation in loop recorder memories in a patient with early repolarization syndrome. *Europace*. 2012 Jan 1;14(1):148–9.