



T.C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERKEN REPOLARİZASYON BULUNAN KİŞİLERDE ANİ ÖLÜM VE  
ARİTMİ BELİRTECİ TESTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KCNJ8-  
S422L GEN MUTASYONU İLİŞKİSİ**

**Dr. Emrah ERMİŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**

**İSTANBUL – 2012**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri eski yönetim kurulu başkanı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu merhum Sayın **Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri Yönetim Kurulu Başkanımız ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Cemşid DEMİROĞLU**'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti başkan yardımcısı çok değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU**'na, T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Hakan BERKKAN**'a ve kurucu Rektörü Sayın **Prof. Dr. Canan Efendigil KARATAY** Hocam'a

T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı, tüm uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Çavlan ÇİFTÇİ**'ye, kardiyoloji eğitimime büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi değerli hocam Sayın **Doç. Dr Nurcan ARAT**'a, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesi ve bilgisinden yararlandığım değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Saide AYTEKİN**'e, invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Vedat AYTEKİN**'e, **Prof. Dr. Murat GÜLBARAN**' a ve **Doç. Dr. Alp Burak Çatakoğlu**' na,

Tez çalışmalarım esnasında benden desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın **Yard. Doç. Dr. Veysel Sabri HANÇER**'e,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan aileme, dostlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>1. KISALTMALAR.....</b>	<b>4</b>
<b>2. ÖZET.....</b>	<b>7</b>
<b>3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>11</b>
3.1 Ani Kardiyak Ölüm; Tanım ve Epidemiyoloji.....	11
3.2 Ani Kardiyak Ölüm Nedenleri-Katkıda Bulunan Faktörler.....	14
3.3 Kardiyak Miyositlerdeki İyon akımları ve Aksiyon potansiyel.....	14
3.4 Kardiyak Kanalopatiler.....	16
3.4.a Uzun QT Sendromu.....	16
3.4.b Kısa QT Sendromu.....	18
3.4.c İlerleyici Kardiyak İleti Defekti.....	21
3.4.d İdiyopatik Hasta Sinüs Sendromu.....	21
3.4.e Ailesel Atrial Fibrilasyon.....	21
3.4.f Katekolaminerjik Polimorfik Ventrikül Taşikardisi.....	22
3.4.g Brugada Sendromu.....	23
3.4.h Erken Repolarizasyon Sendromu.....	26
3.5 Aritmi Belirteci Testler.....	37
<b>4. AMAÇ.....</b>	<b>43</b>
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>43</b>
5.1 Hasta Seçimi.....	44
5.2 Çalışma Protokolü.....	44
5.3 İstatiksel Analiz.....	46
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
6.1 Demografik Veriler.....	46
6.2 Aritmi Belirteci Testleri Verileri.....	49
6.3 Genetik Test Verileri.....	50
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>8. SINIRLAMALAR.....</b>	<b>57</b>
<b>9. SONUÇ.....</b>	<b>57</b>
<b>10. KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>

## 1.KISALTMALAR

**AF:** Atrial fibrilasyon

**AKÖ:** Ani Kardiyak Ölüm

**AMI:** Akut miyokard infaktüsü

**AP:** Aksiyon Potansiyeli

**ark:** Arkadaşları

**ARVD:** Aritmojenik sağ ventrikül displazisi

**AV:** Atrioventriküler

**BS:** Brugada Sendromu

**BTED:** Brugada Tipi Elektrokardiyogram Değişikliği

**CPVT:** Katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi

**DM:** Diabetes mellitus

**DKMP:** Dilate kardiyomiyopati

**EF:** Ejeksiyon fraksiyonu

**EFC:** Elektrofizyolojik çalışma

**EKG:** Elektrokardiyografi

**ER:** Erken Repolarizasyon

**ERS:** Erken repolarizasyon sendromu

**HF:** High frequency (Yüksek frekans)

**HFLA40:** Yüksek frekans vektör büyüklük aktivitesinin bitiminden sola doğru 40  $\mu V$ ' tan düşük bölgenin süresi

**HFQRS:** Filtrelenmiş vektör büyüklük sinyali süresi

**HT:** Hipertansiyon

**HKMP:** Hipertrofik kardiyomiyopati

**I:** İyonik akımlar

**I<sub>Ca</sub>:** Voltaj bağımlı Ca<sup>++</sup> akımı

**I<sub>KATP</sub>:** ATP duyarlı potasyum akımı

**I<sub>Ks</sub>:** Gecikmiş düzenleyici K<sup>+</sup> kanalı yavaş komponenti

**I<sub>Kr</sub>:** Gecikmiş düzenleyici K<sup>+</sup> kanalı hızlı komponenti

**I<sub>to</sub>:** Dışa doğru geçici K<sup>+</sup> akımı

**I<sub>K1</sub>:** İçeride doğru düzeltici, voltaj bağımlı K<sup>+</sup> akımı

**I<sub>Na</sub>:** Voltaj bağımlı Na<sup>+</sup> akımı

**IVF:** İdiyopatik ventriküler fibrilasyon

**JLN:** Jarvell ve Lange-Nielsen Sendromu

**İKD:** İmplant edilebilir (Takılabilir) kardiyoverter defibrilatör

**KAH:** Koroner arter hastalığı

**KHD:** Kalp hızı değişkenliği

**KKB:** Kalsiyum kanal blokerleri

**LF:** Low frequency (Düşük frekans)

**LP:** Late potentials (Geç potansiyeller)

**LQTS:** Uzun QT Sendromu

**NN:** iki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu

**NN50:** Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn' den fazla fark olan komşu NN intervali sayısı

**OD:** Otozomal dominant

**OR:** Otozomal resesif

**PNN50:** NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü

**QTc:** düzeltilmiş QT

**RMSSD:** 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü

**RMS40:** Yüksek frekans vektör büyüklüğün son 40 msn'sinin RMS değeri

**SAN:** Sinoatriyal düğüm

**SDANN:** 5 dk'lık kayıtlarda ortalama NN intervallerinin standart sapması

**SDNN:** İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması

**SOEKG:** Sinyal ortalamalı EKG

**SQTS:** Kısa QT Sendromu

**VF:** Ventriküler Fibrilasyon

**VT:** Ventriküler Taşikardi

**WPWS:** Wolff-Parkinson-White Sendromu

**TAİ:** Triangüler index

**ULF:** Çok çok düşük frekans

## 2. ÖZET

**Giriş:** Erken repolarizasyon (ER), EKG’de J noktasının izoelektrik hatta göre ardışık 2 derivasyonda en az 1 mm (0.1mV) yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. 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. Yayınlanan çok merkezli çalışmalar sonucunda ERS ile ani kardiyak ölüm (AKÖ) arasındaki ilişkinin ortaya konmasıyla beraber hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği bilinmektedir.

**Amaç:** ERS tanısı alan kişilerde aritmi belirteçleri olan testler ile riskli hasta grubunu belirleyebilmek ve son yıllarda literatürde AKÖ gerçekleşmiş ERS tanısı alan kişilerde bildirilen KCNJ8 geni S422L mutasyonunun varlığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kardiyak açıdan semptomatik ya da asemptomatik 50 erken repolarizasyon tanısı almış bireyler ile 50 normal EKG özelliğine sahip kontrol grubu çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı (KAH) bulunmayan ve ekokardiyografi sonucu normal olan kişiler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalaması hasta grubunda 33.1±9.7, kontrol grubunda 45.8±9.9 idi. Holter monitörizasyonu ile aritmi varlığı, kalp hızı değişkenliği ve geç potansiyellerin varlığına ER bulunan grupta bakıldı. Her iki grupta ‘allel spesifik PCR yöntemi’ ile KCNJ8 geni S422L mutasyonu genotiplendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda ER bulunan kişilerde ‘ER EKG paterni’ tiplendirmesinde %54’ünde tip 1, %42’sinde tip 2, %4’ünde ise tip 3 ER EKG paterni izlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düzeltilmiş QT mesafesi (QTc)’nin, ER grubunda daha kısa olduğu görüldü. Fakat sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (ER bulunanlarda ortalama QTc; 371±28.7 msn, kontrol grubunda ise 381±31.4 msn, p =0.08). ERS grubunda bakılan ritm holter kayıtlarında hiçbir hastada couplet, triplet prematür ventriküler kompleks (PVC) ya da süreksiz VT atağı izlenmedi.

Kalp hızı değişkenliği (KHD) zaman alanlı metodlar kullanılarak bakıldığında hastaların %26’sında azalmış olarak izlendi.

Hastaların sinyal ortalamalı EKG (SOEKG) ile %14’ünde geç potansiyeller (LP) izlendi. Yakın zamanda yapılmış çalışmalardaki rakamlarına benzer sonuçlar elde edildi.

Nörolojik değerlendirmeleri normal bulunan sadece 2 hastada açıklanamayan senkop öyküsü bulunmaktaydı ve senkop ile ERS ilişkisi değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $p=0.15$ ).

Her iki grupta bakılan KCNJ8-S422L mutasyonu ise hasta grubunda değil kontrol grubundan bir hastada bulundu. Böylece KCNJ8-S422L mutasyonu ile ERS ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Fakat belirtmek gerekir ki çalışmamıza dahil ettiğimiz ERS hastalarının hiçbirisinde ve ailelerinde AKÖ öyküsü bulunmamakta idi ve yalnızca 50 ER bulunan kişi çalışmaya dahil edilmişti.

**Sonuç:** Primer aritmojenik sendromlar ve kanolopatiler başlığı altında incelediğimiz ve önceleri tamamen benign bir EKG bulgusu olarak değerlendirilen ERS, son zamanlarda BS ile olan benzerliği ve AKÖ ilişkisinin ortaya konması nedeniyle ilgi çekmektedir. Biz de bu hastalarda aritmi belirteci testler ile riskli hastaları belirleyebilmek amacıyla bu çalışmayı planladık ve KCNJ8-S422L mutasyonu varlığı ile ERS arasındaki ilişkiyi inceledik.

AKÖ geçiren ERS hastalarında sekonder korumada tek tedavinin implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) olduğu bilinmektedir. Asıl problem özellikle de gençlerde yaklaşık %5 gibi yaygın gözlenen bu EKG paternininin primer koruma açısından hangi hastalarda ölümcül aritmilere neden olabileceğinin belirlenmesidir. Klinikte literatürde bildirilen kriterlere uygun riskli hastaların belirlenmesi gereklidir. ER paterni bulunan kişilerde açıklanamayan senkopun varlığı veya ailede açıklanamayan AKÖ öyküsünün bulunması, inferior/inferolateral (tip2) veya tüm derivasyonlarında (tip3)  $>0,2$  mv J noktası elevasyonu bulunması ve EKG’de ST segment elevasyonunun yatay/inen tarzda olması, ER paterni ile birlikte kısa QT’nin varlığı, son olarak da couplet PVC’lerin görülmesi birer risk işareti olarak değerlendirilmelidir.

Yüksek risk işareti bulunan her hastada primer tedavinin gerekliliği konusunda ve bu hastaların nasıl takip edileceği ile ilgili sorular ise ilerleyen yıllarda genetik çalışmaların da ışığı altında yapılan çalışmalar ile yanıt bulacaktır.



## SUMMARY

**Introduction:** Early repolarization (ER) is defined as the elevation of J point at least 1mm (0.1mV) in 2 consequent derivations on ECG. Early Repolarization Syndrome (ERS) which is usually seen in people without structural heart disease is considered under the title of 'J wave syndromes' because of its similarities with Brugada syndrome (BS). As a result of multi-center studies, the association of ERS with sudden cardiac death (SCD) established and it is now known that ERS is a cause of life threatening ventricular arrhythmias.

**Purpose:** Aim of the study to detect the individuals at risk among the patients with ERS using the arrhythmia markers and investigate the existence of reported S422L mutation in the KCNJ8 gene, that are detected in the patients with SCD and diagnosed ERS.

**Methods:** Study included 50 symptomatic or asymptomatic patients with diagnosed ERS and 50 people with normal ECG as the control group. People without coronary artery disease and with normal echocardiography results are included. Mean age was 33.1±9.7 in the study group and 45.8±9.9 in the control group. The existence of arrhythmia, heart rate variability and late potentials is examined in ER group. In both groups S422L mutation in the KCNJ8 gene is genotyped using allele specific PCR.

**Results:** In our study using the 'ER ECG pattern typing' 54% of the patients with ER are defined as type 1, 42% type 2 and 4% are type 3 ER pattern. It is found that corrected QT distance (QTc) is shorter in the ER group than in the control group, but in the level of statistical significance (In the ER group mean QTc; 371±28.7 ms, in the control group mean QTc; 381±31.4 ms, p =0.08). No couplet/triplet VPC or nonsustained ventricular tachycardia is detected in the holter recordings of ERS group.

Heart rate variability is found to be decreased 26% in the patients, using the time domain methods.

By using signal averaged ECG, late potentials are detected in 14% of the patients. These findings are consistent with the results of contemporary studies.

History of unexplained syncope is found in 2 patients with normal neurologic assessment and the association of syncope with ERS was not statistically significant (p=0.15).

The S422L- KCNJ8 gene mutation which is investigated in both groups, is detected in the control group, but not in the study group, making the association of mutation with ERS statistically insignificant. Nevertheless, it should be stressed that no ERS patients in the study

has sudden cardiac death in themselves and their families and only 50 patients with ER are included in the study.

**Conclusion:** ERS which is included under the title of primary arrhythmogenic syndromes and channelopathies and considered as a completely benign ECG finding, has drawn attention due to its similarities with BS and association with SCD. We planned this study to detect the susceptible population with arrhythmia markers, and investigate the relationship of KCNJ8-S422L mutation with ERS.

It is known that the only treatment secondary prevention in ERS patients with SCD implantable cardioverter defibrillator (ICD). The emerging problem is to detect which individuals with this ECG finding is susceptible to SCD, and could be protected by primary prevention.

In clinical practise, patients at risk should be detected using the criteria proposed in literature. In patients with ER pattern, history of unexplained syncope or SCD in family,  $>0,2\text{mV}$  J point elevation in inferior/inferolateral (type 2) or all derivations (type 3), existence of horizontal/downsloping ST segment elevation or short QT with ER pattern, and finally detection of couplet VPC are considered at risk factors.

The question regarding the need of primary treatment and follow up and all patients with high risk factors will find an answer light of future genetic investigations.

### **3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :**

#### **3.1 ANİ KARDİYAK ÖLÜM**

##### **Tanım:**

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), kardiyak nedenlerden dolayı olan, kardiyak semptomların başlamasını izleyen bir saat içinde şuurun kaybolması ile kendini gösteren hastanın yaşamını kaybettiği ani ve beklenmeyen doğal ölüm halidir.<sup>1-3</sup> AKÖ'ün ana nedeni kardiyovasküler fonksiyonun ani bozulması ile şuurun devamını sağlayabilecek beyin kan akımının ani kaybıdır. Kardiyak arrest kardiyak pompa fonksiyonunun, geri dönüşümlü olabilen ancak ani müdahale yapılmazsa ölüme ilerleyen, ani durumu olarak ifade edilmektedir. AKÖ'deki bir saatlik tanım ise kardiyak arreste götüren patofizyolojik bozukluğun belirteci semptomların başlangıcı ile kardiyak arrestin kendisinin başlaması arasındaki terminal olayı tanımlamaktadır. Göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı ve diğer aritmik semptomlar ani başlangıçlı olduklarında yaklaşmakta olan kardiyak arrest için özgün değer taşıyabilir ve kardiyak arreste öncülük ederler.

Biyolojik ölüm kanuni, adli ve bazı sosyal durumlar nedeniyle ölümün tam tanımı olarak kullanılmaya devam etmelidir. Biyolojik ölüm, öncesinde kardiyak arrestin ani bir sonucudur ve genellikle de dakikalar içinde gerçekleşir. Fakat toplum temelli girişimler ile yaşam destek sistemlerinin geliştirilmesine bağlı olarak günümüzde hastalar kaçınılmaz ölüme neden olacak patofizyolojik sürecin başlangıcından sonraki uzunca bir süre biyolojik olarak hayatta kalabilirler. 24 saat öncesinde hayatta olan fakat tanıksız ölüm gerçekleşmiş biri için de ani ölüm tanımı kullanılabilir. Dolayısıyla bu bir saatlik klinikopatolojik tanım bazı özel durumlarda bazı özel kısıtlamalar gerektirir.

##### **Epidemiyoloji:**

AKÖ tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Farklı ülkelerdeki koroner arter hastalığı (KAH), prevalansına bağlı olarak oldukça büyük değişkenlik nedeniyle AKÖ'ün dünya genelinde insidansının hesaplanması zordur.<sup>3</sup> Birleşik devletler için rakamlar genellikle retrospektif verilere dayanmaktadır. Rakamlar arasındaki değişkenlik ise kısmen ani ölümün tanımına ve bireysel çalışmaların özgün alım kriterlerine bağlıdır. Genel erişkin popülasyonun yılda 0.1-0.2 ani ölüm insidansına sahip olduğu hesaplanmış olup bu sayı yıllık 300-400 bin kişinin ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedildiği düşündürmektedir.<sup>4,5</sup> Doğru rakam sadece dikkatle dizayn edilmiş prospektif bir epidemiyolojik çalışmadan bulunabilir. Retrospektif

ölüm sertifikaları ile yapılan çalışmalar tüm doğal ölümlerin %12-15 kadarını<sup>6</sup> ve neredeyse kardiyak sebeplerden kaynaklanan doğal ölümlerin %90'ını 'ani' olarak tanımladığını göstermiştir. Ancak '24 saatlik tanım' esas alınacak olursa tüm doğal ölümlerin ani kategorisi %30'a kadar yükselmektedir. Bu durum meme kanseri, akciğer kanseri, inme ve AIDS gibi önemli ölüm nedenlerinden kaybedilen hastaların toplamını geçmektedir.<sup>7</sup> Gelecekteki bir olay için özellikle yüksek risk taşıyan (kardiyak arrest sonrası sağ kalanlar, miyokard infarktüsü (MI) sonrası yüksek risk göstergelerine sahip hastalar, yeni başlangıçlı kalp yetersizliği gibi) hastaların belirlenmesi olasılığını artıracak özgün belirleyicilerin saptanması için daha geniş popülasyonlara ait gruplara yönelik özgün girişimler gereklidir. Ancak AKÖ sırasında kurbanların klinik durumuna bakıldığında kardiyak arrestlerin yaklaşık üçte ikisinde arrest, klinik olarak bariz 'ilk olay' olarak ya da 'bilinen bir hastalık varlığına rağmen yüksek risk göstergelerinin yokluğunda' ortaya çıkmaktadır. %25'inden azında hemodinamik ve aritmik parametrelerden edinilen yüksek risk göstergeleri mevcuttur.

AKÖ insidansının pik yaptığı iki yaş grubu bulunur; doğum ve 6 ay arası (ani infant ölüm sendromu) ve KAH ile ilişkili olarak 45-75 yaş arası. Adölesanlar ve 30 yaş altı erişkinlerde insidans 35 yaş üzerinelere göre 100 kat daha azdır. KAH'a bağlı ölümlerden ani ve beklenmedik olanları ise ilerleyen yaşla birlikte azalır.

Bayanlar menapoz öncesi kardiyak aterosklerozdan korunduğu için erken gençlik ve orta yaşlarda bayanlarla karşılaştırıldığında büyük bir erkek ağırlığı gözlenir. Postmenapozal dönemde ise AKÖ riski orantılı olarak artar.

Ülkemizde ise ani ölüm sıklığı net olarak bilinmemektedir. Ancak, Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre, 2000 yılında koroner kalp hastalığı nedeniyle 153 bin hastanın kaybedildiği tahmin edilmektedir.<sup>8</sup>

Ani kardiyak ölüm hemen her zaman altta yatan yapısal ya da elektriksel bir kalp hastalığı sonucu oluşmaktadır. KAH, olguların yaklaşık %80'inde ölümcül aritmilerin nedeni olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup> Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) (*35 yaş altı genç atletlerde en sık AKÖ nedenidir*), dilate kardiyomiyopati (DKMP), aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) ise yine AKÖ için iyi bilinen nedenlerin başındadır. AKÖ'ün %6-14'ünde ise saptanabilen bir yapısal kalp hastalığı yoktur.<sup>9</sup> Bu olguların çoğunda primer aritmik sendromlar, iyon kanallarında ve düzenleyici proteinlerde olan genetik bozukluklar sorumlu tutulmaktadır. Yapısal olarak normal kalplerde ortaya çıkan bu kalıtsal aritmojenik bozukluklara, özelleşmiş iyon kanallarını kodlayan genlerdeki defektlerin neden olduğu

gösterilmiştir ve literatürde ‘kardiyak kanalopatiler’ olarak adlandırılmıştır. Bu bozukluklar arasında uzun QT sendromları (LQTS), kısa QT sendromları (SQTS), Brugada Sendromu (BS), ilerleyici kardiyak ileti defekti, idiyopatik hasta sinus sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi (CPVT), ailesel atriyal fibrilasyon ve idiyopatik ventriküler fibrilasyon (IVF) bulunmaktadır. Bu hastaların bir kısmında iyi tanınan elektrokardiyografik anormallikler varken (uzun veya kısa QT intervalleri veya Brugada sendromu gibi) bir kısmında ise bazal EKG normaldir. Son çalışmalar ışığında ise önceleri masum bir EKG bulgusu olarak kabul edilen erken repolarizasyon (ER) ile AKÖ arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmaktadır. Yapılan çok merkezli çalışmalarda AKÖ gerçekleşen hastalarda, ER sıklığının artmış olduğunun saptanmasıyla bu durum daha da önem kazanmıştır.

Uzun süreli ambulatuar elektrokardiyografik izlemlerden elde edilen veriler, ani ölümlerin %82’sinden taşiaritmilerin, %18’inden ise bradiaritmilerin sorumlu olduğunu göstermektedir. Taşiaritmiler arasında en sık rastlanan şeklin ise ventrikül fibrilasyonuna dejenere olan uzamış monomorfik ventrikül taşikardisi (VT) olduğu ve bunun hastaların %43’ünde gözlemlendiği bildirilmektedir.<sup>10</sup> Polimorfik VT, torsades de pointes, primer ventrikül fibrilasyonu ve atriyal fibrilasyon ise ani ölüme neden olabilen diğer ritim bozukluklarıdır.

Ani ölümün etkin bir şekilde önlenmesi, yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve uygun bir şekilde tedavi edilmesi, yani ani ölüm gelişecek olan bireylerin ancak önceden saptanması ile mümkündür. Bazı özel hasta gruplarında ani ölüm riskini belirleyecek bazı yöntemler saptanmış olmakla birlikte, yüksek riskli olan tüm bireyleri etkin bir şekilde saptayacak bir yöntem ise bulunmamaktadır.

Geniş kapsamlı epidemiyolojik bir çalışmada, yakın aile bireylerinden birinin ani ölüm ile kaybedilmiş olmasının ani ölüm açısından göreceli riski 1.57 kat artırdığı saptanmıştır.<sup>11</sup>

*35 yaş üstü tüm erişkinlerin ani ölümden korunması için yapılacak etkin girişimler ise, yıllık ani ölüm insidansı %1-2 arasında olan bu gruptaki tüm ani ölümleri önlemekle beraber, tedavi komplikasyonları ve maliyet sorunları nedeniyle başarılı gözükmemektedir. Bu nedenle, ani ölümden birincil korumada, olabildiğince geniş bir hasta grubunu içeren ve ani ölüm riskini belirlemede etkin olan özel risk belirteçlerine gereksinim vardır.*

### 3.2 Ani Kardiyak Ölüm Nedenleri ve Katkıda Bulunan Faktörler

#### 1.Koroner Arter Hastalığı

#### 2.Kardiyomiyopatiler

**3.Kardiyak kanolopatiler** (Uzun QT Sendromları, İlerleyici kardiyak ileti defekti, İdiyopatik hasta sinüs sendromu, Ailesel atrial fibrilasyon, Katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi, Kısa QT Sendromları, Brugada Sendromu, İdiyopatik ventriküler fibrilasyon, Erken Repolarizasyon Sendromu)

**4.Diğer nedenler:** Koroner arter anormallikleri, Kalbin inflamatuvar, infiltratif, neoplastik ve dejeneratif hastalıkları, Kalp kapak hastalıkları, Mitral valv prolapsusu, Aort ve Mitral kapak endokarditi, Konjenital kalp hastalığı, Wolff-Parkinson-White Sendromu (WPWS), Disekan aort anevrizması, Toksik/Metabolik bozukluklar, Venöz dönüş ile mekanik ilişkili durumlar, Künt göğüs travması, Aşırı fiziksel aktivite sırasında ani ölüm

*AKÖ nedenlerinden çalışmamız ile ilişkili olarak 'kardiyak kanalopatiler' başlığı altında devam edeceğiz.*

### 3.3. Kardiyak Miyositlerdeki İyon akımları ve Aksiyon potansiyeli fazları

#### İçe doğru akımlar:

$I_{Na}$  ve  $I_{Ca}$  ile aynı zamanda pacemaker akım olarak adlandırılan  $I_f$  akımı önemli içe doğru akımlardır.

$I_{Na}$ ; Tetradoksine duyarlı voltaj bağlantılı  $Na^+$  akımıdır.

$I_{Ca}$ ; L tipi ve T tipi olmak üzere iki tiptir. Asıl fonksiyonel olarak anlamlı olan L tipi  $I_{Ca}$  kanalı akımı sinoatrial ve AV nod dokusunda faz 0 depolarizasyonundan ve yayılımından ayrıca atrial, His-Purkinje ve ventrikül hücrelerinin platosundan sorumludur. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salımının asıl tetikleyicisidir.

$I_f$  akımı hiperpolarizasyonla aktive olur ve Na, K tarafından taşınır. Sinüs düğümünde faz 4 diyastolik depolarizasyonu oluşturur.

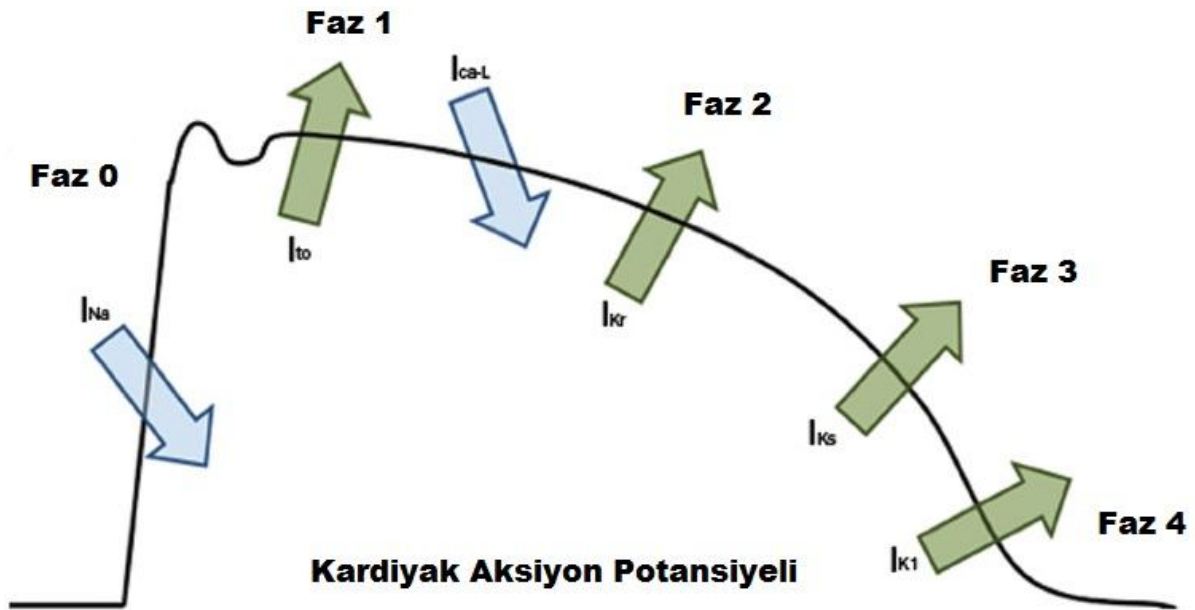
## Dışa doğru akımlar:

$I_{to1}$ ; voltaj bağımlı kanallardan dışa doğru geçici  $K^+$  akımıdır. 4-aminopiridin ile bloke olur ve faz 1 repolarizasyon süresinin belirlenmesini sağlar.

$I_{to2}$  ( $I_{Cl,Ca}$ );  $Cl^-$  iyonlarıyla gerçekleşen 4-aminopiridine dirençli dışa doğru geçici akım olup hücre içi kalsiyum yükselmesi ile aktive olur. Faz 1 repolarizasyon süresinin belirlenmesini sağlar. Ayrıca aşırı  $Ca^{2+}$  yükü koşullarında spontan geçici içe akıma neden olur.

$I_K$ ;  $K^+$  akımı voltaj bağımlı gecikmiş düzenleyici  $K^+$  kanalı yoluyla taşınır. Hızlı ( $I_{Kr}$ ) ve yavaş ( $I_{Ks}$ ) bileşenlere sahiptir. Aksiyon potansiyeli süresinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

$I_{K1}$ ; İçe doğru düzeltici, voltaj bağımlı  $K^+$  akımı His-Purkinje ve ventrikül hücrelerinde istirahat membran potansiyelinin korunmasından sorumludur (Şekil-1).



**Şekil-1. Kardiyak miyositlerdeki aksiyon potansiyeli fazları ve hücre içine ve dışına olan akımlar.** (Morita H et al. *The QT syndromes: long and short. Lancet.*2008; 372)  $I_{Na}$ ;Na akımı,  $I_{Ca-L}$ ;L-tipi Ca akımı,  $I_{to}$ ;Dışa doğru geçici K akımı,  $I_{Kr,Ks}$ ;Gecikmiş düzenleyici K akımının hızlı ve yavaş komponentleri,  $I_{K1}$ ;İçe doğru düzeltici K akımı. **Faz 0-Yüksek veya Hızlı Depolarizasyon;** Kardiyak aksiyon potansiyeli yükselişi membranın  $Na^+$  a iletkenliğindeki ani artışıyla birlikte membran  $Na^+$  elektrodu gibi davranır ve  $Na^+$  denge potansiyeline doğru hareket eder. **Faz 1-Erken Hızlı Repolarizasyon;** Kısmen  $I_{Na}$ 'nın inaktivasyonu ve eşlik eden şiddetli dışa akımın aktivasyonu nedeniyle membran hızla ve

geçici olarak yaklaşık 0 mV' ye (erken çentik) repolarize olur. **Faz 2-Plato;** K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonlarıyla sağlanan dışa akım ile Na<sup>+</sup> /Ca<sup>2+</sup> değişim pompasıyla ve açık L tipi Ca<sup>2+</sup> ile sağlanan içe doğru akım arasındaki yarışma ile plato korunur. **Faz 3-Nihai Hızlı Repolarizasyon;** Pozitif yüklerin hücre içine akımında azalma ile birlikte zamana bağımlı I<sub>CaL</sub> inaktivasyonu ve gecikmiş düzeltici K<sup>+</sup> akımının yavaş ve hızlı bileşenlerinden (I<sub>Ks</sub>, I<sub>Kr</sub>) ve içe doğru düzeltici K<sup>+</sup> akımlarından (I<sub>K1</sub>, I<sub>K,Ach</sub>) oluşan repolarizan K<sup>+</sup> akımlarının aktivasyonu ile pozitif yükler hücre dışına hareket eder. **Faz 4-İstirahat Membran Potansiyeli;** Açık I<sub>K1</sub> ile dışa potasyum akımı ve Na-K pompası ile hücre içi K<sup>+</sup> konsantrasyonu yüksek Na<sup>+</sup> konsantrasyonu düşük kalır.

### 3.4 Kardiyak Kanalopatiler:

#### 3.4.a Uzun QT Sendromu (LQTS)

Ailesel uzun QT sendromu prevalansı %0.3-0.5 olan nadir bir hastalıktır.<sup>12-14</sup> Uzun QT intervali (QTc; erkek hastalarda  $\geq 440$  ms, kadın hastalarda  $\geq 460$  ms) ile karakterize, T dalga anormallikleri ve torsades de pointes'i de içeren bir polimorfik ventriküler aritmi ile ilişkili sendromdur.

Klinik prezentasyon oldukça değişkendir. Subklinik formlardan senkop ve AKÖ'e kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir.<sup>15</sup> Semptomların başlangıcı genelde hayatın ilk iki dekatındadır. QT uzamasının derecesi hem başlangıç hem de rekürren olayların her ikisi için de oldukça güvenilir bir prediktördür. QTc  $\geq 500$  ms intervali bulunan hastalar en yüksek riske sahip hastalardır.<sup>16</sup>

Moleküler genetik çalışmalarda kardiyak repolarizasyonu kontrol eden iyon kanalı proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır.<sup>14</sup> Mutasyonların sonucu çoğu durumda ya Na ya da K iyon kanalları etkilenmiş olup Na'un içeri girişinde artma veya K'un hücre dışına çıkışında azalma ile sonuçlanmaktadır. Aksiyon potansiyeli süresinin uzaması ile beraber hücre içi pozitifliğin artması, tekrarlayan erken ard depolarizasyonlara neden olmakta ve tetiklenmiş etkinlik mekanizmasıyla VT meydana gelmektedir.

LQTS'da iki kalıtsal pattern tanımlanmıştır. Daha sık gözükten otozomal dominant (OD) geçişli Romano- Ward Sendromu ile otozomal resesif (OR) geçişli ve sağırlıkla ilişki olan Jarvell ve Lange-Nielsen (JLN) Sendromu. Fenotipik ekspresyonun geniş bir sınırı vardır. Bazı hastalar ömür boyunca hiçbir aritmi olmadan uzun QT intervallerine sahip iken bazıları potansiyel ölümcül aritmilere yatkındırlar.<sup>16</sup> Yapılan genetik çalışmalarda penetransın bazı



ailelerde düşük ya da değişken olabileceğini ve elektrokardiyografik tanılarının da güç olabileceğini göstermektedir. Düşük penetrans ile AKÖ arasındaki ilişki tanımlanmamış olarak kalmakta, fakat böyle hastalar ilaçlar ya da serum elektrolit değişiklikleri gibi QT’i uzatan etkilere yatkın olarak klinikte edinsel QT sendromu olarak eksprese edilmektedirler.

Gecikmiş düzeltici K kanallarının iki ana K akımı olan  $I_{Ks}$  ve  $I_{Kr}$ ’ yi repolarize eden a-subünitleri oluşturan proteinleri sırasıyla *KCNQ1* ( $K_vLQT1$  proteinini kodlar) ve *KCNH2* (HERG proteinini kodlar) genleri, b-subünitleri oluşturan proteinleri ise *KCNE1* ve *KCNE2* genleri kodlamaktadır. Diğer ana LQTS geni *SCN5A* ise kardiyak Na kanalının a-subünitini kodlar. Son 15 yılda belirlenen mutasyonların sayısında artış bildirilmiştir ve 13 farklı LQTS yatkınlık geninde mutasyon tespit edilmiştir.<sup>17</sup> En çok mutasyon ise K kanalında olmaktadır. Genotipte LQTS hastalarının çoğunluğu (%80-90) LQTS1, LQTS2, LQTS3’e sahiptir.

*KCNQ1* gen mutasyonu sonucu  $I_{Ks}$  akımı azalır ve LQTS1 ile ilişkilidir. Bu sendrom, geniş tabanlı T dalgası ve adrenerjik uyarı ve egzersizin (özellikle de yüzmenin) indüklediği aritmik olaylar ile ilgilidir.

*KCNH2* gen mutasyonu sonucu  $I_{Kr}$  akımı azalır ve LQTS2 ile ilişkilidir. Bu sendrom hem LQT1 hem de LQT3 sendromlarının klinik özelliklerini paylaşır. Düşük amplitüdü T dalgaları vardır. Ataklar hem dinlenim sırasında hem de egzersiz sırasında görülebilir ve işitsel aritmojenik tetikleyiciler (alarm, telefon sesi gibi işitsel uyarılar) ile tetiklenir.<sup>18-20</sup>

Na kanal proteinini kodlayan *SCN5A* genindeki mutasyon (Nav 1.5 proteinini kodlar) ise LQTS3 ile ilişkili olup hücre içine Na girişini artırmaktadır. Bu hastalarda genellikle uzun izolelektrik ST segmenti mevcuttur. Ataklar uyku sırasında ve kalp hızının düşük olduğu dönemlerde meydana gelmektedir. Bu nedenle, ani bebek ölümü sendromunun bir kısmından LQTS3’ün sorumlu olabileceği düşünülür.

LQT7 (Andersen sendromu)’de, iskelet kaslarında periyodik paraliziler ile yarı damak, düşük kulak ve bacaklarda gelişimsel anomaliler gibi kalp dışı özellikler bulunmaktadır.<sup>21</sup>

LQT8 (Timothy sendromu)’de ise kalıtım şekli halen bilinmemekle birlikte *cav1.2* adlı kalsiyum kanal proteinini kodlayan *CACNA1C* geninde mutasyon olmakta ve hücre içine kalsiyum girişi artmaktadır. Bu sendromda zeka ve gelişim geriliği, otizm, sindaktili, fasyal dismorfik özellikler ile birlikte paroksizmal hipoglisemi, immunosupresyon, konjenital kalp defektleri ve atrioventriküler bloklar ile hayatı tehdit eden aritmilere sık rastlanmaktadır.<sup>22</sup>

LQTS’da; kadın cinsiyet,  $QTc > 500$  ms olanlar ile QT alternansı olanlar, açıklanamayan senkop, yakın bir aile bireyinde 30 yaşından önce AKÖ varlığı, dökümente edilmiş torsades de pointes ile VF atağı olan hastalar daha yüksek risk altındaki hastalardır. Sendromlu

hastalar QT intervalini uzatan ilaçlardan sakınma ve ICD implantasyonunu da içerebilen dikkatli bir tedaviye ihtiyaç duyarlar.<sup>23-25</sup>

Hastalığın ailesel özelliği de göz önüne alındığında mutasyonu taşıyan akrabaların tanınması ve tedavisi önemli bir önleyici girişimdir. Ancak mutasyonları saptanmış hastaların da en az %10-20'si başlangıçta normal QT intervali gösterebildiği unutulmamalıdır.<sup>15,24</sup> Epinefrin infüzyonu gibi provokatif testler gizli LQTS'nun açığa çıkmasında yararlı olabilir.

$\beta$ -blokerler LQTS'de tedavinin temelidir.<sup>24,26,27</sup>  $I_{Ks}$ 'deki  $\beta$ -adrenarjik ortamı adrenarjik stimülyasyonlu QT kısalmasının baskın mekanizmaları yüzünden,  $I_{Ks}$  kusurlu (özellikle LQT1 ve LQT5) hastalar otonomik etkenlere ve  $\beta$ -blokerlere çok daha fazla duyarlıdır.<sup>28</sup>

$\beta$ -bloker tedavi dolayısıyla LQT3 de etkisiz görülmektedir.  $I_{Na}$  (LQT3) 'sı artırılmış bu hastalar Na kanal blokerlerinden fayda görmekte ve meksiletin ile QT kısalması izlenmektedir.<sup>29</sup> Yine LQT3'de bradikardi semptomları tetiklediği için pacemaker ile tedavinin sürdürülmesi gerekebilir.

Tehlikeli ventrikül taşiaritmileri sonrası hayatta kalan ya da tedavi altındayken senkop ve VT atakları tekrarlayan hastalara ICD implantasyonu önerilmektedir. Yine sol servikotorasik sempatektomi yöntemi de semptomatik hastalarda kullanılmaktadır.<sup>30</sup>

### 3.4.b Kısa QT Sendromu (SQTS)

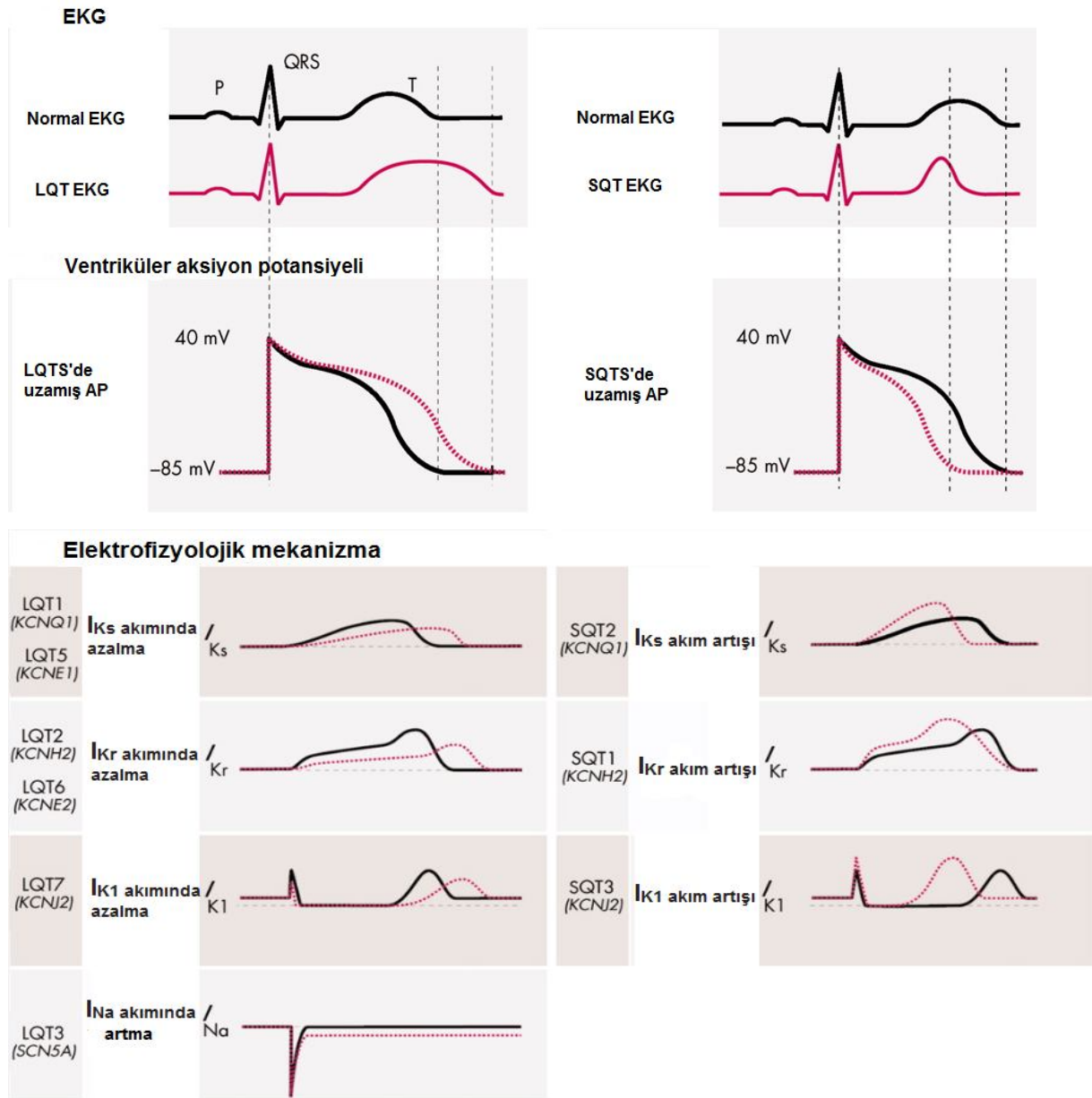
SQTS, 2000 yılında ilk kez AF'li ailelerden birinde AKÖ gerçekleşmiş bir hastada devamlı kısa QT aralıklarının varlığı ile ilgi çekmiştir.<sup>31,32</sup> İlk olarak Gaita ve ark.<sup>33</sup> tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. Sendromun kalıtımı ise OD geçişlidir. QT intervalinin 300 ms'nin altında olması (SQTS bildirilen vakalarda QTc değerleri genellikle 250-320 ms'dir) ile beraber ya atriyal veya ventriküler fibrilasyon varlığı veya bunlarla ilişkili semptomların olması ya da kalp nedenli ani ölüm veya SQTS ile ilgili aile öyküsü varlığı ile tanı konmaktadır. Tanı koyarken kalp hızının 60-100 vuru/dakika arasında olması ve QT intervalini kısaltan edinsel sekonder nedenlerin dışlanması gerekir.<sup>34,35</sup> Kısa QT sendromları, kadın ve erkek cinsiyet arasında eşit dağılım göstermektedir ve AKÖ doğumdan itibaren her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden, yine ani bebek ölümü sendromunun bir kısmından da SQTS'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>36</sup>

EKG'de yalnızca kısa QT aralıkları değil aynı zamanda simetrik ve dar T dalgaları saptanır.<sup>37</sup> ST-T segmenti çok kısadır ve T-P aralığı uzun görünür. Ani ölüme yol açan VF sıklıkla ilk klinik görünümdür. VF riski repolarizasyonun artmış transmural dağılımından kaynaklanır.<sup>38</sup> Çarpıntı ve senkop, ventrikül ekstrasistollerini veya paroksizmal atriyal fibrilasyon nedeniyle

meydana gelebilir. Bu hastalara uygulanan elektrofizyolojik çalışmalarda atriyal ve ventriküler efektif refrakter periyodların oldukça kısaldığı saptanmış, bir kısmında atriyal ve ventriküler fibrilasyon oluşturulmuştur.<sup>39</sup>

Repolarizasyon dispersiyonu ile birlikte efektif refrakter periyodlardaki azalma, re-entry için uygun bir ortam sağlamaktadır. Bu durum, AF, VF ve AKÖ ile sonuçlanmaktadır.

Bu sendromda K kanallarını kodlayan genler ile Ca kanalını kodlayan genlerde 6 farklı mutasyon bildirilmiştir.<sup>17</sup> İyi bilinen ilk üç SQTS'den ilki, *KCNH2* genindeki mutasyonla ilişkili SQT1 Sendromudur.<sup>40</sup> Burada  $I_{Kr}$ 'de fonksiyon artışı söz konusudur.<sup>41</sup> SQT2'ye yol açan ise *KCNQ1* genindeki mutasyondur.<sup>42</sup> Burada ise  $I_{Ks}$ 'de fonksiyon artışı vardır (Şekil-2).



**Şekil-2.** LQTS ve SQTS'da gen mutasyonları ile K kanal fonksiyon değişimi ile AP süresi ve QT mesafesi değişimi (Arthur A. et al. Genetic of cardiac arrhythmias Heart 2005;91)

Dikkat çeken nokta şudur; SQT1’de HERG proteininin 588’inci aminoasit kalıntısında lizinin asparajin ile yer değiştirdiği saptanmıştır. Aynı konumda lizinin aspartik asitle yer değiştirmesi ise LQT2’yi meydana getirmektedir. Yine ilginçtir ki, SQT2’den sorumlu gendeki başka bir mutasyon da LQT1’i meydana getirmektedir.

SQT3’e neden olan mutasyon ise Kir2.1 ve IRK1 proteinlerini kodlayan *KCNJ2* geninde meydana gelmektedir.<sup>43</sup> Bu genlerde oluşan mutasyonlar sonucunda, kodlanan iyon kanallarında potasyum kanal blokerlerine karşı duyarsızlık da meydana gelmektedir.

*Sonuçta görülmektedir ki K kanallarında fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar SQTS’ye, fonksiyon azalmasına neden olan mutasyonlar ise LQTS’ye yol açmaktadır.*

LQTS’da taşikardi epizodlarının emosyonel veya fiziksel stresle veya dinlenme sırasında oluşabildiğinin bilinmesine karşın, SQTS’da bu epizodların ne zaman ve nasıl ortaya çıktığı konusunda kesin bir bilgi yoktur.

Tedavide flekainid, sotalol, ibutilid ve kinidin SQTS’de halen test edilmektedir.

Sotalol ve ibutilid adlı K kanal blokerleri ile QT intervalinde herhangi bir değişiklik saptanmaması, selektif  $I_{Kr}$  blokerleri olan bu ilaçlara karşı meydana gelen duyarsızlığın, mutasyonun fizyolojik düzenleyici mekanizmalarda da bozukluk oluşturduğunu düşündürmüştür.

Flekainid ise QT intervalinde hafif bir uzamaya yol açmıştır. Flekainid Na kanalları yanında  $I_{Kr}$  akımlarını,  $I_{K1}$  ve  $I_{to}$  akımlarını da bloke etmektedir. Aynı zamanda efektif refrakter periyodu da uzatmaktadır.

Kinidin içeri yönelimli Na akımlarını bloke etmekte ve aynı yönlü Ca akımlarını yavaşlatmaktadır. Aynı zamanda  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{to}$  ve ATP duyarlı potasyum akımlarını ( $I_{KATP}$ ) de bloke etmektedir.<sup>44,45</sup> K akımlarına olan bu etkileriyle aksiyon potansiyelini ve QT intervalini uzatmaktadır. EKG’de ST segmentinde belirginleşme, T dalga amplitüdlerinde azalma ve sürelerinde uzama meydana gelmektedir. T dalga morfolojisinde yaptığı bu değişiklikler ile yanlış algılamaya bağlı ICD’ de meydana gelen uygunsuz şokları da önlemektedir.<sup>46,47</sup> Sonuçta anlamlı bir şekilde ventriküler refrakter periyodunu uzatmış olup VF’nin gerçekleşmesini önlemektedir.<sup>35</sup> AKÖ sıklığının yüksek olmasından ve bilinen etkili bir farmakolojik tedavi olmamasından dolayı, SQTS’de ICD implantasyonu tek secenektir. Ancak, kinidin veya başka bir ilacın ICD’ye seçenek olabilmesi için, ICD’li hastalarda uzun izlem çalışmaları yapılması gerekmektedir.

### 3.4.c İlerleyici kardiyak ileti defekti

OD geçişlidir. Lenegre hastalığı olarak bilinir. Hastalığın birinde SCN5A geninde Brugada sendromuna benzer nitelikte bir mutasyon belirlenmiştir. Hücre içine olan sodyum akımlarındaki azalmanın kardiyak iletiyi yavaşlattığı düşünülmektedir.<sup>48,49</sup>

### 3.4.d İdiyopatik Hasta Sinüs Sendromu

Sinüzal bradikardi, sinüzal pause ve kronotropik yetersizlikle karakterize bu sendromda tanı KAH, KMP, KKY ve metabolik hastalıklar gibi sinüs nodu disfonksiyonuna yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur. Bu sendromla ilişkili iki tip mutasyon belirlenmiştir. İlki, uyarı çıkarma yeteneği olan hücrelerde, yavaş diyastolik depolarizasyonlara neden olan akımlardan sorumlu kanal ( $I_f$  kanalları) proteinini kodlayan *HCN4* adlı gende meydana gelen mutasyondur ve kalıtım şekli henüz bilinmemektedir. İkincisi ise *SCN5A* genindeki mutasyondur ve OR geçişlidir.<sup>18</sup>

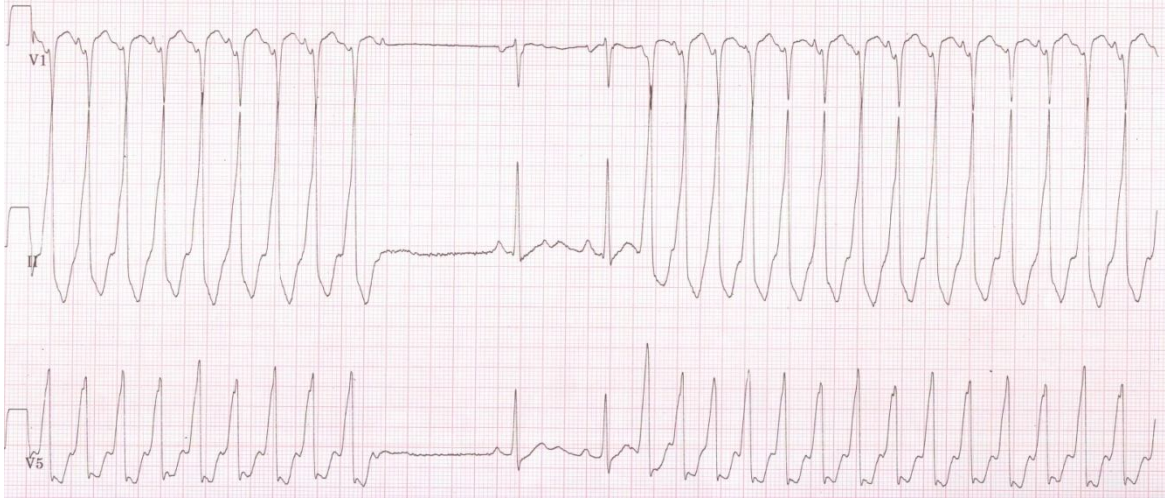
### 3.4.e Ailesel Atrial Fibrilasyon

Son zamanlarda yapılan Framingham veri incelemeleri atrial fibrilasyon (AF)'na genetik bir duyarlılığın olduğunu göstermiş, çocuklarda ebeveyn AF'sinin AF riskini kanıtladığını göstermiştir.<sup>50</sup> İlk kez 1997 yılında aynı ataları paylaştığı görülen üç aile üzerindeki genetik çalışma ile gösterilmiştir.<sup>51</sup> Günümüzde K kanal proteini ilgilendiren birçok gen mutasyonu bildirilmiştir (*KCNQ1*, *KCNE2*, *KCNE3*, *KCNA5*, *KCNJ2* ve *KCNH2*).<sup>52</sup> Aynı zamanda AF'nin, *SCN5A*<sup>53</sup> gen mutasyonu ve yine sodyum kanal  $\beta$ -subünitini kodlayan *SCN1B* ve *SCN2B*<sup>54</sup> gen mutasyonları ile de ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.

AF diğer monogenik hastalıklarla ilişkilidir. Diğer kardiyak monogenik bozuklukların araştırılması aynı zamanda AF'nin genetik esası için kanıt sağlar. Bunlar da HKMP, skelatal myopati, famiyal amiloidozis, atrial miyopatiler gibi hastalıkları kapsamaktadır. Bununla beraber bu vakalardaki AF'nin en azından kardiyak rahatsızlıkların altında yatan sebeplerden ortaya çıkan atriumdaki morfolojik değişikliklerin parçasıyla ilişkili olması muhtemeldir. AF aynı zamanda LQT4, Brugada sendromu, SQTS gibi iyon kanalı defektleri ile de birlikte bulunabilir.

### 3.4.f Katekolaminerjik Polimorfik Ventrikül Taşikardisi (CPVT)

İlk kez 1975 yılında bildirilen bu aritmi yapısal kalp hastalığı olmayan erken çocukluk çağında (otuzlu yaşlara da sarkabilir) senkop ve AKÖ ile ilişkilidir.<sup>55</sup> 1/10.000 oranında oldukça nadir olarak görülür.<sup>56</sup> Adrenerjik uyarılarla, iki yönlü (bidireksiyonel) veya polimorfik görümlü VT ortaya çıkmaktadır (**Şekil-3**).



**Şekil-3.** Egzersizle indüklenen polimorfik VT örneği

VT'lerin ortaya çıkışı genellikle kalp hızının 120-130/dk eşik değeri sonrasındadır. Vakaların %60'ı OD geçişli ryanodin reseptörünü kodlayan *RYR2* geninde mutasyonu olan hastalardır. Sarkoplazmik retikulumdan artmış kalsiyum salınımı söz konusudur.<sup>57</sup> OR geçişli türünde ise kalsekstrin adlı proteini kodlayan *CASQ2* adlı gende mutasyon saptanmıştır.<sup>58</sup> Böylece, yine diyastolde sarkoplazmik retikulumdan hücre içine artmış kalsiyum salınımı gerçekleşir. Kalsiyum yüklenmesi sonucu, diyastol süresince hücre içi pozitifliğin artışıyla oluşan gecikmiş ard depolarizasyonlar, tetiklenmiş etkinlik mekanizmasıyla VT'e neden olurlar.<sup>59</sup>

LQTS1'da da egzersiz ile semptomlar ortaya çıktığı için karışabilmektedir. Fakat en önemli ayırıcı tanısı bu hastaların QT mesafelerinin normal olmasıdır.

Epinefrin infüzyonu veya egzersiz gibi provakasyon testlerinin negatif olması (iki yönlü ya da polimorfik VT'nin ortaya çıkmaması) hastalığı dışlamaz.

Tedavisiz hastalarda 8 yıllık takipte aritmik olay oranı %58, ölümcül olay sıklığı %25 olarak izlenmektedir.<sup>56</sup> Öyküde AKÖ varsa ve OR geçişli CPVT ise prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir. Adrenerjik uyarılarla ataklar ortaya çıktığından, tedavide ilk seçenek  $\beta$ -blokerlerdir.<sup>60</sup> Fakat  $\beta$ -blokerlerin etkinliği ile ilgili yayımlanan 403 hastanın alındığı bir metanalizde 4 ve 8 yıllık takipte  $\beta$ -bloker tedaviye rağmen hastalarda ölüm sıklığı sırasıyla

%3 ve %6 olarak izlenmiştir.<sup>61</sup> Alternatif tedavi seçenekleri L-tipi kalsiyum kanal blokerleri (KKB), flekainid, sol kardiyak sempatik denervasyon ve ICD'den oluşmaktadır. Dantrolen ve paroksetinin etkinliği ile ilgili çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Programlı ventriküler stimülasyonlu elektrofizyolojik çalışma herhangi bir aritmiyi her zaman provoke etmez. Testin pozitif çıkması %30 oranındadır.

### 3.4.g Brugada Sendromu (BS)

#### Tanımlanma-epidemioloji:

İlk kez 1992 yılında tanımlanmıştır.<sup>62</sup> BS olarak değerlendirilen klinik vakalar artarak tanı almakta ve yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda AKÖ'lerin %20-50'sini oluşturmaktadır, tüm AKÖ olgularının ise %4-12'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>63,64</sup> 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.

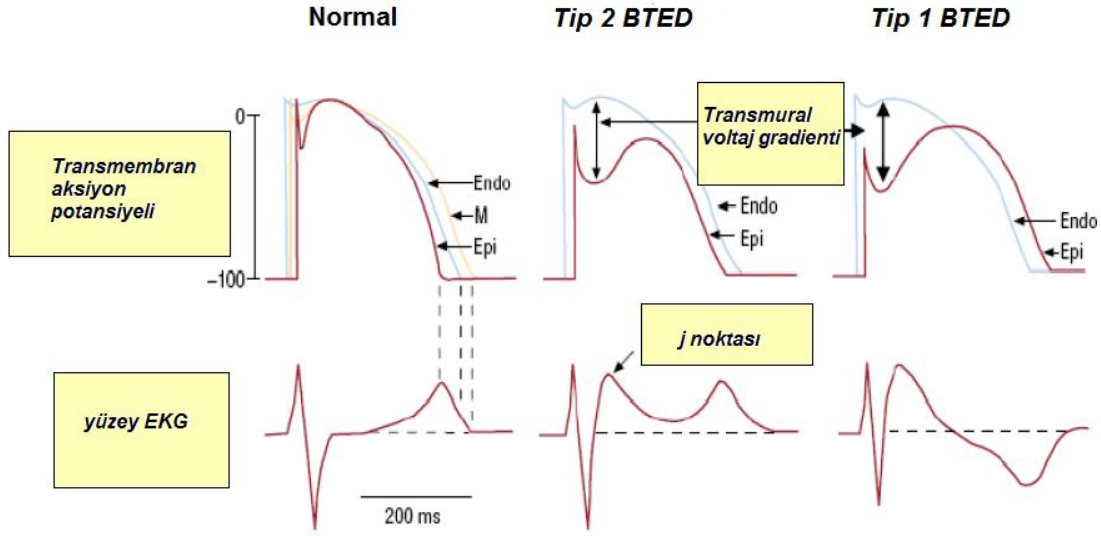
Semptomlar, aile hikâyesi veya AKÖ olayı olmaksızın EKG'de gözlenen özgül değişiklikler ise güncel literatürde "Brugada Tipi EKG Değişikliği" olarak adlandırılır.<sup>65</sup>

Güncel olarak halen uygulanmakta olan tanı ölçütleri 2005 Brugada Uzlaşısı Konferansı'nda kabul edilmiş olan ölçütlerdir. Bu ölçütlere göre, BS'de sağ göğüs derivasyonlarında (V1-V3) üç EKG repolarizasyon değişikliği tanımlanmıştır.<sup>63</sup> >1 adet sağ göğüs derivasyonunda (V1-V3)  $\geq 2$  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  $\geq 2$  mm ST-segment yükselmesi olan değişiklik (çukur bölümde  $\geq 1$  mm ST segment yükselmesi olacak şekilde) ve bunları izleyen pozitif veya bifazik bir T dalgası "Tip 2 ST segment yükselmesi" olarak adlandırılır (**Şekil-4**).

"Tip 3 ST segment yükselmesi" ise eyer (saddleback) veya kubbe (coved) tipi  $\leq 1$  mm ST segment yükselmesi şeklinde tanımlanır.

EKG anormallikleri vagal uyarı,  $\beta$ -blokağı ve güçlü Na kanal blokerleri ile (ajmalin, prokainamid, flekainid, pilsikainid) artırmakta ve B-adrenarjik uyarı ile en aza inmektedir.



**Şekil-4. BS’de ST segment yükselmesinin olası mekanizmaları.** Çentikli AP kubbesi epikarda 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 (Referans 64’den uyarlanmıştır.)

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.<sup>66</sup>



*BS genetiği ve fizyopatolojisi ise 'j dalga sendromları' başlığı altında incelenecektir.*

### **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 (EFÇ) daha fazla VF indüklendiği saptanmıştır.

BS fenotipinin neden erkeklerde daha sık ve yüksek riskli seyrettiğine dair güncel iki farklı hipotez mevcuttur. İlki, epikardiyal  $I_{to}$  kanallarının ve bu akımın erkek sağ ventrikül epikardında daha fazla bulunması ile AP faz 1'de iyonik dengesizliği ve ventriküler aritmi olasılığını artıran yapısal farklılıklardır.<sup>67</sup>

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.<sup>68,69</sup>

Özellikle asemptomatik ve EKG'de BTED gösteren toplumun risk sınıflaması netleştirilememiştir. Brugada ve ark.<sup>70</sup> 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.<sup>71</sup>

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 dinlenme veya uyku gibi dönemlerde saptanır ve yüksek mortalite ile seyreder.  $\beta$ -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.<sup>72</sup>

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.

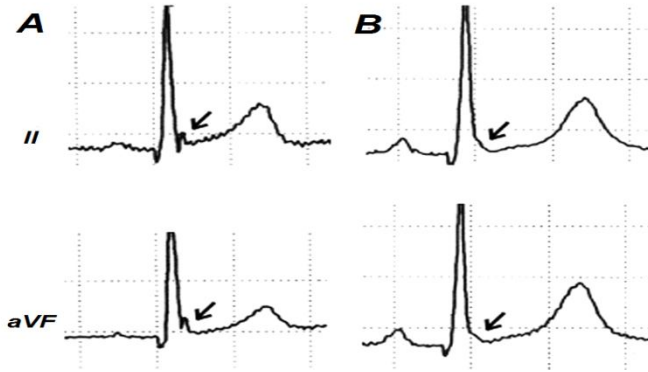
Tehlikeli ventrikül taşiaritmileri sonrasında hayatta kalan hastalar için ICD implantasyonu önerilmektedir. Bu hastalarda  $\beta$ -bloker ya da amiodaron etkili değildir. Yine asemptomatik hastalarda elektrofizyolojik çalışmada VT veya VF oluşmuşsa yine ICD implantasyonu gereklidir.

### 3.4.h ERKEN REPOLARİZASYON (ER)

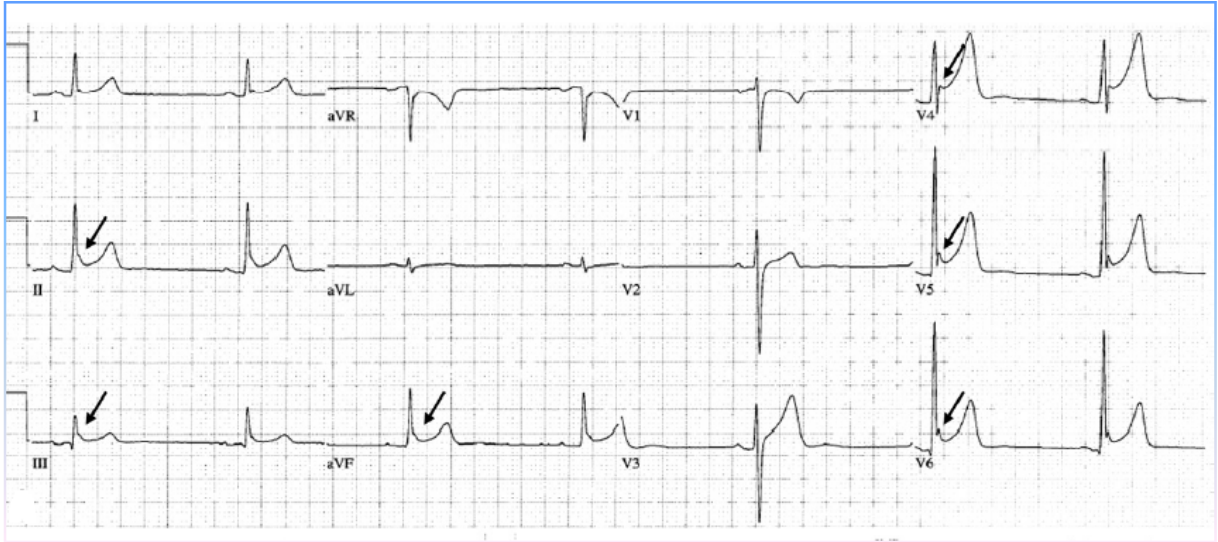
#### Tanım

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* (QRS dalgasından ST segmentine geçişin yavaş olması) veya *çentiklenme/notching* (diken dalga morfolojisinde, pozitif J dalgası) şeklinde olabilir (**Şekil-5**). Erken repolarizasyondaki EKG değişiklikleri inferior (II, III ve aVF) ve lateral derivasyonlarda (I, aVL, ve V4-V6 ) ön plandadır (**Şekil-6**). Grant ve ark.<sup>73</sup> bu elektrokardiyografik fenomeni erken repolarizasyon olarak tanımlayan ilk araştırmacılar. Ancak ilk kez Tomaszewski<sup>74</sup> tarafından 1938’de donmuş bir insanda gösterilmiş olup yine daha sonra hipotermi ile ilişkilendirilerek Osborn dalgası olarak da adlandırılmıştır.<sup>75</sup>

**Şekil-5.** *A.Çentikli (notching) ST segment elevasyonu görünümlü ER paterni B.Yayvan (slurring) ST segment elevasyonlu ER paterni.*  
(Referans 104’ten uyarlanmıştır.)



İnsanlarda belirgin ‘J dalgası’, hipotermide (hipotermik J dalgası, Osborn)<sup>76-78</sup> iskemi ve hiperkalsemi<sup>79</sup> gibi durumlarda (non-hipotermik J dalgası) ve en son olarak da idiyopatik olarak (BS ve ERS) ortaya çıkabilmekle birlikte<sup>80</sup> genellikle sağlıklı genç erkeklerde görülür ve iyi huylu kabul edilirdi.<sup>81</sup> Fakat 2000 yılındaki bir gözlem ile köpeklerde ER paterninin polimorfik VT ve VF’ye ilerleyebildiği gösterildi.



**Şekil-6.** *İnferiorolateral derivasyonlarda ön planda erken repolarizasyondaki EKG paterni örneği*

Böylece klinikte ER'nin bazı vakalarda kötü huylu aritmilere öncülük edebileceği iddiası gündeme geldi.<sup>82</sup> Dolayısıyla birçok araştırmacı J dalgasının benign bir EKG özelliği olmadığını bildirmişler ve son zamanlarda hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği için patognomik kabul etmişlerdir.<sup>83</sup> Daha sonra EKG'deki bu ER paterni, erken repolarizasyon sendromu (ERS) adını almıştır.

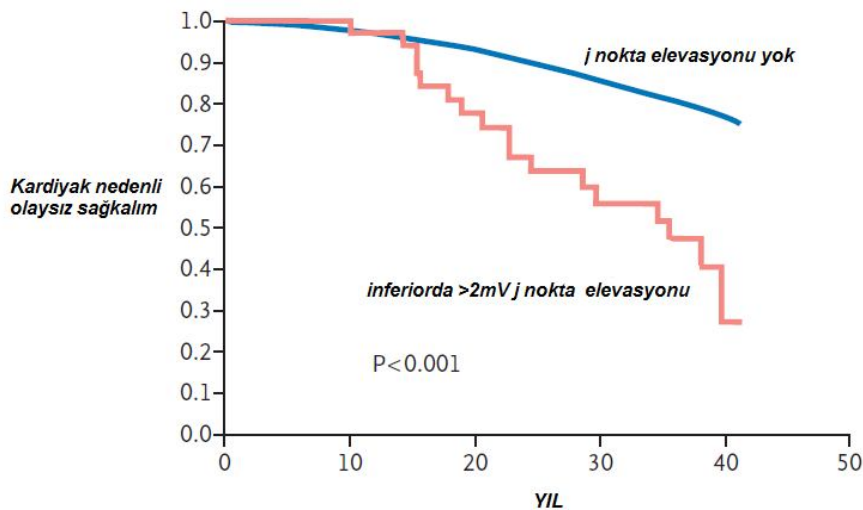
### **Erken repolarizasyon sendromu ve İdiyopatik Ventriküler Fibrilasyon ilişkisi**

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<sup>84</sup> bu hastalardaki ST elevasyonun kısıtlı olarak sadece sağ prekordiyal leadlerde 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 leadlerde' de gösterilmiştir.<sup>85</sup> Benzer bulgular ve sonuçlar bir başka çalışma tarafından da rapor edilmiştir.<sup>86</sup> BS ile ERS arasında belirgin örtüşmenin varlığı bugün bilinmektedir.<sup>87</sup> Sonuç olarak BS ve ERS benzerlikleri nedeniyle "J dalgası sendromları" denilen bir spektrumun içinde yer almaktadırlar.<sup>83</sup>

Birtakım vaka raporları ve deneysel çalışmalar IVF patogenezinde J dalgasının kritik bir rolü olduğunu belirtmiştir.<sup>88-97</sup> ER ve IVF arasındaki kesin ilişki ilk kez 2008'de iki çalışma

halinde sunulmuştur.<sup>98,99</sup> Aynı yıl başka bir çalışma ardından 2009,2010 ve 2011’de büyük popülasyonlu ilişkilendirme çalışmaları önceki çalışmaları takip etmiştir.<sup>100-105</sup>

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 inferior ve/veya lateral derivasyonlarda J noktası elevasyonu (>0,1 mV), QRS’in son kısmında kayma ve ST segment elevasyonu gösterilmiştir.<sup>98</sup> 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 inferior yerleşimli (>2mV j nokta elevasyonu) ER grubunda olaysız sağ kalım ER bulunmayanlara göre kötü izlenmiştir (**Şekil-7**). Yine Haissaguerre ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ani aritmik ölüm gözlenen 122 ER’li hasta arasından çok sayıda VF epizodu olan ( $\geq 3$  kez VF) 33 hastanın J-dalga amplitüdünün diğer gruba göre (89 hasta) daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>106</sup> 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  $\beta$ -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.



**Şekil-7.** ER- sağkalım ilişkisi (Haissaguerre M. et al. Sudden cardiac arrest associated with repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358)

Rosso ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise IVF gelişen 45 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından dengelenmiş kontrol grubu karşılaştırıldığında inferior leadlerde ve D1, aVL’de ki J

nokta elevasyonunun VF gelişen grupta daha sık olduğu gözlenmiştir.<sup>100</sup> 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.<sup>100,106-110</sup> 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.<sup>111</sup>

Sporcu gençlerde AKÖ ilişkisi itilafli 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 inferior ve lateral leadlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 'j noktası' ve yayvan QRS dalgası'nın daha sık olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>112</sup> 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.<sup>113</sup> 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.<sup>114</sup> EF'den bağımsız olarak ventriküler aritmi nedeniyle ICD tedavisi almış olan hastalarda aritmisi olmayanlara göre inferior ER prevalansının belirgin biçimde yüksek olduğu görülmüştür.

## Prevalans

ER prevalansı normal populasyonda çalışmalardaki kriterlerin farklılıklarına göre değişken olup %1-13 aralığındadır.<sup>102</sup> Ortalama %5 gibi bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda 0.5-1 mm arası değerler de ER kabul edilmiştir. KAH ile ilgili toplum tabanlı bir çalışmada<sup>101</sup> ER prevalansı yaklaşık %6 bulunmuştur. 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.<sup>115</sup> Hem klinik hem de deneysel çalışmalar testosteronun ventriküler repolarizasyon patogenezinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemişlerdir. 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.<sup>116</sup> Yine androjen baskılayıcı tedavi ST segment elevasyonunu anlamlı bir biçimde baskılamaktadır.

## Erken Repolarizasyon Tipleri

*4 farklı alt tip ER paterni mevcuttur.*

**Tip 1:** lateral prekordiyal derivasyonlarda sınırlı genellikle sağlıklı sportif erkekler arasında görülen ve düşük dereceli aritmik olay riski bulunan tip, **Tip 2:** inferior yada inferolateral derivasyonlarda görülen ve aritmik olay riski orta derecede olan tip, **Tip 3:** ER paterni tüm derivasyonlarda (lateral, inferior 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.<sup>83</sup>

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 tip 2'ye çok benzer.<sup>87</sup>

Tikkanen ve ark. Finlandiya popülasyonunda inferior ER paternini, çentikli veya yayvan J dalgası ile çıkan ya da yatay/inen tarzda ST segmentleri olarak alt gruplara ayırdıkları daha ileri bir analiz yayınlamışlardır.<sup>117</sup> ER paterninde J dalgasının çentikli veya yayvan tarzda olmasının aritmik ölüm riskinde bir farklılık oluşturmadığı, ancak inferior 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/çıkan ST segmenti yine de yüksek bir aritmik ölüm riskiyle ilişkili bulunmuştur.

### **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 ( $I_{to}$ ) 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. Epikardiyal AP çentiği büyüklüğündeki değişimler J dalgasında olan değişimlere paraleldir. Dolayısıyla Ito kinetiği veya ventriküler aksiyon sekansını etkileyen faktörler J dalgasının EKG’deki görüntüsünü de etkileyebilirler. 4-aminopiridin veya kinidin gibi  $I_{to}$  blokerleri, epikardiyal AP çentiğinin azalmasına neden olurken hipotermi maruziyeti,  $I_{Ca}$  ve  $I_{Na}$  blokerleri ya da NS5806 gibi  $I_{to}$  agonistleri ise çentiğin artmasıyla birlikte j dalgasında değişimlerine neden olurlar.<sup>118,119</sup> BS ile ilişkili *SCN5A* mutasyonlarında daha da sık saptanan  $I_{Na}$  akımında azalma nedeniyle hücre içine doğru olan pozitif akımlar ile hücre dışına doğru olan pozitif iyonik akımlar arasında aksiyon potansiyelinin faz 1 evresi sonuna doğru, dışarı doğru olan pozitif akımlar lehine bir dengesizlik oluşmaktadır. Aynı şekilde L tipi Ca kanallarının fonksiyon bozukluğunun ve bu akımların azalmasının (*CACNA1c* veya *CACNB2b* mutasyonları gibi) ya da Ito akımlarının artışının da aynı sonuca yol açacağı anlaşılabilir. Hangi mekanizma ile oluşursa oluşsun, içeri ve dışarı akımlar arasındaki dengesizlik BS’deki karakteristik çentiğe ve dışarı doğru olan Ito akımlarında göreceli veya mutlak artışa yol açarak AP kubbesinin kaybolmasına yol açar. Net repolarizasyon akımının şiddetlenmesi, transmural bir voltaj gradientiyle beraber J dalgasının belirginleşmesi veya ST segment elevasyonuna neden olur. Özellikle de sağ ventriküler epikardiyum gibi belirgin Ito gösteren miyokardiyal bölgelerde belirginleşen AP çentiği ve çukurlaşmış ST segment elevasyonu BS için diagnostiktir.

Yalnız çoğu çalışma; BS patofizyolojisinin erken AP’deki çentik şiddetlenmesine sekonder repolarizasyon anormallikleri olduğunu belirtmesine rağmen yeni verilere göre sağ ventriküler çıkış yolundaki gecikmiş depolarizasyonun da BS’deki ST segment elevasyonu veya J dalgası için temel substratı oluşturduğunu göstermiştir.<sup>120,121</sup> BS için repolarizasyon-depolarizasyon hipotez çelişkisi halen bir tartışma olarak devam etmektedir.<sup>122</sup>

Prokainamid, pilsikainid, propafenon, flekainid, disopiramid gibi Na kanal blokerleri erken AP'de akımın dışarı kaymasına neden olarak gizli J dalgası gösteren hastalarda ST segment elevasyonunun indüklenmesine neden olmaktadır. Fakat kinidin gibi aynı zamanda  $I_{to}$  akımını da inhibe eden Na kanal blokerleri ise J dalgasının büyüklüğünü azaltmakta ve ST segment elevasyonunu normalize etmektedir.

AP kubbesinin kaybı genellikle heterojendir, aksiyon potansiyelinin bazı yerlerde belirgin kısalmasına neden olurken geri kalan yerlerde kısalma olmaz. Bu da faz 2 reentry yoluyla birbirine çok yakın couplet tarzı ekstrasistollere neden olur ve polimorfik VT ya da VF gelişebilir.

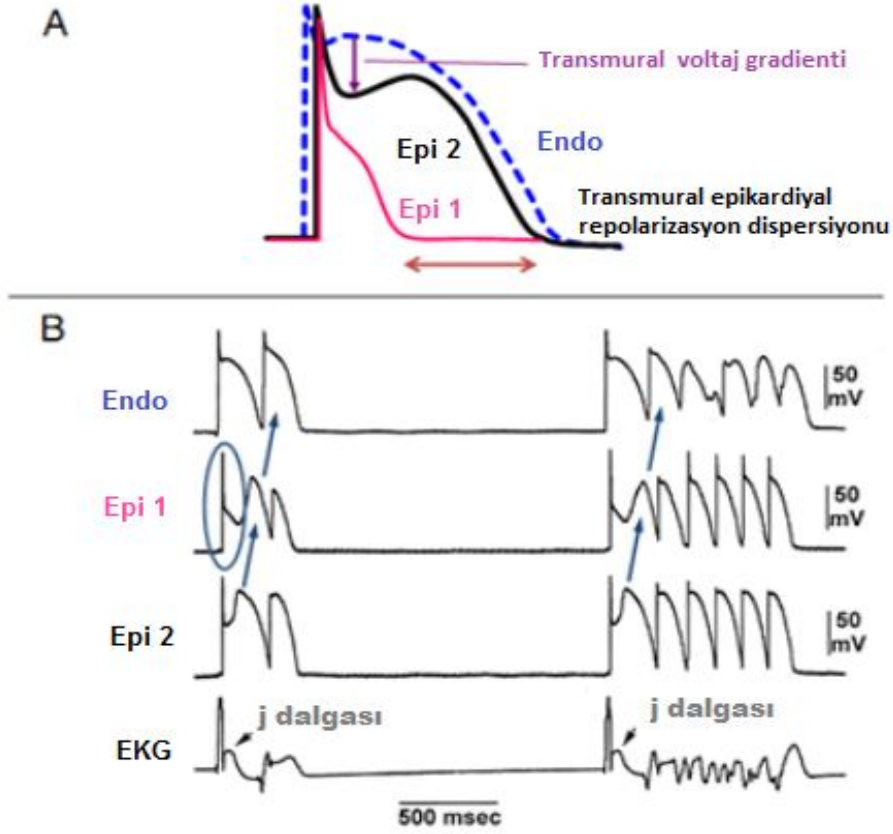
$I_{K-ATP}$  normalde yüksek hücre içi ATP konsantrasyonu nedeniyle kapalıdır, iskemi gibi hücre içi ATP konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda açılırlar. İskemi sırasında bu cevap epikard kısmında endokarda göre daha belirgin gerçekleşir ve miyokard içerisinde belirgin bir repolarizasyon dispersiyonuna yol açar.  $I_{K-ATP}$  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  $I_{K-ATP}$  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 ( $I_{K-ACh}$  aktivasyonu) ile mevcut  $I_{K-ATP}$  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. (Şekil-7,8)

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 invajinasyonu olabileceği ve böylece transmural aktivasyonun hızlanabileceğini ve refrakter periyotta olabilecek böyle bir düzensizliğin ise reentran aritmileri artırabileceği de açıklanmıştır.<sup>123</sup>





**Şekil-7.** A. Epikardiyum ve endokardiyum arasındaki transmural voltaj gradientinin repolarizasyon dispersiyonu B. VF gelişimi



**Şekil-8.** ER zemininde VT gelişimi (Haissaguerre M. et al. Sudden cardiac arrest associated with repolarization. N Engl J Med 2008; 358)

ER olan bireylerde sinüzal bradikardi ve sinüzal aritmi sıklığı artmıştır. Bradikardi ile ilişkili intraventriküler bloğun ise aritmiyi tetikleyebileceği bilinir.<sup>124</sup> 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.<sup>125</sup> ER'de eşlik eden R dalgası sağlıklı bireylere göre daha yüksektir, QRS süresi ve QT aralığı daha uzundur ayrıca U dalgasının görülme sıklığı artmıştır.<sup>126</sup>

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.<sup>87</sup> Bu kurala bir istisna *SCN5A* mutasyonu ile ilişkili ERS'dir.<sup>127</sup> Yakın zamanda 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.<sup>128</sup>

### **J Dalgası Sendromlarının Genetiği**

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

BS; şimdiye kadar 12 farklı gendeki mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>17, 129</sup>(**Tablo-1**). Gün geçtikçe genetik çalışmalar ışığında yeni mutasyonlar ile farklı BS paternleri eklenmektedir.

Hastaların %20-40'ında Na kanalı  $\alpha$ -subnitini kodlayan *SCN5A* geninde fonksiyonun kaybına yol açan mutasyonlar tanımlanmıştır.<sup>130</sup> *SCN5A* dışında ilk tanımlanan farklı mutasyon bir BS ailesinde saptanmıştır.<sup>131</sup> 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.<sup>132</sup> 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  $\alpha$ -alt ünitesini kodlayarak depolarizasyonda görev alan L tipi Ca kanallarını aktive eder) ve *CACNB2b* (L tipi Ca kanallarının  $\beta$ 2-alt ünitesini kodlar) mutasyonları da kısa QT ve Brugada EKG değişikliklerinin bir arada saptandığı bir hastada tespit edilmişlerdir.<sup>133,134</sup>

Ayrıca *KCNE3* (repolarizasyonda görevli hücre dışına doğru olan Ito akımlarından sorumlu kanalın beta alt ünitesini kodlar), *SCN1B* ve *SCN3B* (I<sub>Na</sub> akımlarında görevli Nav1.5 sodyum iyon kanalının  $\beta$ -alt ünitesini kodlarlar) genlerinde de fonksiyon kaybı mutasyonları bildirilmiştir.<sup>135</sup> Bu bulgular da BS'nin saf bir sodyum kanalı hastalığı olmayıp aksiyon potansiyelinin faz 1 bölümünde içeri ve dışarı yönelimli akımlardaki iyonik dengesizlik olduğu fikrinin gelişmesine yol açmıştır.

Sonuçta bu genlerdeki mutasyonlar I<sub>Na</sub> ve I<sub>Ca</sub> fonksiyonlarında kayba ve I<sub>to</sub> ve I<sub>K-ATP</sub> fonksiyonlarında ise artışa neden olmaktadır. MOG1 yakın zamanda, kontrolü, ekspresyonu ve taşınması üzerindeki etkileriyle Nav1.5'in yakın bir partneri olarak tanımlanmıştır. MOG1'de bir missense mutasyonu yeni bir BS paterni ile ilişkilidir (BS11). Son olarak da *ABCC9* genindeki mutasyonu gösterilmiştir (BS12).

**Tablo-1.** BS tipleri ve sorumlu genler (Referans 17 'den uyarlanmıştır.)

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

ERS'nin genetik temeli üzerindeki çalışmalar da halen devam etmektedir. Bir takım çalışmalarla ERS'nin ailesel özelliği gösterilmiştir.<sup>135-137</sup> 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.<sup>138</sup>

ERS; günümüzde 6 gendeki mutasyonla ilişkili bulunmuştur (**Tablo-2**). Köpek ventriküler kama preparatlarında  $I_{K-ATP}$  aktivasyonunun ER paterni oluşturabileceği bulgusuyla örtüşen bir biçimde,  $I_{K-ATP}$  kanalının por oluşturucu alt ünitesinin yapımından sorumlu *KCNJ8*’in nadir bir varyantı BS (BS8) hastalarında olduğu kadar ERS hastalarında da tanımlanmıştır.<sup>139-141</sup>

Haissaguerre ve arkadaşları ilk kez IVF ile ilişkili AKÖ gerçekleşen ve nedeninin ERS saptandığı ve takipte beta-blokerlere, lidokain/meksiletin, verapamil ve amiodarona cevapsız (>100) VF nüksetme sıklığı olan bir hastada ERS ile *KCNJ8* arasındaki bağlantıyı tanımlamışlardır.<sup>140</sup> Daha sonra Medeiros-Domingo ve arkadaşları tarafından ilk kez mutasyon sonucu ATP-duyarlı potasyum (KATP) kanal akımındaki ( $I_{K-ATP}$ ) yapı kazanımını gösteren yapısal ekspresyon çalışmaları rapor edilmiş olup 87 BS’li, 14 ERS’li hastada yapılan genetik analiz sonucunda 1 BS, 1 de ERS vakasında *S422L-KCNJ8* (Kir6.1 proteini) mutasyonu izlenmiştir. (600 kontrolde ise bu varyasyon izlenmemiştir.)<sup>139</sup> Aynı zamanda araştırmacılar COS-1 hücrelerinde ATP-düzenleyici altbirim *SUR2A* ile *KCNJ8* mutasyonunun beraber eksprese olduğunu göstermişlerdir.

Barajas-Martinez ve ark. *KCNJ8*’de mutasyonlar ile BS ve ERS arasındaki ilişkiyi incelemek ve *S422L* mutasyonu nedeniyle  $I_{K-ATP}$  yapı kazanımının altındaki mekanizmayı açıklamak amacıyla yaptıkları genetik çalışmada incelenen 204 J-dalga sendromlu vakalarının arasından 3 BS ve 1 ERS hastasında *S422L-KCNJ8* mutasyonunu tanımlamışlardır. Sonuçlar, *KCNJ8*’in hem BS hem de ERS için uygun gen olabileceği hipotezini desteklemiştir.<sup>141</sup>

Yine 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.<sup>142</sup> ERS ile ilişkili genlere en son katılan ise kardiyak Na kanalı  $\alpha$  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 inferior ve lateral derivasyonlarla birlikte sağ prekordiyal derivasyonlarda J noktası elevasyonu veya ST segment yükselmesi gösteren tip 3 ERS ile ilişkili bulunmuştur.<sup>127</sup>

**Tablo-2.** ERS genetiği (Referans 17 'den uyarlanmıştır.)

ERS genetiği	Gen lokusu	İyon kanalı	gen/protein	proband %
ERS1	12p11.23	I <sub>K</sub> -ATP	KCNJ8, Kir6.1	
ERS2	12p13.3	I <sub>Ca</sub>	CACNA1C, Cav1.2	4.1%
ERS3	10p12.33	I <sub>Ca</sub>	CACNB2b, Cavβ2b	8.3%
ERS4	7q21.11	I <sub>Ca</sub>	CACNA2D1, Cavα2d	4.1%
ERS5	12p12.1	I <sub>K</sub> -ATP	ABCC9, SUR2A	
ERS6	3p21	I <sub>Na</sub>	SCN5A, Nav1.5	

### ERS'de Risk Sınıflaması

ERS durumunda şu açıktır ki, ER'li bireylerin çok büyük çoğunluğunda aritmik olay veya ani kardiyak arrest için risk yoktur veya minimaldir. Gelecek için büyük zorluk J dalgası sendromları için etkili risk sınıflamaları ve tedaviler geliştirebilmektir. Rutin taramada tesadüfi bir J dalgasının keşfedilmesi AKÖ için yüksek risk işareti olarak değerlendirilememelidir.<sup>109</sup> Elimizdeki veriler risk sınıflaması için bir takım kılavuzları önermektedir. Diğer kalıtsal kardiyak aritmi sendromlarında olduğu gibi, ER bulunan kişilerde açıklanamayan senkobun varlığı veya ailede açıklanamayan AKÖ öyküsü varlığı yüksek risk işaretidir. Belirgin veya ayrılmış J dalgalarının varlığı<sup>143</sup> ya da inferior veya inferolateral EKG derivasyonlarında >0,2 mv J noktası elevasyonu bulunması kırmızı alarm olarak değerlendirilmelidir.<sup>97,101,103</sup> EKG'de yatay/inen ST segmenti elevasyonu paterni ile kısa QT'nin varlığı<sup>104,137</sup> 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.<sup>83</sup>

### 3.5 ANİ KARDİYAK ÖLÜM VE ARİTMİ BELİRTECİ TESTLER

AKÖ için risk altında bulunan hastaları önceden belirlemek amacıyla farklı girişimsel olmayan testler kullanılmaktadır. Bunlar arasında azalmış LVEF ve miyokard skarı tayini gibi yapısal parametreler dışında kalp hızı değişkenliği, kalp hızı baroreseptör refleksi duyarlılığı gibi otonomik tonus ölçümleri, SOEKG (geç potansiyeller) gibi depolarizasyon, T-dalga alternansı ve QT dispersiyonu gibi elektriksel repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi ya da ambulator (holter) elektrokardiyografi (EKG) testi ile sık ventrikül ektopisi veya süresiz VT'nin gösterilmesi sayılabilir.

*Biz çalışmamız gereği holter elektrokardiyografi, kalp hızı değişkenliği ve SOEKG ile geç potansiyellerin varlığı ile ilgili testlerden bahsedeceğiz.*

#### **Holter elektrokardiyografi (EKG):**

Klinik yararı uzun süreli kayıt yapılabilmesidir. Aritmi tanısı koymak, semptom ile aritmi ilişkisini belirlemek, aritmi tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, sessiz iskemi tanısı koymak en sık kullanım endikasyonlarını oluşturur. Son yirmi yıl içinde bu endikasyonlar arasında sempatik ve parasempatik uyarı yükünün dengesini inceleme olanağı sağlayan kalp hızı değişkenliği (KHD) ve QT dinamisitesi de eklenmiştir. Holter EKG ile 24-72 saatlik kayıtlar alınabilir.

Senkop hastalarının değerlendirilmesinde Holter çok sık kullanılan bir tetkiktir. Buna karşın ancak hastaların %4'ünde klinik korelasyon gösteren aritmiye rastlanmaktadır. Tamamen normal ya da negatif Holter sonucu ise aritminin yakalanması kadar faydalıdır. Anormal sonuç için gerekli kriterlerin yokluğu veya monitörizasyon sonucu izlenen aritmiler için bilinen altın standartların olmaması nedeniyle Holterin aritmik senkopu saptamada spesifitesi ve sensitivitesi bilinmemektedir. Zorluk senkop ve aritmi ilişkisinin ortaya konabilmesindedir. Ancak >2 sn sinüzal duraksama, ileri derecede AV blok, süreksiz VT atakları ciddiye alınmalıdır.

### ***Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)***

Kalp ritminin başlaması ve düzenlenmesi kalbin pacemaker bölgesi olan sinoatriyal düğüm (SAN) tarafından yürütülür. "Funny" If kardiyak pacemaker hücrelerinin diyastol esnasındaki depolarizasyonu spontan aktivasyondan sorumlu ana mekanizmadır. If'nin otonomik transmitterler tarafından etkilenimi ise kalp hızının krotonotropik düzenlenmesini sağlar.<sup>144</sup> SAN dual innervasyona sahiptir. Bunlar spontan uyarılma hızına etkin sempatik sistem ve spontan uyarılmayı baskılayan parasempatik sistemdir. Bu uyum, santral olarak vazomotor ve respiratuvar merkezler ile periferik olarak arteriyel basınç ve solunum hareketlerindeki periyodik değişikliklerle sağlanır.

Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan KHD, kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmakta, sempatik parasempatik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi kabul edilmektedir. KHD'nin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadiyen ritmi olmasıdır.

Kalp hızı değişkenliği ön planda kardiyak incelemeler olmakla beraber strok, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, neonatal yaş, kanser gibi hastalıkları da içeren çeşitli koşullarda otonom işlev değerlendirmesi için kullanılmıştır. Her geçen gün farklı alanlarda kullanımı araştırılmaktadır. KHD, kardiyovasküler olay ya da ani ölüm için risk artışı göstermekte

kullanılmaktadır. KHD'deki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir.<sup>145,146</sup>

### **Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü**

Kalp hızındaki değişiklikler çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Bunları sınıflandırmak gerekirse öncelikle zaman bazlı ve frekans bazlı olmak üzere iki ana başlık altında toplayabiliriz.

#### **Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Yöntemleri:**

I. Zaman tabanlı (Time domain) ölçümü

II. Frekans tabanlı (Frekans domain) ölçümü

##### ***I. Zaman tabanlı ölçümler:***

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür. Zamana bağlı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir. Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsalva manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir.

Kompleks istatistiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması iki grupta incelenir:

1. NN intervalleri veya anlık kalp hızının direk ölçülmesi

2. NN intervalleri arasındaki farklılıkların ölçülmesi ki bu metod istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar. En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. SDNN, kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir. SDANN, ortalama kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) NN intervallerinin standart deviasyonudur. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder. RMSSD, ardışık NN intervalleri arasındaki farkın kareköküdür. NN50, 50 ms'den uzun süreli ardışık NN intervalleri arasındaki fark, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısına bölünmesidir.<sup>147</sup>

*Kullanılmasının en en çok faydalı olduğu saptanmış olan zamanlı tabanlı ölçümler SDNN, KHD trianjüler indeks, SDANN ve RMSSD'dir. RMSSD metodu daha iyi istatistiksel özelliklerinin olması nedeniyle pNN 50'ye göre daha çok tercih edilir.*

**Tablo-3.** KHD'nin zaman ve frekans alanlı yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Tanım	Normal değerler
SDNN (msn)	Tüm NN intervallerinin standart sapması	141±39
SDANN (msn)	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması	127±35
RMSSD (msn)	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü	27±12
SDSD (msn)	Komşu NN farklarının standart sapması	141±39
NN50	24 saatlik kayıta arasında 50 msn'den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı	
pNN50 (%)	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı	20±16
TP (toplam güç, ≤0,4 Hz)	Tüm NN intervallerinin varyansı	3466±1018
VLF (çok düşük frekans, 0,03-0,4 Hz)	VLF aralığındaki band	627±215
LF (düşük frekans, 0,04-0,15 Hz)	LF aralığındaki band	1170±416
HF (yüksek frekans, 0,15 Hz-0,4 Hz)	HF aralığındaki band	975±203
LF/HF	LF(msn <sup>2</sup> )/HF(msn <sup>2</sup> )	1,5-2

### **II.Frekans tabanlı ölçümler:**

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edilir. Güç spektral yoğunluk (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur.<sup>148,149</sup> Bu frekans bantlarından en sık düşük frekans (LH), yüksek frekans (HF) ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. Zaman ve frekans tabanlı ölçümlerin normal değerleri **tablo 3'**de gösterilmiştir.

HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir.

Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Düşük vagal aktivite



varlığında KHD ve HF düşüktür ve buda çeşitli klinik tablolarda görülebilir olup artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte düşük KHD ve düşük HF nadirinde olsa sağlıklı kişilerde görülebilmektedir. Çünkü 24 saatlik KHD değeri kalbin ortalama otonomik inputunu yansıtmaktadır.

### ***Sinyal Ortalamalı EKG (SOEKG) ve Ventriküler Geç Potansiyeller***

“Sinyal ortalamalı elektrokardiyogram” (SOEKG) terimi sinyal-gürültü oranını arttırıp rutin tetkiklerde tespit edilemeyecek kadar küçük olan sinyallerin analizine izin veren tüm teknikleri kapsar. Deneysel çalışmalarda MI sonrası ilk saatlerinde nekroz ile sağlam doku arasında kalan iskemik alana konulan elektrodların asenkron, parçalanmış aktivasyonu yansıtan elektrogramlar çizdiği, sağlam doku üzerine yerleştirilmiş elektrodlarda ise bu değişikliklerin kaydedilmediği ilk kez 1973 yılında saptanmıştır. Daha sonra kaydedilen sinyalleri güçlendirip digital filtreden geçiren ve QRS komplekslerinin ortalamasını alan bir metod kullanarak daha önce direkt olarak myokard dokusundan kaydedilen geç potansiyellerin vücut yüzeyinden de kaydedilebileceğini gözlenmiştir. İşte bu anormal sinyalleri kaydetmek için geliştirilen tekniğe yüksek çözümlü (high resolution) sinyal ortalamalı (signal-averaged) SOEKG adı verilmiştir.

QSR kompleksinin son bölümünde gözlenen ve ST segmentine de uzanabilen, düşük amplitüdü yüksek frekanslı bu elektriksel aktivitelere ‘geç potansiyeller’ (late potentials, LP) adı verilmiştir. Yüzey EKG de fark edilememesinin nedeni etkinleşme yüzeyinin küçük ve parçalı olması ya da depolarizasyona giren doku kütesinin küçük olmasındandır. Bu tarz sinyaller ventrikül aktivasyonu gecikmiş, asenkron çalışan hasarlı myokarddaki yavaş ve homojen olmayan ileti alanlarından kaynaklanırlar.

Geç potansiyel varlığına genç ve sağlıklı bireylerde çok nadir olarak rastlanır. Sağlıklı kişilerde %0-7 oranında görüldüğü bilinmektedir ve daha çok teknik hatalara bağlıdır.

Geç potansiyeller özellikle bazı hasta gruplarında kötü huylu ventriküler aritmilerin öngörülmesinde kullanılan parametrelerdir. Klinikte önerilen MI geçirmiş hastaların gelecekteki aritmik olaylar ile AKÖ için risk sınıflandırmasında (özellikle de EF<%40 ise) ve bilinen KAH tanılı senkop geçiren hastalarda malign ventriküler taşiaritmilerin veya asemptomatik süresiz VT tahmininden oluşmaktadır. Yine AKÖ nedenlerinin başında bulunan KMP’ler için de risk sınıflandırmasında da kullanılmaktadır.<sup>150</sup> Cihaza göre tanı

kriterleri değişmekle birlikte genel kabul edilen geç potansiyellerin kriterleri için kullanılan parametreler **tablo 4**'de belirtilmiştir. Belirtilen **3 kriterden ikisinin varlığında** geç potansiyellerin varlığından bahsedilir.<sup>151</sup> RMS40 u değişken içinde en sensitif ve spesifik olanıdır.

**Tablo-4.** *Geç potansiyellerin varlığı için kullanılan parametreler*

Parametre	Tanım	LP varlığı kriteri
HFQRS (msn)	Filtrelenmis vektör büyüklük sinyali süresi	>114-120 msn
RMS40 ( $\mu$ V)	Yüksek frekans vektör büyüklüğün son 40 msn'sinin RMS değeri	<20 $\mu$ V
HFLA40 (msn)	Yüksek frekans vektör büyüklük aktivitesinin bitiminden sola doğru 40 $\mu$ V' tan düşük bölgenin süresi.	$\geq$ 39 msn

İleri yaş, geçirilmiş MI, VT, VF yks, sol ventrikül duvar hareket bozukluğu ve düşük EF varlığı LP varlığının en önemli belirleyicileridir. Geç potansiyellerin izlenmemesi yüksek negatif prediktif değer taşır (%94). Normal SOEKG varlığında ise elektrofizyolojik testler ile VT indklenebilme riski %5'den azdır.

Sonuç olarak geç potansiyeller re-entran taşikardiler için yatkınlık oluşumunun bir göstergesi olarak kabul edilirler ve miyokardiyal iskemi, ventriküler ekstrasistol, elektrolit bozukluğu ve otonomik sinir sistemi dengesizliği gibi tetikleyici durumlarda VT'nin uyarılabileceğini göstermesi bakımından klinikte halen önemini korumaktadır.

#### 4. AMAÇ

Erken repolarizasyon tanısı alan kişilerde aritmi belirteçleri olan testler ile birlikte riskli hasta grubunu belirleyebilmek ve son yıllarda literatürde AKÖ gerçekleşmiş ve ERS tanısı alan bireylerde bildirilen KCNJ8 geni S422L mutasyonunun varlığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

#### 5. GEREÇ VE YÖNTEMLER :

##### 5.1 Hasta Seçimi :

Çalışmamıza 01/12/2011 ile 01/06/2012 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran kardiyak açıdan semptomatik ya da asemptomatik 50 erken repolarizasyon tanısı almış hasta ile 50 normal EKG özelliğine sahip kontrol grubu hasta alındı. Çalışmamız İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve yapılmasında bir sakınca görülmedi. Çalışmaya alınması için uygun bulunan tüm hastalardan detaylı anamnez alınarak, fizik muayenelerini takiben çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

##### *Dahil edilme kriterleri:*

Koroner arter hastalığı bulunmayan (koroner anjiyografisi yapılmış ve normal koroner arterler izlenmiş ya da kardiyovasküler stres test (treadmil veya miyokard perfüzyon sintigrafisi) sonucu normal bulunan) ve ekokardiyografi sonucu normal olan (yapısal kalp hastalığı bulunmayan) hastalar çalışmaya dahil edildi.

##### *Dışlanma Kriterleri :*

1. Koroner arter hastalığı
2. Yapısal kalp hastalığı bulunan hastalar
3. Kardiyovasküler stres testlerinin kesin ve görece kontrendike olduğu hastalar
4. İzole sağ prekordiyal derivasyonlarda erken repolarizasyon ile uyumlu (tip 4 ER paterni) EKG'ye sahip hastalar
5. Antiaritmik ilaç kullanımı bulunan hastalar
6. Otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanan hastalar
7. Diyabet mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi bilinen otonomik disfonksiyona neden olabilecek sistemik hastalığı bulunan hastalar

8. Kalıcı pacemaker olanlar
9. Baseline EKG’de ritim, iletim bozukluğu olanlar
10. 5 dakikalık frekans bağımlı ölçümlerde alet artefaktı ve ses artefaktı olması

## **5.2 Çalışma Protokolü**

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ayrıntılı özgeçmişleri, kardiyak öyküleri (göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, senkop, AKÖ) ve ailede varsa AKÖ hikayesi kaydedildi. Fizik muayeneleri yapıldı, kardiyak risk profilleri belirlendi.

### ***Ekokardiyografik inceleme:***

Tüm hastalara ekokardiyografik inceleme (GE Vivid 3 cihazı (Tirat camel,Israel) ile) yapılarak yapısal kalp hastalığının varlığı dışlandı.

### ***İskemi testi:***

Koroner anjiyografi yapıp normal koroner izlenen hastaların dışında anjiyografisi bulunmayan hastalara iskemi testi olarak ‘Bruce protokolü ile egzersiz testi’, koşu bandı (Kardiyosis Treadmill egzersiz testi sistemi, Türkiye) ile ya da ‘miyokard perfüzyon sintigrafisi’ yapılarak koroner arter hastalığının varlığı dışlandı.

### ***Genetik çalışma:***

#### ***Genomik DNA İzolasyonu***

50 hasta ile 50 kontrol bireyden DNA izolasyon kiti (HibriGen Quick Blood DNA isolation kit) kullanarak genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Santrifüj tüpüne geçen ve genomik DNA içeren sıvı (2cc periferik kan örneği EDTA’lı tüplerde) analiz zamanına kadar +4 °C’de saklandı.

#### ***Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)***

Mutasyon analizi için, S422L mutasyon bölgesini kapsayan allel spesifik tasarlanan primer çiftleri kullanılarak PZR ile çoğaltıldı (**Tablo-5**).

#### ***Agaroz Jel Elektroforezi***

Elektroforez yürütme tamponu olarak hazırlanan 5X TBE stok, dH<sub>2</sub>O ile 1/10 oranında sulandırıldı. Hazırlanan %2.5 (w/v)’luk agaroz jele, 5-6 µl PZR ürünü, 2-3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yüklendi ve 120V’da 20 dakika yürütüldükten sonra jel, UV ışık altında incelenerek KCNJ8 geninin S422L mutasyonu için mutant ve wild type tüplerde DNA birimlerinin çoğaltılıp çoğalmadığı incelendi. Her iki tüpte de ürün oluşumu var ise heterozigot mutant olarak genotiplendirildi.

**Tablo-5. Mutasyon analizinde kullanılan PZR karışımı**

PZR Bileşenleri	µl/TÜP	Son
Steril ultra saf su	16.7	-
10X PZR tamponu	2.0	1X
MgCl <sub>2</sub> (25mM)	1.0	0.25 mM
dNTP karışımı (25mM)	1.5	1.5 mM
Primer 1 (10 pmol/µl)	0.8	0.8 pmol
Primer 2 (10 pmol/µl)	0.8	0.8pmol
Taq DNA polimeraz (5U/ µl)	0.2	1U
DNA	2	-
<b>Toplam hacim</b>	<b>25</b>	

***Holter monitörizasyonu, kalp hızı değişkenliği ve geç potansiyellerin varlığı:***

Erken repolarizasyon bulunan grupta ER EKG paterni tiplendirilmesi yapıldı. Her iki grupta da (Bazett formülü ile) QTc hesaplandı. Holter monitörizasyonu, kalp hızı değişkenliği ve geç potansiyellerin varlığına erken repolarizasyonu bulunan grupta bakıldı.

24 saat EKG monitörizasyonu (Biyomedikal sistem versiyon (V:2.0) ,(cihaz model: Biyomedikal DL-700,sistem VX3) ile 24 saatlik ritm holter kaydı alındı. Kayıtlar bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi, görsel olarak incelendi ve parazitli bölgeler analiz dışı bırakıldı. Ritm, iletim kusuru, minumum, maksimum ve ortalama kalp hızları ile varsa atrial erken atım, atrial taşikardi, ventriküler erken atım (tek, couplet, bigemine, trigemine) ile ventriküler taşikardi atağı kaydedildi. Kalp hızı değişkenliği; zaman bağımlı parametreleri (*SDNN, SDANN, PNN50, RMSSD, Triangular indeks*); Holter programı aracılığıyla 24 saatlik EKG kayıtları üzerinden, otomatik olarak hesaplanarak bakıldı.

Klemp uçlu bipolar XYZ hasta kablosu, EKG Master USB cihazı (tepa® Ltd, Türkiye) kullanılarak elde edilen veriler, HiRes ve WinEKG Pro XYZ yazılımları (tepa® Ltd, Türkiye,2005) kullanılarak hesaplandı. Amerikan kalp birliği tarafından 1996' da yayınlanan kılavuza uygun olarak sessiz, dış uyarılara kapalı bir odada, sabah saat 09 - 11 arasında yüksek çözünürlüklü EKG analiz sistemiile 5 dk'lık SOEKG kayıtları alındı. Geç potansiyeller için ise: 40- 250 default filtre kullanıldı.

### 5.3 İstatiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 for Windows,USA" programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında 'independent samples t testi' kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı ki-kare testi ve Fisher Exact ki-kare testi ile karşılaştırıldı. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### 6.1 Demografik Veriler

Çalışmaya 50 erken repolarizasyon tanılı hasta ile 50 normal elektrokardiografik özelliğe sahip hasta dahil edildi. Bu hastaların erken repolarizasyon grubunda 39'u (%78) erkek, 11'i (%22) kadındı. Kontrol grubunda ise 20'si (%40) erkek, 30'u (%60) kadındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması hasta grubunda 33.1±9.7, kontrol grubunda 45.8±9.9 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri **Tablo-6**'da gösterilmiştir.

**Tablo-6.** Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri

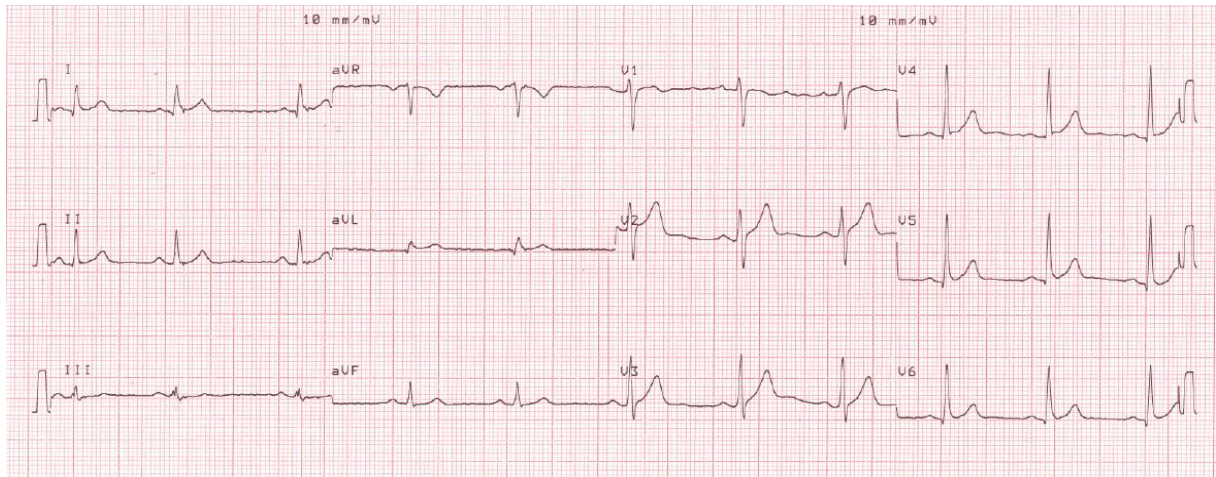
	Hasta grubu	Kontrol grubu
Yaş (yıl)	33.1±9.7	45.8±9.9
Erkek (%)	%78	%40
Kadın (%)	%22	%60
Senkop öyküsü	2 (%4)	0
LVEF %	63.9±1,8	62.0±7.7
LVDSÇ (CM)	4.5±0.35	4.6±0.50
LVSSÇ (CM)	3.0±0.28	3.0±0.62
IVS (CM)	0.96±0.08	0.99±0.09
PD (CM)	0.92±0.73	0.94±0.19
LASÇ (CM)	3.5±0.16	3.7±0.34
RASÇ(CM)	2.3±0.12	2.3±0.17
SPAB	21.5±3.2	24.3 ± 3.5
MET SKORU	12.7 ± 2	10.4 ± 2

*EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, IVS: interventriküler septum kalınlığı, PD: arka duvar kalınlığı, LASÇ: sol atriyum sistolik çapı, RASÇ: sağ atriyum sistolik çapı, SPAB: sistolik pulmoner arter basıncı.*

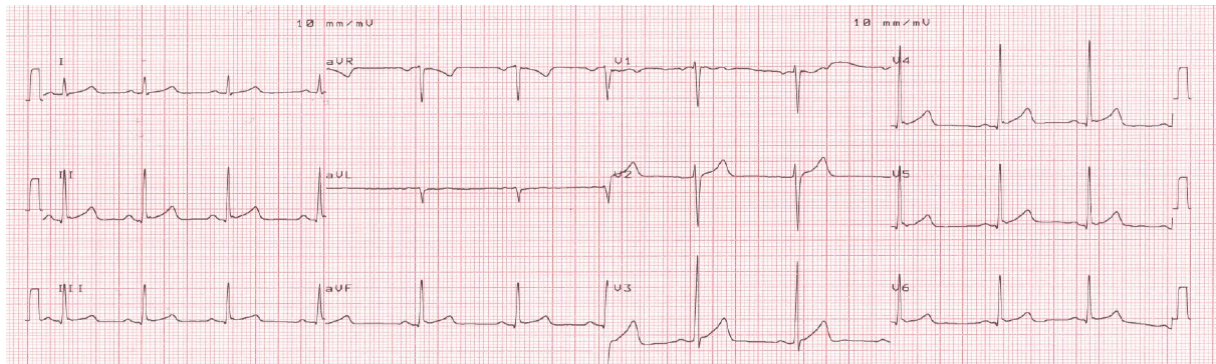
Çalışmamızda hastaların %54'ünde tip 1 ER paterni (lateral prekordiyal derivasyonlar ile sınırlı), %42'sinde tip 2 ER paterni (inferior yada inferolateral derivasyonlarda) bulundu. Ancak 2 hastada yaygın tip olan tip 3 ER paterni izlendi (**Tablo-7**).

**Tablo-7.ER EKG tip paterni**

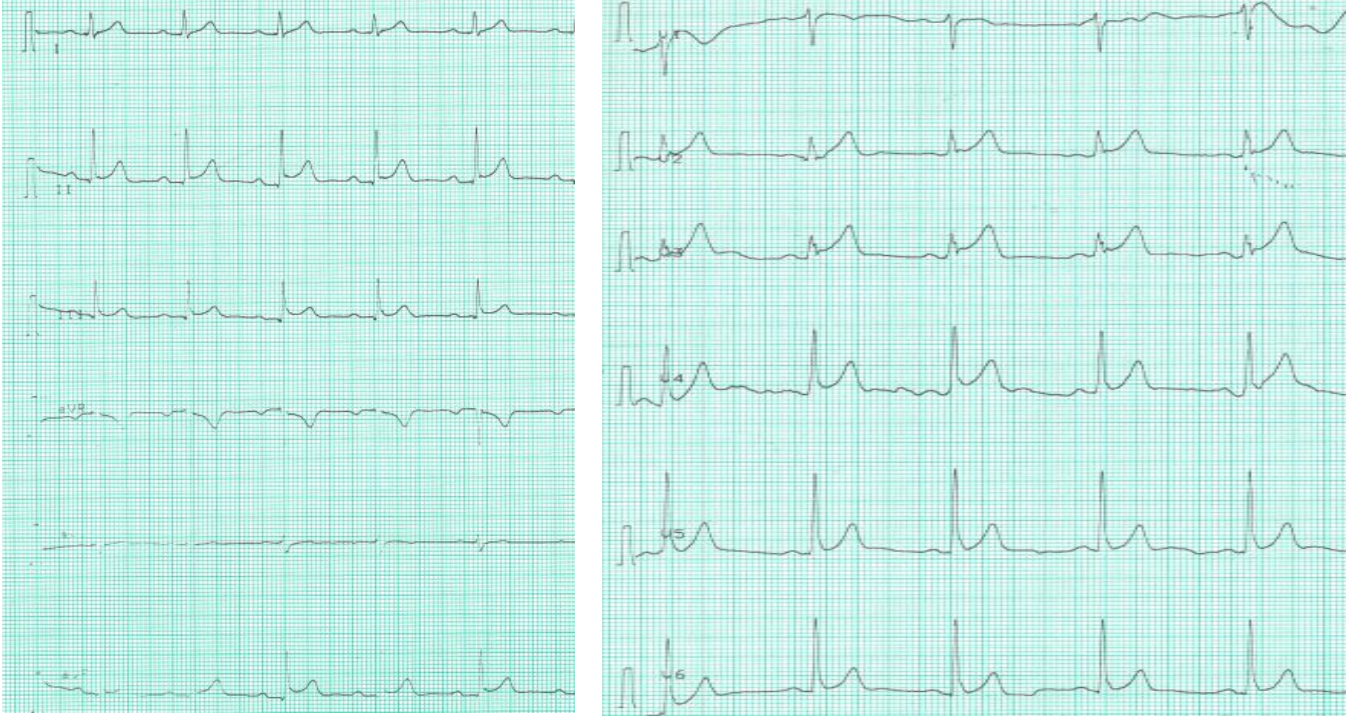
	<b>Tip 1</b>	<b>Tip 2</b>	<b>Tip 3</b>
<b>ER TİPİ</b>	27 (%54)	21 (%42)	2 (%4)



**Tip 1; lateral prekordiyal derivasyonlarla sınırlı ER EKG paterni**



**Tip 2; inferolateral derivasyonlarla sınırlı ER EKG paterni**



**Tip 3;** yaygın ST elevasyonun izlendiği ER EKG paterni

QT intervali QRS kompleksinin ilk kısmından (defleksiyonundan) T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak alındı. Elde edilen değerden ‘Bazzet formülü’ kullanılarak düzeltilmiş QT intervali hesaplandı (**QTc**). ER ile kontrol grubunda minimum QTc değerlerinin aynı (QTc min; 320 msn), maksimum QTc ile ortalama QTc değerlerinin ise ER grubunda daha kısa olduğu izlendi (QTc maks; hasta grubunda 422 msn, kontrol grubunda 479 msn, QTc ort; hasta grubunda  $371 \pm 28.7$  msn, kontrol grubunda  $381 \pm 31.4$  msn). Sonuç olarak QTc ortalama değerinin ER bulunan grupta kısalmış olduğu izlenmekle beraber istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ( $p = 0.08$ ).

ER paterni bulunan hastaların nörolojik muayaneleri doğal olup yalnızca 2’sinde açıklanamayan senkop öyküsü mevcut olup ER ile senkop ilişkisi yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (**Tablo-8**).

**Tablo-8.** ER paterni bulunan hastalar ile kontrol grubunda QTc değerleri-ER senkop ilişkisi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
QTc (ortalama)	$371 \pm 28.7$ msn	$381 \pm 31.4$ msn	0.09
QTc (max)	422 msn	479 msn	
QTc (min)	320 msn	320 msn	
Senkop öyküsü	2 (%4)	0	0.15



## 6.2 Aritmi Belirteci Testleri Verileri

ER bulunan grupta 24 saatlik *ritm holter kayıtlarında* ortalama kalp hızı  $74\pm 8$ , maksimum ortalama kalp hızı  $145/\text{dk}$ , minimum ortalama kalp hızı ise  $46/\text{dk}$  izlendi. Hastaların hiçbirisinde couplet, triplet PVC ya da süreksiz VT atağı izlenmedi (**Tablo-9**). Ayrıca 9 hastada 1.dereceden AV blok izlendi. Yine hiçbir hastada senkop ile ilişkilendirilebilecek 2 saniyeden uzun sinüzal duraksama, 2.derece (Mobits II) AV blok veya tam AV blok izlenmedi.

**Tablo-9.** Ritm holter kaydında ortalama KH değerleri

Hastalar (n=50)	
Ortalama KH	$74\pm 8$
Minimum ortalama KH	$46\pm 7$
Maksimum ortalama KH	$145\pm 16$

### *Kalp hızı değişkenliği;*

Zaman alanlı metodlar ile değerlendirildiğinde %26'sında kalp hızı değişkenliğinin azalmış olduğu izlendi (**Tablo-10**).

**Tablo-10.** Kalp Hızı değişkenliğinin zaman alanlı metodlar ile değerleri

	Hastalar (n=50)	Normal değerleri
<b>SDNN</b>	$164\pm 50$	$141\pm 39$
<b>SDANN</b>	$146\pm 56$	$127\pm 35$
<b>Triangular indeks</b>	$617\pm 167$	$37\pm 15$
<b>RMSSD</b>	$52\pm 33$	$27\pm 12$
<b>PNN50</b>	$15\pm 12$	$20\pm 16$

*SDNN: tüm NN intervallerinin standart sapması, SDANN: 5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması, Triangular indeks: NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integrali, RMSSD: komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü, PNN50: NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı.*

**SOEKG ile LP varlığı;** 3 LP kriterinden en az ikisinin varlığı LP pozitif olarak kabul edilmiş olup hastaların %14'ünde LP izlendi (**Tablo-11**).

**Tablo-11.** LP kriterleri için bakılan parametreler

	Hastalar (n=50)	LP varlığı kriteri
HFQRS (msn)	98±8	>114-120 msn
HFLA<40	31±8	<20 µV
RMS40 (µV)	44±4	≥ 39 msn

*HFQRS: filtrelenmiş vektör büyüklük sinyali süresi, HFLA<40: yüksek frekans vektör büyüklük aktivitesinin bitiminden sola doğru 40 µV' tan düşük bölgenin süresi, RMS40: yüksek frekans vektör büyüklüğün son 40 msn'sinin RMS değeri.*

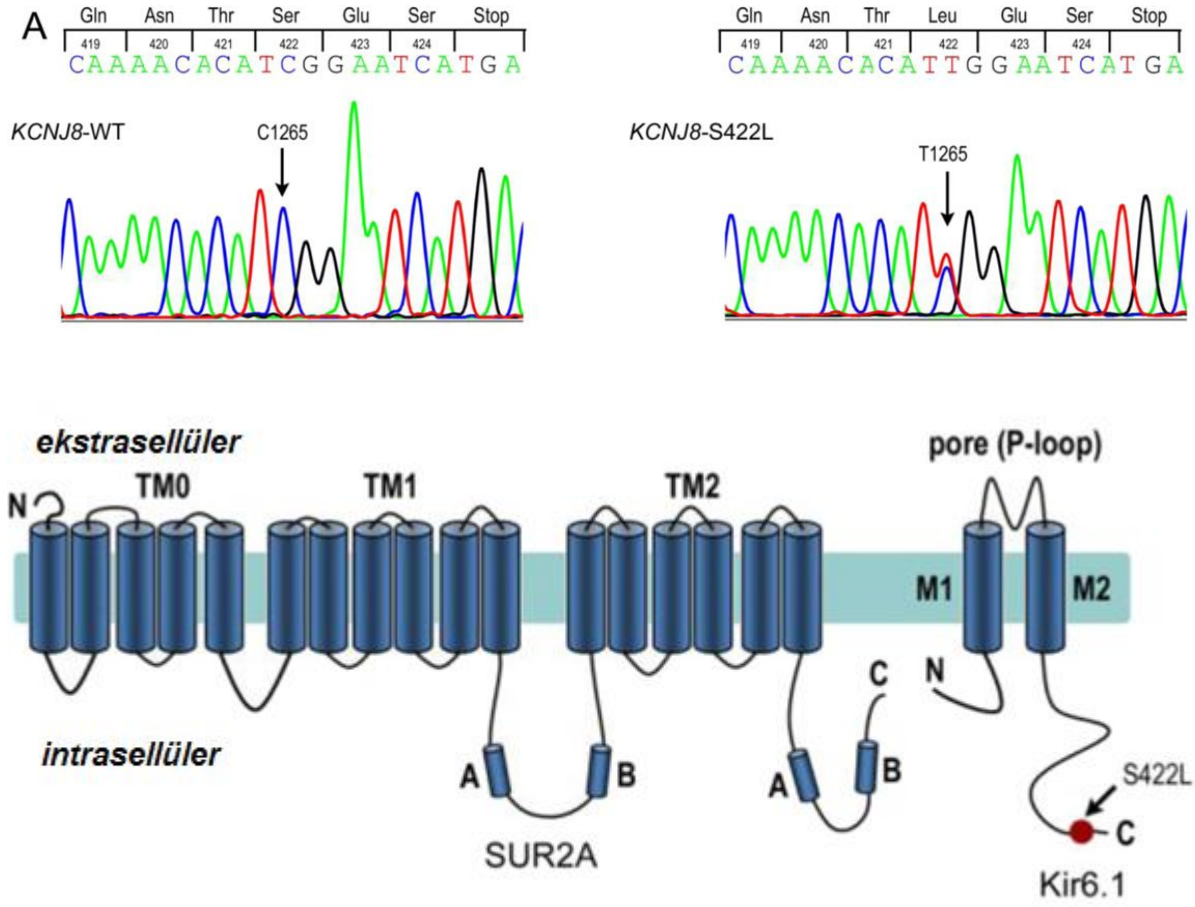
### 6.3 Genetik Test Verileri

50 hasta ile 50 kontrol bireyde KCNJ8 geninde S422L mutasyonu araştırıldı. Genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

CACATC(t)G\_GAATC.... buradaki TCG kodonu serin (Ser) aminoasitini kodlamakta olup C,T'ye dönüştüğünde ise TTG lösün (Leu) aminoasitini kodlamaktadır (Bu mutasyonun gen bankasındaki numarası; rs72554071). Hastalardan 1 kişi hariç kalanı normal allel olan Serin aminoasitinin kodlanmasını sağlayan C (sitozin) taşıyordu (CC homozigot normal). Yalnızca kontrol grubundan 1 kişide CT heterozigot mutant genotip izlendi (**Şekil-9**).

Sonuç olarak KCNJ8 S422L gen mutasyonunun izlendiği hasta koroner anjiyografisi yapılmış ve normal koroner arterler izlenmiş yalnızca atipik göğüs ağrısı şikayeti bulunan genç bir bayan hastaydı ve EKG'si normal izlenmişti. Böylece ER ile gen defekti arasında ilişki gözlenmedi (**Tablo-12**).

Şekil-9.KCNJ8-S422L genetik mutasyonu



Tablo-12. ER KCNJ8-S422L mutasyonu ilişkisi

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
KCNJ8-S422L mutasyonu	0	1	>0.05 (0.3)

## 7.TARTIŞMA

Erken repolarizasyon, J noktasının izoelektrik hatta göre ardışık 2 derivasyonda en az 1 mm (0.1mV) yükselmesi olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı bulunmayan kişilerde görülen ERS günümüzde BS'na benzerlikleri nedeniyle 'J dalga sendromları' başlığı altında incelenmeye başlanmıştır. Yayımlanan çok merkezli çalışmalar sonucunda AKÖ ile olan ilişkisinin ortaya konmasıyla beraber son zamanlarda hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabileceği bilinmektedir.

Koroner arter hastalığı ile ilgili Tikkanen ve ark. toplum tabanlı genel popülasyonda yaptıkları çalışmada orta yaşlı (44±8) ve 30±11 yıl takip edilen 10864 kişide inferolateral ER prevalansı %5,8 bulunmuştur ( %3.5'i inferior, %2.4'ü lateral derivasyonlarda ). Inferior ER artmış kardiyak ölümle ilişkili (RR:1,28, p=0,03) bulunmuş olup 0,2 mV'tan daha fazla J noktası elevasyonu ile birlikte inferior ER paterni ise yine artmış kardiyak ölüm ile beraber artmış ani aritmik ölüm (RR:2,92, p=0,01) ile ilişkilendirilmiştir.<sup>101</sup>

Haruta D ve ark. yaptıkları çalışmada Nagazaki atom bombasından etkilenen ve 1958-2004 yılları arasında takip edilen 5976 kişilik popülasyonda ER sıklığını %23.9 gibi oldukça yüksek oranda saptamışlardır. ER bulunanlarda ani ölüm riski 1.83 kat yüksek iken, kardiyak (0.75) ve tüm nedenli ölümler (0.85) daha düşük bulunmuştur.<sup>110</sup>

Sinner ve ark. 1945 kişilik Alman popülasyonunda ER prevalansı ve prognozunu inceleyen bir popülasyon tabanlı bir çalışma yayımlamışlar ve inferolateral ER %13,1, inferior ER prevalansı %7,6 olarak belirlemişlerdir. Inferior ER bulunan genç erkeklerde kardiyak nedenli ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. 35-54 yaş arası bireylerde kardiyak ölüm riski ER paterni ile 2-4 kat artış gösterdiği izlenmiştir.<sup>102</sup>

Sonuçta ER prevelansı ile ilgili rakamlar hastaların alım kriterlerine göre çelişkili gözükmektedir. Bazı çalışmalarda 0.05 mV ST segment yüksekliği de ER paterni olarak kabul edilmiştir.

Türk toplumu için ise ER prevalansı ile ilgili henüz çok merkezli bir çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca Hünük ve ark. yapmış olduğu tek merkezli yeni bir çalışma sadece sağlıklı erkekler arasında yapılmış olup ER prevalansı %6.7 (% 3.8'i lateral, %1.4'ü inferior derivasyonlarda) olduğu izlenmiştir. Çalışmaya 504 hasta alınmış olup ortalama yaş

37.3±10.7 olarak bildirilmiştir.<sup>152</sup> Sonuç olarak Türk erkeklerindeki ER prevalansı diğer beyaz toplumlarda yapılmış çalışmalardaki rakamlarla benzer bulunmuştur.

*Bizim çalışmamızda genç ve erkek baskınlığının olması ER paterninin bu hastalarda daha çok gözüktüğü gerçeği ile örtüşmekteydi (yaş 33.1±9.7, %78'i erkek).*

İlk ER ile AKÖ ilişkili çalışma Haissaguerre ve ark. tarafından yapılmıştır.<sup>98</sup> Bu çok merkezli çalışmada; IVF sonrası hayatta kalan 206 kişi ve 412 eşleştirilmiş kontrol arasında IVF grubunda %31, kontrol grubunda ise ancak %5 oranında olmak üzere inferior ve/veya lateral derivasyonlarda ER paterni gösterilmiştir. Ayrıca AKÖ ilişkili ER grubunda daha fazla rekürren VF gözleendiği bildirilmiştir. Yine Haissaguerre ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada AKÖ gözlenen ER'li hasta arasından çok sayıda VF epizodu bulunanların J-dalga amplitüdünün diğer gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Rosso ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise IVF gelişen 45 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından dengelenmiş kontrol grubu karşılaştırıldığında inferior leadlerde ve D1, aVL'de ki J nokta elevasyonunun VF gelişen grupta daha sık olduğu gözlenmiştir. Ancak V4-6'da gözlenen J nokta elevasyonu insidansının her iki grupta da benzer olması ilgi çekmektedir.<sup>100</sup> 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.<sup>111</sup>

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 inferior ve lateral leadlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 'j noktası' ve 'yayvan QRS dalgası'nın daha sık olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>112</sup>

Yine yakın zamandaki bir vaka kontrol çalışması ICD'li koroner arter hastalarında, EF'den bağımsız olarak ventriküler aritmi nedeniyle ICD tedavisi uygulananlarda aritmisi olmayanlara göre inferior ER prevalansı belirgin biçimde yüksek bulunmuştur.<sup>114</sup>

Türkiye'den tek yayın olan Okutucu ve ark. yaptıkları 5 vakalık olgu serisinde; 4'ünde AKÖ gerçekleşikten sonra IVF kabul edilen, birinde ise poliklinik başvurusu sonrası tespit edilen hastalarda ER paterni izlenmiş olup 3'üne ICD implantasyonu uygulanmıştır.<sup>153</sup>

*Diğer kalıtsal kardiyak aritmi sendromlarında olduğu gibi, ER ile ilişkili senkopun varlığı veya ailede AKÖ öyküsü varlığı yüksek risk işaretidir. Bizim çalışmamızda kardiyak açıdan*

*semptomatik ya da asemptomatik olan hastaların kendilerinde ve ailelerinde AKÖ öyküsü mevcut değildi. Nörolojik değerlendirmeleri normal bulunan sadece 2 hastada açıklanamayan senkop öyküsü bulunmaktaydı. Senkop ER ilişkisi ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. (p>0.05)*

Literatürde bilinen verilere dayalı bir ER sınıflama şeması 2010'da önerilmiş olup tip 1'in düşük dereceli aritmik olay riski olduğu, Tip 2'nin orta derecede, Tip 3'ün ise aritmi riskinin en yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışmalar ışığında önerilen inferior veya inferolateral EKG derivasyonlarında >0,2 mv J noktası elevasyonu bulunması 'kırmızı alarm' olarak değerlendirilmesi gerektiğidir. ER paterni; yatay/inen ST segment elevasyon paterni ise risk daha yüksektir.

*Çalışmamızda hastaların %54'ünde tip ER 1 paterni (lateral prekordiyal derivasyonlar ile sınırlı), %42'sinde tip 2 ER paterni (inferior yada inferolateral derivasyonlarda) bulundu. Ancak 2 hastada yaygın tip olan tip 3 EKG paterni izlendi. ST segmentleri ise yatay/inen ya da çıkan ST segmentleri diye ayrılmamıştı.*

Kalp hızının, beta adrenerjik ve parasempatik tonusun ER patofizyolojisinde rol oynadığı bilinir. Riera ve ark. yaptıkları çalışmada erken repolarizasyonu olan bireylerde parasempatik baskınlığın önplanda olduğu ve sinüs bradikardisi sıklığının artmış olduğunu belirtmişlerdir.<sup>125</sup> Hastaların %1-5'inde 1. derece atriyoventriküler blok gözlemlemişler, QT aralığını daha uzun, QTc değerini ise kontrol grubuna göre daha kısa bulmuşlardır. Kısa QT'nin varlığı ise ER için risk belirteci olarak bilinir.<sup>129</sup>

*Bizim çalışmamızda ise 24 saatlik ritm holter kayıtlarında ER bulunan bireylerde ortalama kalp hızının 74±8 (ortalama min KH;46/dk, maks. KH;145/dk) olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise ER bulunanlarda ortalama QTc; 371±28.7 msn, kontrol grubunda ise 381±31.4 msn (p =0.08) olarak bulundu. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da QTc, ER grubunda daha kısa izlendi.*

ER bulunan grupta AKÖ ve aritmi belirteci testler olarak 24 saatlik ritm holter kaydı ile aritmi varlığı incelendi. Ayrıca SOEKG ile geç potansiyellerin varlığı incelendi. Zaman alanlı metodlar kullanılarak da KHD' e bakıldı.

Soliman ve ark. yaptıkları çalışmada 88 ER bulunan grupla 599 bulunmayan grup arasında ritm holter kaydı ile ventriküler ektopi, kalp hızı değişkenliği ve SOEKG ile geç potansiyellerin varlığını karşılaştırmışlardır. ER grubunda bakılan parametrelerden sadece

ortalama kalp hızının düşük olduğunu izlemişlerdir. Bunun dışında ventriküler ektopi ve zaman alanlı metod kullanılarak bakılan kalp hızı değişkenliğinde anlamlı fark görmemişler. Geç potansiyeller açısından ise yine istatistiksel farklılık saptamamışlardır. Her iki grup için oran %11 izlenmiştir.<sup>154</sup>

*Bizim çalışmamızda ritm holter kaydında hiçbir hastada couplet, triplet PVC yada süreksiz VT atağı ile senkop ile ilişkilendirilebileceğimiz sinüzal duraksama, 2.derece (Mobits II) AV blok veya tam AV blok gibi ciddi ileti kusurları izlenmedi. Kayıtlarda sadece 1. der. AV blok %18 hastada görüldü.*

*KHD'deki azalmış cevabın bu genç hasta grubunda parasempatik yanıtın baskılanması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.*

Haïssaguerre ve ark. tarafından yapılan çalışmada SOEKG çekilen 44 hastanın sadece 5'inde geç potansiyeller saptanmıştır.<sup>98</sup> *Bizim çalışmamızda ise ER bulunan hastaların %16'sında geç potansiyeller izlenmiştir.*

*Şunu belirtmek gerekir ki bu AKÖ ve aritmi belirteci testlerin öngördürücü güçleri ve duyarlılıkları yeterince güçlü değildir. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çoğunun asemptomatik olması, hiçbirisinde AKÖ ya da aile öyküsünün olmaması gibi faktörler sonuçları etkilemiş olabilir.*

ERS hastalarında ilk saptanan iyon kanalı defekti  $I_{K-ATP}$  kanalı defekti olmuştur. Ardından kardiyak L tipi Ca kanalı (*CACNA1C*, *CACNB2B* ve *CACNA2D1*)  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$  ve  $\alpha 2\delta$  alt ünitelerinde mutasyonlar olduğunu gösterilmiştir.<sup>142</sup> ERS ile ilişkili genlere en son katılan ise kardiyak Na kanalı  $\alpha$  alt ünitesini kodlayan *SCN5A* genidir.<sup>127</sup> İyon kanalı mutasyonlarının daha önce Brugada Sendromu'nda da gösterilmiş mutasyonlar olması bu iki hastalığın yine fizyolojik benzerliğini ortaya koymaktadır.

$K_{ATP}$  kanalları iki tip alt üniteden oluşmaktadır. Kir6 olarak adlandırılan  $K_{IR}$  kanal altünitesi ile SUR olarak adlandırılan sülfonilüre reseptör altünitesi. Kir6.1 ve Kir6.2 olmak üzere iki farklı Kir6 alt ünitesi tanımlanmıştır. SUR1 ve SUR2 ise iki farklı sülfonilüre reseptör alt ünitesi olup SUR2; A,B,C alttiplere ayrılmıştır. *KCNJ8* geni Kir6.1, *KCNJ11* geni ise Kir6.2 proteinlerini kodlamaktadır.

Farklı Kir ve SUR alt ünitelerinin birleşmesiyle farklı farmakolojik ve nükleotid duyarlılığına sahip olan  $K_{ATP}$  kanalları oluşur. Dolayısıyla dokulara göre  $K_{ATP}$  kanallarını oluşturan alt

üniteler de farklılık göstermektedir. Kardiyomiyositte özellikle de epikardiyumda Kir6.1'in nispeten yüksek ekspresyonunun olduğu bilinmektedir.<sup>155</sup>

$K_{ATP}$  kanalları ATP tarafından inhibe edilen kanallardır.  $K_{ATP}$  kanalları anjina HT DM de içinde bulunduğu birçok hastalık için terapötik hedeflerdir. Kanalların uyarılması vazodilatasyona ve iskemiye karşı myokardı koruyucu etki sağlar. Normal kalpte  $K_{ATP}$  kanalları yüksek hücre içi ATP konsantrasyonu nedeniyle kapalıdır, iskemi gibi hücre içi ATP konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda açılırlar. Dışa yönelik K akımlarının artması aksiyon potansiyeli süresini kısaltır, hücre içine Ca girişini ve kasılmayı azaltır ve böylece ATP tasarrufu sağlar. İskemik hasara karşı koruyucu etkilerini bu yolla gösterirler. *KCNJ8* gen mutasyonunun varlığında epikardiyal aksiyon potansiyelinin erken faz aşamasındaki ilave repolarize gücün varlığı,  $I_{K-ATP}$  yapı kazanımından dolayı ATP duyarlılığını azaltır, kanalın yarı açık kalmasıyla dışarıya K kaybı gerçekleşir. Böylece epikardiyal AP kubbesinin çökmesi nedeniyle EKG'de ER paterni oluşur. Epikardiyum ve endokardiyum arasında repolarizasyon ayrılımı sonucu elektriksel heterojenlik faz 2 reentry ve polimorfik VT gelişimini kolaylaştırabilir.

Haissaguerre ve ark. ilk kez IVF ile ilişkili AKÖ gerçekleşen ve nedeninin ERS saptandığı bir hastada ERS ile *KCNJ8* arasındaki bağlantıyı tanımlamışlardır.<sup>139</sup> Daha sonra Medeiros-Domingo ve ark. tarafından ilk kez mutasyon sonucu ATP-duyarlı potasyum ( $K_{ATP}$ ) kanal akımındaki ( $I_{K-ATP}$ ) yapı kazanımını gösteren yapısal ekspresyon çalışmaları rapor edilmiş olup 87 BS'li, 14 ERS'li hastada yapılan genetik analiz sonucunda 1 BS, 1 de ERS vakasında *S422L-KCNJ8* (Kir6.1 proteini) mutasyonu izlenmiştir. 600 kontrolde ise bu varyasyon izlenmemiştir. Aynı zamanda araştırmacılar COS-1 hücrelerinde ATP-düzenleyici altbirim *SUR2A* ile *KCNJ8* mutasyonunun beraber eksprese olduğunu göstermişlerdir.<sup>138</sup>

Barajas-Martinez ve ark. *KCNJ8*'deki mutasyonlar ile BS ve ERS arasındaki ilişkiyi incelemek ve *S422L* mutasyonu nedeniyle  $I_{K-ATP}$  yapı kazanımının altındaki mekanizmayı açıklamak amacıyla yaptıkları genetik çalışmada incelenen 204 J-dalga sendromlu vakalarının arasından 3 BS ve 1 ERS hastasında *S422L-KCNJ8* mutasyonunu tanımlamışlardır. Mutasyon tanımlanan hastaların tümü atriyal fibrilasyondan VT/VF'ye değişen aritmik hastalar olduğu belirtilmiştir.<sup>140</sup> Mutasyonun saptandığı ERS hastası ise daha önce Haissaguerre ve ark. tarafından sunulan IVF sonrası hayatta kalan aynı hastadır.<sup>139</sup> Aynı zamanda 4 hastanın 3'ünde *CACNB2B* mutasyonu da beraberinde izlenmiştir. Sonuçlar, *KCNJ8*'in hem BS hem de ERS için uygun gen olabileceği desteklemiştir.



*Bizim çalışmamızda ise KCNJ8-S422L mutasyonu hasta grubunda izlenmemiş olup kontrol grubundan bir hastada bulunmuştur. Fakat bizim çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların kendilerinde ya da ailelerinde AKÖ öyküsü bulunmamaktaydı. Literatürde oldukça da nadir izlenen bu genetik mutasyonun varlığı ise henüz yalnızca vaka bildirimleri şeklindedir. Genetik çalışmaların ışığı altında ERS hastalarında hangi grubun riskli olduğu ve hangi genetik testlerin araştırılacağı ile ilgili soruların yapılan çalışmalar ile yanıt bulacağı kanaatindeyiz.*

## **8. SINIRLAMALAR**

Literatürde ani kardiyak ölüm sonrası erken repolarizasyon sendromu (ERS) saptanan çok sayıda çok merkezli yayın mevcuttur. Bizim çalışmamıza ERS hastalarında primer korumada yol gösterebilecek olan aritmi belirteci testleri incelenmiş fakat anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Yine herhangi bir kardiyak olay yaşamamış bu grupta bakılan gen defekti izlenmemiştir. Çalışmaya 50 hasta dahil edildiği için sonuçlar yanıltıcı olabilir. Ancak daha geniş gruplarda analizlerin yapılmasının uygulanan testler açısından özgüllük ve duyarlılık oranlarının belirlenmesinde önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

## **9. SONUÇ**

Primer aritmojenik sendromlar ve kanolopatiler başlığı altında incelediğimiz ve önceleri tamamen benign bir EKG bulgusu olarak değerlendirilen Erken Repolarizasyon Sendromunun (ERS) son zamanlarda Brugada Sendromu (BS)'na benzerliği ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) ile olan ilişkisinin ortaya konması nedeniyle ilgi çekmektedir. Biz de bu hastalarda aritmi belirteci testler ile ERS tanısı alan riskli hasta grubunu belirleyebilmek ve KCNJ8-S422L mutasyonu varlığı ile ERS arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

AKÖ geçiren ERS hastalarında sekonder korumada tek tedavinin ICD implantasyonu olduğu bilinmektedir. Asıl problem özellikle de gençlerde yaklaşık %5 gibi yaygın gözlenen bu EKG paterninin primer koruma açısından hangi hastalarda ölümcül aritmilere neden olabileceğinin belirlenmesidir. Klinikte literatürde bildirilen kriterlere uygun riskli hastaların belirlenmesi gereklidir. ER paterni bulunan kişilerde açıklanamayan senkopun varlığı veya ailede açıklanamayan AKÖ öyküsünün bulunması, inferior/inferolateral (tip2) veya tüm derivasyonlarında (tip3) >0,2 mv J noktası elevasyonu bulunması ve EKG'de ST segment

elestasyonunun yatay/inen tarzda olması, ER paterni ile birlikte kısa QT'nin varlığı, son olarak da couplet PVC'lerin görülmesi birer risk işareti olarak değerlendirilmelidir.

Yüksek risk işareti bulunan her hastada primer tedavinin gerekliliği konusunda ve bu hastaların nasıl takip edileceği ile ilgili sorular ise ilerleyen yıllarda genetik çalışmaların da ışığı altında yapılan çalışmalar ile yanıt bulacaktır.

## 10. KAYNAKLAR

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 746-837.
2. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Heart Rhythm* 2008; 5: e1-21.
3. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-15.
4. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 369-81.
5. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
6. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-51.
7. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-05.
8. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B ve ark. On Yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8-19.
9. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016-23.
10. Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 381-86.
11. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1187-97.
12. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA*. 2003; 289: 2041-44.
13. Schwartz P. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: Clinical implications. *J Intern Med* 2006; 259: 39-47.

14. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 2005; 112: 2517-29.
15. Priori SG, Napolitano C. Genetics of channelopathies and clinical implications. In: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, eds. *Hurst's The Heart*. 13th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2011: 897-910.
16. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1866-74.
17. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies. *Circulation*. 2012; 125: 2027-34.
18. Wilde AA, Bezzina CR. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart* 2005; 91: 1352-58.
19. Wilde AA, Roden DM. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation* 2000; 102: 2796-98.
20. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
21. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511-19.
22. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31.
23. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation*. 1998; 97: 2237-44.
24. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000; 101: 616-23.
25. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*. 1998; 339: 960-65.
26. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004; 292: 1341-44.
27. Goldenberg I, Bradley J, Moss A, et al. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010; 21: 893-901.

28. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment “failures.” *Circulation*. 2009; 119: 215-21.
29. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*. 1995; 92: 3381-86.
30. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109: 1826-33.
31. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. et al. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 394-96.
32. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome?. *Cardiology*. 2000; 94: 99-102.
33. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-70.
34. Schulze-Bahr E, Breithardt G. Short QT interval and short QT syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 397-98.
35. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1494-49.
36. Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 436-40.
37. Gaita F. Short QT syndrome: How frequent is it and what are its peculiar features? In: Raviele A, editor. *Cardiac arrhythmias 2005: Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, October 2-5, 2005)*. Milan: Springer; 2005. p. 323-26.
38. Extramiana F, Antzelevitch C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 110: 3661-66.
39. Borggrefe M, Wolpert C, Giustetto C, Gaita F, Bauersfeld U, Schimpf R. ICD therapy for short QT syndrome: The risk of inappropriate shocks and how to avoid them. In: Raviele A, editor. *Cardiac arrhythmias 2005: Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, October 2-5, 2005)*. Milan: Springer; 2005. p. 327-32.
40. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Gaita F, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 587-95.
41. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30-35.

42. Belloq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-97.
43. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005; 96: 800-07.
44. Calo L, Sciarra L, Lamberti F, Loricchio ML, Castro A, Bianconi L, et al. Electropharmacological effects of antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation termination. Part I: Molecular and ionic fundamentals of antiarrhythmic drug actions. *Ital Heart J* 2003; 4: 430-41.
45. Wang ZG, Pelletier LC, Talajic M, Nattel S. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation* 1990; 82: 274-83.
46. Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch C, Cordeiro J, Dumaine R, et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 54-58.
47. Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F, Wolpert C. Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2005; 2: 416-17.
48. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999; 23: 20-21.
49. Campuzano O, Beltrán-Alvarez P, Iglesias A, Scornik F, Pérez G, Brugada R. Genetics and cardiac channelopathies. *Genet Med*. 2010; 12: 260-67.
50. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*. 2004; 291: 2851-55.
51. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1997; 336: 905-11.
52. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 241-50.
53. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 2008; 117: 1927-35.
54. Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, et al. Mutations in sodium channel beta1- and beta2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 268-75.
55. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995; 91: 1512-19.

56. Leenhardt A, Denjoy I, Guicheney P Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 1044-105.
57. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The RYR2-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2065-74.
58. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al. Autosomal recessive catecholamine-or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13–21. *Circulation* 2001; 103: 2822-27.
59. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200.
60. Kontula K, Laitinen PJ, Lehtonen A, Toivonen L, Viitasalo M, Swan H. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 379-87.
61. van der Werf C, Zwilanderman AH, Wilde AA. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments. *Europace.* 2012; 14: 175-83.
62. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:1391-96.
63. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005; 111: 659-70.
64. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006; 29: 1130-59.
65. Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, Kauma H, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J* 2004; 25: 874-78.
66. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 337-45.
67. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation.* 2002; 106: 2004-11.

68. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003; 108: 3092-96.
69. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segmentelevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005; 111: 257-63.
70. Brugada P, Brugada R, Brugada J, Priori S, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation*. 2005; 112: 279-92.
71. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105: 73-78.
72. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666-73.
73. Grant RP, Estes EH, Doyle JT. Spacial vector electrocardiography. The clinical characteristics of S-T and T vectors. *Circulation* 1951; 3: 182-47.
74. Tomaszewski W. Changement electrocardiographiques observes chez un homme mort de froid. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1938; 31: 525-28.
75. Osborn JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953; 175: 89-398.
76. Clements SD, Hurst JW. Diagnostic value of ECG abnormalities observed in subjects accidentally exposed to cold. *Am J Cardiol* 1972; 29: 729-34.
77. Thompson R, Rich J, Chmelik F, Nelson WL. Evolutionary changes in the electrocardiogram of severe progressive hypothermia. *J Electrocardiol* 1977; 10: 67-70.
78. Eagle K. Images in clinical medicine: Osborn waves of hypothermia. *N Engl J Med* 1994; 10: 680.
79. Sridharan MR, Horan LG. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. *Am J Cardiol* 1984; 54: 672-73.
80. Gussak I, George S, Bojovic B, Vajdic B. ECG Phenomena of the Early Ventricular Repolarization in the 21 Century. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2008; 8: 149-57.
81. Mehta MC, Jain AC. Early repolarization on scalar electrocardiogram. *Am J Med Sci* 1995; 309: 305-11.
82. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: Clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000; 33: 299 -309
83. Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7: 549-58.



84. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. For the Study Group on the molecular basis of arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Europ Heart J* 2002; 23: 1648–54.
85. Sarkozy A, Chierchia G-B, Paparella G, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 154-61.
86. Letsas KP, Sacher F, Probst V, et al. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1685–89.
87. Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31: 330–39.
88. Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SI, Gessler JE. Recurrent syncope in a patient with prominent J-wave. *Am Heart J* 1994; 127: 1426 –30.
89. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372-79.
90. 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; 12: 1094.
91. Daimon M, Inagaki M, Morooka S, Fukuzawa S, Sugioka J, Kushida S, et al. Brugada syndrome characterized by the appearance of J waves. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 405-06.
92. Kalla H, Yan GX, Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: A Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 95-98.
93. 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 gastrectomy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1022-24.
94. Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1082-84.
95. Riera AR, Ferreira C, Schapachnik E, Sanches PC, Moffa PJ. Brugada syndrome with atypical ECG: Downsloping ST-segment elevation in inferior leads. *J Electrocardiol* 2004; 37: 101-04.
96. Shu J, Zhu T, Yang L, Cui C, Yan GX. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: Cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol* 2005; 38: 26-32.
97. Boineau JP. The early repolarization variant-normal or a marker of heart disease in certain subjects. *J Electrocardiol* 2007; 40: 3.e1-3.e10.

98. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, De Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016-23.
99. Nam GB, Kim YH, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2078-79.
100. 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: Incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1231-38.
101. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361: 2529 -37.
102. Sinner MF, Reinhard W, Muller M, Beckmann BM, 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). *PLoS Med* 2010; 7:e1000314.
103. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietila A, Harald K, et al. The early repolarization pattern in the general population clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2284-89.
104. 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; 123: 2666-73.
105. Burashnikov A, Antzelevitch C. Evaluation of: [Tikkanen JT et al. Early repolarization: Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123: 2666 – 2673; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068]. Faculty of 1000: 2011. July 6 2011; Available at: URL: F1000.com/11746956.
106. Gross GJ. Early repolarization and ventricular fibrillation: Vagally familiar? *Heart Rhythm* 2010; 7: 653-54.
107. Bastiaenen R, Hedley PL, Christiansen M, Behr ER. Therapeutic hypothermia and ventricular fibrillation storm in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2010; 7: 832-34.
108. Mizumaki K, Nishida K, Iwamoto J, Nakatani Y, Yamaguchi Y, Sakamoto T, et al. Early repolarization in Wolff-Parkinson-White syndrome: Prevalence and clinical significance. *Europace* 2011;13: 1195-200.
109. Rosso R, Adler A, Halkin A, Viskin S. Risk of sudden death among young individuals with J waves and early repolarization: Putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm* 2011; 8: 923-29.
110. 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. *Circulation* 2011; 123: 2931-37.

111. Derval N, Simpson CS, et al. Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 722-28.
112. Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V, 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; 3:305–11.
113. Bianco M, Zeppilli P. Early repolarization in the athlete. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2199–2200.
114. 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; 3: 489-95.
115. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference: Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 415-21.
116. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, Nagano Y, Teshima Y, Yufu K, et al. Gender differences in the ST segment: Effect of androgendeprivation therapy and possible role of testosterone. *Circ J* 2010; 74: 2448-54.
117. 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; 123: 2666-73.
118. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: Cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 401-09.
119. 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; 81: 686-94.
120. Postema PG, van Dessel PFHM, Kors JA, Linnenbank AC, van Harpen G, Ritsema van Eck HJ, et al. Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome: A study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 789-97.
121. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamatta P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123: 1270-79.
122. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, Viskin S, Morita H, Fish JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: Depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 543-53.

123. Boineau JP. The early repolarization variant—normal or a marker of heart disease in certain subjects. *J Electrocardiol* 2007; 40: 3 e11-16.
124. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J* 1993;126:1473-74.
125. Riera AR, Uchida AH, Schapachnik E, et al. Early repolarization variant: epidemiological aspects, mechanism, and differential diagnosis. *Cardiol J* 2008;15:4-16.
126. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, et al. Assessment of ventricular repolarization alterations in subjects with early repolarization. *Int J Cardiol* 2004; 96: 273-79.
127. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 874-81.
128. 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; 9: 77 – 83.
129. Antzelevitch C. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J*. 2012; 76: 1054-65.
130. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Clalkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. 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 HeartRhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011; 13: 1077–09.
131. Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*. 2002; 105: 707-13.
132. London B, Michalec M, Mehdi H, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007; 116: 2260-68.
133. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Moolman-Smook J, Kanters JK, Corfield Va, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Human mutation*. 2009; 30: 1256-66.
134. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007; 115: 442-49.
135. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, Moolman-Smook J, Kanters JK, Corfield Va, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Human mutation*. 2009; 30: 1256-66.

136. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietila A, Harald K, et al. The early repolarization pattern in the general population clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2284-89.
137. Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, Nelson CP, Stark K, Tobin MD, et al. Heritability of early repolarization: A population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 134-38.
138. 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. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 286-90.
139. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, et al. Gain of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac KATP channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1466-71.
140. Haissaguerre 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; 20: 93-98.
141. Barajas-Martinez H, Hu D, Ferrer T, Onetti CG, Wu Y, Burashnikov E, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm* 2012; 9: 548-55.
142. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, Delpon E, Hu D, Desai M, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated J wave syndrome and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1872-82.
143. Reddy VY. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1402-06.
144. Barbuti A, Baruscotti M, Difranceco D From the Laboratory of Molecular Physiology and Neurobiology, Department of Biomolecular Sciences and Biotechnology, The Pacemaker Current: From Basics to the Clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007; 18: 342-47.
145. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93: 1043-65.
146. Magnano AR, Holleran S, Ramakrishnan R Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1820-26.
147. Malik M, Xia R, et al. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comp* 1993; 31: 539-44.
148. Kayıkçığlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238-45.
149. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998; 13: 36-44.

150. Farrell TG, Bashir Y, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.

151. Cain ME. Signal-averaged electrocardiography. ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 238-49.

152. Hunuk ve ark. The prevalence of early repolarization variant in Turkish male subject: a clinical single center study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012; 40: 409-13.

153. Okutucu S. ve ark. Early Repolarization: A New Association with Sudden Cardiac Death *Turkish Journal of Arrhythmias, Pacing and Electrophysiology* 2009; 7: 118-25.

154. Soliman EZ, Elsalam MA, Li Y. Early repolarization and markers of ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24-hour ECG recording. *Int J Cardiol.* 2012; 160: 175-80.

155. Morrissey A, Rosner E, Lanning J, et al. Immunolocalization of KATP channel subunits in mouse and rat cardiac myocytes and the coronary vasculature. *BMC Physiol* 2005; 5: 1.

---