

KV BÜLTEN

AKADEMİ

ANİ KARDİYAK ÖLÜM



HAZİRAN
BÜLTEN

Bülten Editörleri:

Prof. Dr. Mesut Demir
Doç. Dr. Özlem Arıcan Özlük

Yazarlar:

Dr. Metin Okşul
Dr. Tuncay Güzel
Dr. Ayhan Küp
Doç. Dr. Erkan Baysal
Dr. Eyüp Özkan
Doç. Dr. Batur Kanar
Doç. Dr. Çağlar Özmen
Dr. Burak Hünük
Yd. Doç. Dr. Rabia Eker Akıllı



Değerli Meslektaşlarımız

Ani Kardiyak Ölüm mevcut kalp hastalıkları ile ilişkili veya nadir durumlarda belirli bir kalp hastalığı olmaksızın aniden ve beklenmedik şekilde gelişen, akut semptomların başladığı andan itibaren 1 saat içinde hastanın hayatını kaybetmesine neden olan bir olaydır. Ani ölüm, tüm dünyada ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Çünkü ani ölüm, hastalar hastaneye veya bir sağlık kurumuna gelemeden olmaktadır. Yalnızca ABD’de yılda 335.000 kişi ani ölümlerle kaybedilmektedir. Hastalar genellikle aritmi nedeniyle kaybedilmektedir. Mortalitesi yüksek olduğu için ani ölüm geçirmeye aday kişilerin önceden saptanması ve uygun tedavinin verilmesi çok önem arz etmektedir. Çeşitli klavuzlar ve çalışmalar ışığında tanı ve tedavi algoritmaları tanımlanmıştır.

Bu bültende klavuzları da temel alarak ani ölüm konusunu sizler için özetlemeye çalıştık, amacımız uzun uzun klavuz okumadın hızlı bir bakışla konuya hakim olunmasını sağlamaktır. Bu nedenle direkt pratik yaklaşım sunulmuştur.

Dileğimiz KVAK Bülten’inin bu sayısının, ani ölüm konusunda tüm hekimlere yardımcı olmasıdır.

Yeni bültenlerde görüşmek dileğiyle.

Prof. Dr. Mesut Demir
Kardiyovasküler Akademi
Aritmi Çalışma Grubu Başkanı

Ani Kardiyak Ölüm: Ölümlerle Yaşam Arasındaki İnce Çizgiyi Ne Kadar Değiştirebiliriz

Derleyen

Dr. Metin Okşul

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), sıklıkla otopsi sonrası tanı konan ve kardiyak bir duruma bağlı gelişen beklenmedik ani ölüm olarak tanımlanmaktadır. Ani ölüm semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde gerçekleşmeli ve kardiyak bir nedene bağlı olmalıdır^(1,2). Altta yatan neden ventriküler taşikardi (VT), ventriküler fibrilasyon (VF), asistoli veya non-aritmik olabilir⁽³⁾.

AKÖ sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmakta ve birçok ailenin yaşam kalitesini etkilemektedir. AKÖ, gelişmiş batı toplumlarında önde gelen ölüm nedenidir ve kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur. Bununla birlikte korunma ve tedavi stratejilerinin gelişmesi ile beraber insidansı giderek azalmaktadır. Bu azalmaya özellikle implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) uygulamaları önemli katkıda bulunmuştur⁽⁴⁾.

AKÖ'nün en sık nedeni tanı konmamış kardiyovasküler hastalıklardır. Çocuklarda başlıca neden konjenital kalp hastalıklarıdır. 35 yaş üstü bireylerde ise AKÖ'nün en sık nedeninin koroner arter hastalıkları (KAH) olduğu bilinmektedir. Bu yaş grubunda KAH %80 oranla baskın

Sebeplerle beraber kardiyomyopatiler ve kanalopatiler diğer sık nedenleri oluşturmaktadır. AKÖ'nün en sık mekanizmasını yaklaşık %85 oranla ventriküler aritmiler ve sıklıkla VT/VF oluşturmaktadır. Bununla beraber nabızsız elektriksel aktivite (NEA) ve bradiaritmiler diğer sık mekanizmalardır⁽⁴⁾.

Yapılan büyük bir otopsi çalışmasında AKÖ'lerde en sık nedenler olarak KAH, hipertrofik KMP ve aort stenozu saptanmıştır. Hastaların çok az bir kısmında ise yapısal bir kalp hastalığına rastlanmamıştır⁽⁵⁾. AKÖ sebepleri Tablo.1'de özetlenmiştir.

Tablo1. Ani Kardiyak Ölüm Sebepleri (9 numaralı referansın uyarlanması)

İskemik kalp hastalıkları - Akut miyokard infarktüsü - Kronik iskemik kardiyomyopati - Koroner arter anomalisi/hipoplazisi
Non-iskemik kardiyomyopatiler - Dilate kardiyomyopati (DKMP) - Hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) - Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) - Non-compaction kardiyomyopati
İnflamatuar hastalıklar - Sarkoidoz - Amiloidoz - Hemokromatoz - Miyokardit

Valvuler hastalıklar -Aort stenozu/yetmezliği, mitral kapak prolapsusu, infektif endokardit
Konjenital kalp hastalıkları -Fallot tetralojisi -Ebstein anomalisi -Konjenital aort stenozu
Primer elektriksel anormallikler -Uzun QT , Kısa QT sendromu -Brugada sendromu -WPW sendromu -Katekolaminerjik polimorfik VT (KPVT) -İdiyopatik VF -Erken repolarizasyon sendromları -Konjenital AV blok
İlaç ve toksinler, elektrolit bozuklukları

Güncel kardiyoloji dünyasında üzerinde en çok durulan sorulardan biri 'hastaları ani kardiyak ölümden koruyabilir miyiz ve yaşamla ölüm arasındaki bu ince çizgiye müdahale edebilir miyiz?' sorusudur. Hastaları AKÖ'den korumanın belki de en büyük sorunsalı ani kardiyak ölümün hastaların yaklaşık %25'inde ilk semptom olarak ortaya çıkmasıdır⁽⁶⁾.

Ani Kardiyak Arrestin/Ölümün Yönetimi

AKÖ yönetiminde temel hedef AKÖ'nün önlenmesidir. Nitekim yapılan çalışmalar hastane dışı kardiyak arrest yaşayan hastaların sadece % 10'unun hayatta kaldığını göstermiştir. Öyleyse asıl hedef risk altındaki hastaların belirlenmesi olmalıdır.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) AKÖ riskini belirleyen önemli bir parametredir. EF 'nin yanında NYHA semptom sınıfının da AKÖ için önemli bir belirleyici olduğu bilinmektedir. Öte yandan kardiyak arrestten sağ kurtulan hastaların yaklaşık 3'te 2 'sinin hafif düşük veya normal EF 'ye sahip olduğu unutulmamalıdır^(7,8).

Elektrokardiyografik parametreler AKÖ riski için önemli ipuçları verebilir. EKG, Uzun QT ve kısa QT sendromu , Brugada sendromu gibi genetik aritmik sendromların tanısında başlıca yol gösterici olmanın yanında QRS süresi ,QT dispersiyonu,T dalga alternansı, erken repolarizasyon gibi parametreleri göstermesi nedeniyle AKÖ risk artışı ile ilgili ipuçları da verebilir⁽⁹⁾.

Ekokardiyografi, EF'yi belirlemenin yanı sıra AKÖ'ye sebep olabilecek kapak hastalıkları, HKMP ve ARVD gibi kardiyomyopatileri tespit etmek açısından da olmazsa olmaz bir görüntüleme yöntemidir. EKO görüntülerinin yetersiz kalması durumunda kardiyak BT ve MR görüntüleme ek bilgiler sağlayabilir⁽¹⁰⁾.

AKÖ hastalarının olay öncesi çarpıntı, senkop, presenkop , dispne gibi semptomları olabilmekle beraber bu semptomların non-spesifik olması ve çoğu hastada ilk olaya kadar hiçbir semptom olmaması semptom temelli risk belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bununla beraber semptomaik olup ailede AKÖ öyküsü olan hastalarda ileri değerlendirme açısından dikkatli olunması önem arz etmektedir⁽¹¹⁾.

AKÖ'ye sebep olan birçok genetik sendrom tanımlanmıştır. Uzun QT sendromu , kısa QT sendromu, Brugada sendromu, HKMP, ARVD ve ailesel dilate KMP genetik olarak iyi tanımlanmış olanlardır. Genetik testler taramada ve AKÖ risk belirlenmesinde kullanılan önemli bir tanısal araçtır. Bu testlerin rutin kullanımı önerilmemekle beraber kardiyomyopati veya kanaloPATisi olan hastaların aile üyelerinde eğer kinik ve görüntüleme ile kesin tanı konulamamışsa tanıda yardımcı olabilir⁽⁹⁾.

Ani Kardiyak Ölüm Etkin Bir Şekilde Önlenebilir mi ?

AKÖ riski belirlenen hastalarda asıl önemli problem AKÖ'nün etkin bir şekilde önlenip önlenemeyeceği konusudur. Tarihsel perspektiften bakıldığında kardiyoloji biliminin üzerinde en çok yoğunlaştığı konulardan biri AKÖ'nün etkin bir şekilde önlenmesine yoğunlaşmıştır. Bunu belirlemek üzere hem medikal tedavi seçeneklerini hem de cihaz tedavilerini test etmek için sayısız çalışma yapılmıştır⁽⁹⁾.

AKÖ'nün en sık etyolojisinin KAH olduğu düşünüldüğünde toplumsal korumanın en önemli ayağını KAH risk faktörlerinin minimize edilmesi ve KAH'ın uygun şekilde tedavi edilmesi oluşturmaktadır. KAH risk faktörlerinin modifikasyonu; temel olarak kan basıncı, kan şekeri ve kolesterolün kontrol altında tutulması, kilo kontrolü ve egzersiz, sigaranın bırakılması ve diyet kontrolünden oluşmaktadır⁽¹²⁾.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda beta blokerler , ACE inhibitörleri ve statinlerin AKÖ riskini azalttığı gösterilmekle beraber antiaritmik ajanlar sıklıkla negatif veya nötr bulunmuştur. Genetik aritmik sendromlarda seçilmiş antiaritmik ajanların AKÖ riskini azalttığı gösterilmiştir⁽¹³⁾.

İCD'lerin primer ve sekonder korumada etkinliği birçok çalışmada test edilmiş ve faydası gösterilmiştir. Güncel kılavuzlar EF<%30-35 olan hastalarda ve genetik aritmik sendromu olup AKÖ için yüksek risk altındaki hastalarda primer koruma amaçlı; ani kardiyak arrestten sağ kurtulan veya malign ventriküler aritmi tespit edilen seçilmiş hasta gruplarında sekonder koruma amaçlı İCD implantasyonunu önermektedir^(14,15,16,17).

Ani kardiyak ölümden korunmak ve ani kardiyak arrestten sağ kurtulan hastaların sonuçlarını iyileştirmek için uygulanacak stratejiler özetlenecek olursa⁽⁹⁾:

- KAH riskini azaltmak , KAH'ı ve KAH risk faktörlerini etkin şekilde tedavi etmek,
- Uygun hastalarda beta bloker, ACE inhibitörü ve statin kullanmak,
- Uygun hastalarda primer veya sekonder koruma amaçlı İCD implantasyonu ve cihazın doğru programlanması,
- Ani kardiyak arrestten sağ kurtulan hastalarda resüsitasyon sonrası etkin hastane bakımı,

Sonuç olarak ani kardiyak ölüm tüm dünyada önde gelen ölüm nedeni olmanın yanı sıra kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturmakta ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi yük oluşturmaktadır. Ani kardiyak arrest geçiren hastalarda arrestten sağ kurtulma ihtimali çok düşüktür ve bu nedenle AKÖ yönetiminin temel bileşeni risk altındaki hastaların belirlenip önleyici stratejilerin uygulanmasıdır. Risk altındaki hastaların belirlenmesi için semptomdan genetik testlere uzanan geniş spekturumda parametreler mevcuttur ve risk belirlendikten sonra bireysel bazda beta blokerler, ACE inhibitörleri ve İCD implantasyonunu içeren önlemler AKÖ riskinin azaltılmasına etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Ani kardiyak ölüm, primer koruma, ventriküler aritmi.

Kaynaklar

1. Al-Khatib S.M., et al., 2017 AHA/ACC/HRS GuidelineforManagementof Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Circulation, 2018. 138(13): p.
2. Virani SS, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020; 141: 1.
3. Pratt CM, et al. Exploration of the precision of classifying sudden cardiacdeath: implications for the interpretation of clinical trials.Circulation 1996; 93: 519-524.
4. KumarA.,et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management.
5. Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. Circulation. 2012; 125: 1043-1052.
6. Myerburg RJ. Sudden cardiac death:exploring the limits of our knowledge. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12:369-81.
7. MossAJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillatorin patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346: 877-883.
8. Stecker EC, et al. Population-based analysis of suddencardiac death with and without left ventricular systolicdysfunction: two-year findings from the Oregon SuddenUnexpected Death Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47:1161-1166.
9. Ashish K Govil , et al. Prediction and prevention in sudden cardiac death. [https://doi.org/10.1016/S0976-0016\(11\)60078-1](https://doi.org/10.1016/S0976-0016(11)60078-1)

10. Wever EFD, et al. Sudden death in patients without structural heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43: 1137-1144.
11. Zipes DP, et al. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998; 98: 2334-2351.
12. Lloyd-Jones D, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121: e46-215.
13. Zipes DP, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006;114: e385-e484.
14. Van Welsenes GH, et al. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *EP Europace*. 2011; 13: 389-394.
15. Proclemer A, et al. Indication to cardioverter-defibrillator therapy and outcome in real world primary prevention. Data from the Irice Italian registry of prophylactic implantation of defibrillators study. *International Journal of Cardiology*. 2013; 168: 1416-1421.
16. Ran Der Heijden AC, et al. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm*. 2015; 12: 1169-1176.
17. Jarman JWE, et al. Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in children and adults: cause for caution. *European Heart Journal*. 2012; 33: 1351-1359.
18. Fuenmayor AJ. Treatment or cure of right ventricular outflow tract tachycardia. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(1):1038.

Ani Kardiyak Ölümü Tahmin Etmek İçin Risk Öngördürücüleri Nelerdir?

Derleyen

Dr. Tuncay Güzel

S.B.Ü. Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Kardiyoloji AD

Tanım ve Epidemiyoloji

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), akut semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde ani bilinç kaybı ile kendini gösteren kardiyak nedenlere bağlı doğal ölüm olarak tanımlanır. AKÖ tüm kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Ülkemiz için net bir oran olmasa da yılda yaklaşık 30-35 bin ani ölüm gerçekleştiği, bu kişilerden 1500 ile 2000 kişinin hastaneye ulaştırılabildiği ve sadece 150-200 kişinin kurtarılabildiği tahmin edilmektedir. AKÖ'nün nedeni her zaman kardiyak bir olay olmayabilir. Aort rüptürü, masif pulmoner emboli, subaraknoid anevrizma rüptürü ve kalp tamponadı gibi patolojilerde ani ölüm nedeni olabilir. Dolayısıyla AKÖ için yüksek riskli bireyleri belirlemek ve buna göre bir tedavi stratejisi belirlemek çok önemlidir.

Etyoloji ve Risk Faktörleri

AKÖ vakalarının %75-80'inden sorumlu mekanizma ventriküler aritmilerdir. Geri kalan %20'lik kısmından sorumlu mekanizma ise bradiaritmiler ve elektromekanik dissosiasyondur (nabızsız elektriksel aktivite). AKÖ yaklaşık %50 vakada kalp hastalığının ilk bulgusu olabilir ve erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazladır. Koroner arter hastalığı miyokard infarktüsü olsun yada olmasın akut kardiyak ölümlerin majör nedenidir ve %75'inden sorumludur. Yapısal kalp hastalıkları içinde kardiyomiyopatiler (hipertrofik, dilate, restriktif, aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD), sol ventrikül nonkompaksiyonu) ikinci önemli etyolojik faktör olarak karşımıza çıkar. Daha nadir görülen nedenler ise; uzun QT sendromu, kısa QT sendromu, Brugada sendromu ve polimorfik katekolaminerjik VT gibi nedenlerdir.

AKÖ için risk faktörleri ise koroner arter hastalığı ile benzerdir. Bunlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigaradır.

Riskli Olan Kişilerin Belirlenmesi

Fonksiyonel kapasite ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), 24-48 saat Holter EKG, sinyal ortalamalı EKG, T dalga alternansı, QT dispersiyonu, kalp hızı değişkenliği, baroreflaks duyarlılığı, kardiyak MR, genetik testler ve elektrofizyolojik çalışma özellikle AKÖ'nün belirlenmesinde faydalı olan yöntemlerdir.

Fonksiyonel Kapasite ve Ekokardiyografi

Birçok klinik çalışma iskemik olsun yada olmasın sol ventrikül disfonksiyonunun akut kardiyak ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Fonksiyonel kapasite sınıf II-III olan hastalarda aritmi ve akut kardiyak ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Dilate kardiyomiyopatili hastalarda EF'de her %10 azalma, aritmik olay riskini yaklaşık 2 kat arttırırken, EF<%30 hastalarda risk 8 kat artmaktadır. Ekokardiyografi, sol ventrikül fonksiyonlarının yanısıra, kapak hastalığı, kardiyomiyopati ve hipertrofi değerlendirilmesi için kullanılmalıdır. Ayrıca EF'nin AKÖ'yü öngördürme açısından sensitivitesi düşük olup son on yıldaki çalışmalarda %22-59 arasında bulunmuştur.

Holter ve Sinyal Ortalamalı EKG

12 derivasyonlu bir EKG; enfarktüs veya iskemi bulgusu, intraventriküler ileti gecikmesi, aksesuar yollar (WPW), uzamış QT intervali, epsilon dalgası, Brugada paterni ve sol ventrikül hipertrofisi yönünden değerlendirilmelidir. Holterde devamlı VT atakları, EF'si düşük koroner arter hastaları ile hipertrofik kardiyomyopati de akut kardiyak ölüm için risk faktörü olmakla birlikte, diğer kalp hastalıkları ve yapısal kalp hastalığı olmayanlarda risk oluşturduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Ortalama QRS kompleksinin son 40 msn'lik bölümündeki düşük amplitüd, yüksek frekanslı geç potansiyellerin araştırıldığı sinyal ortalamalı EKG; miyokard hücreleri arasında fibroz olduğu, iletim hızının yavaşladığı veya eksitasyon yolunun uzadığı durumlarda pozitif sonuç verir. Özellikle MI geçirmiş ve EF<%40 olan hastalarda geç potansiyellerin tespit edilmesi AKÖ için bir risktir.

T Dalga Alternansı ve QT Dispersiyonu

T dalgasının her atımda mikrovolt düzeyinde alternansının gösterilmesi aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dönemindeki dalgalanma ve değişkenlikleri yansıtır. Kalbin içinde repolarizasyon dönemindeki heterojenite; ileti hızında fonksiyonel blok, reentri ve taşikardi ile ilişkilidir. T dalga alternansının pozitif olması özellikle yapısal kalp hastalığı olan, düşük EF'li ve kalp yetersizliği hastalarında AKÖ'yü öngördürebilir. Bununla birlikte normal EF'si olan hastalarda etkinliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. 12 derivasyonlu EKG'deki maksimal ve minimal QT mesafelerinin farkı olarak ifade edilen QT dispersiyonunun MI sonrasında AKÖ riskini öngörmede değerli olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte tüm hasta grupları ele alındığında bu testin duyarlılığı ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır.

Kalp Hızı Değişkenliği ve Barorefleks Duyarlılığı

Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini yansıtan bu testlerin baskılanmış olması sempatik sistem hakimiyetini gösterir. Sempatik sistem hakimiyeti ise ventriküler aritmiler ve kalp yetersizliğinde kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Kalp hızı değişkenliği ve barorefleks duyarlılığı, infarktüs geçirmiş veya kalp yetersizliği olan hastalarda aritmik ölümü predikte etmede etkilidir.

Elektrofizyolojik Çalışma

Elektrofizyolojik çalışmada (EPS) ventriküler aritmi indüklenebilmesi gelecekteki aritmik olay riski hakkında bilgi verir. Özellikle MI geçirmiş, EF<%40 ve devamlı VT olan hastalarda elektrofizyolojik tetkik ile ventriküler aritmi indüklenebilmesi o kişinin yüksek AKÖ riskine sahip olduğunu göstermektedir. Buna rağmen non-iskemik dilate kardiyomyopati ve hipertrofik kardiyomyopati ile primer elektriksel bozukluklarda elektrofizyolojik tetkikin tanısal değeri yoktur.

Kardiyak MR

Özellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olan hastalarda, ARVD'yi tespit etmek ve sol ventrikül hipertrofisini araştırmak amacıyla kullanılabilir. Ayrıca MI sonrası fibrozisi göstermede önemlidir. Bu bölgelerin re-entran taşiaritmi ve AKÖ için zemin oluşturduğu düşünülmektedir. Ek olarak, MR'da ölçülen enfarktüs boyutunun hem EPS'de indüklenebilir VT'si olan hastaları belirlemede hem de toplam mortalite, AKÖ ve aritmiyi öngörmede EF'den üstün olduğuna dair çalışmalar vardır.

Genetik Testler

Kanalopatiler, hipertrofik kardiyomyopati ve ARVD için giderek tanımlayıcı olsa da henüz tanımlanmamış birçok mutasyonunda olduğu tahmin edilmektedir. Halihazırda Brugada da %21 ve ARVD'lerde %52 genetik mutasyon tanımlanabilmiştir. Ayrıca dilate kardiyomyopati de, lamin A/C (LMNA) genindeki genetik mutasyonlar, daha yüksek oranda ventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmiştir. Açık fenotip saptanmayan veya genetik bozukluk düşünülmeyen olgularda yapılacak genetik test, pek çok mutasyon varyantının somut bir anlamı olmadığından önerilmemektedir. Pozitif bir genetik test ailesel taramayı başlatacağından önemliyken negatif testin bir yararı bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Zaman S, Goldberger JJ, Kovoov P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018-2019: The Old and the New. *Heart Lung Circ.* 2019;28:57-64.
2. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1250-60.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015;36:2793-867.
4. Mitrani RD, Myerburg RJ. Ten advances defining sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26:23-33.
5. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:79-82.
6. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998 Feb 14;351(9101):478-84.
7. Myerburg RJ, Goldberger JJ. Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Eds: RB Bonow, DL Mann, DP Zipes, P Libby, E Braunwald. Elsevier Saunders Co, 11th edition, 2018; pp:807-847
8. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, et al. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001 Oct 30;104(18):2158-63.

Ani Kardiyak Ölüm Yaşamış Hastanın ve Ailesinin Risk Değerlendirmesini Nasıl Yapalım ?

Derleyen

Dr. Ayhan Küp

S.B.Ü. Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

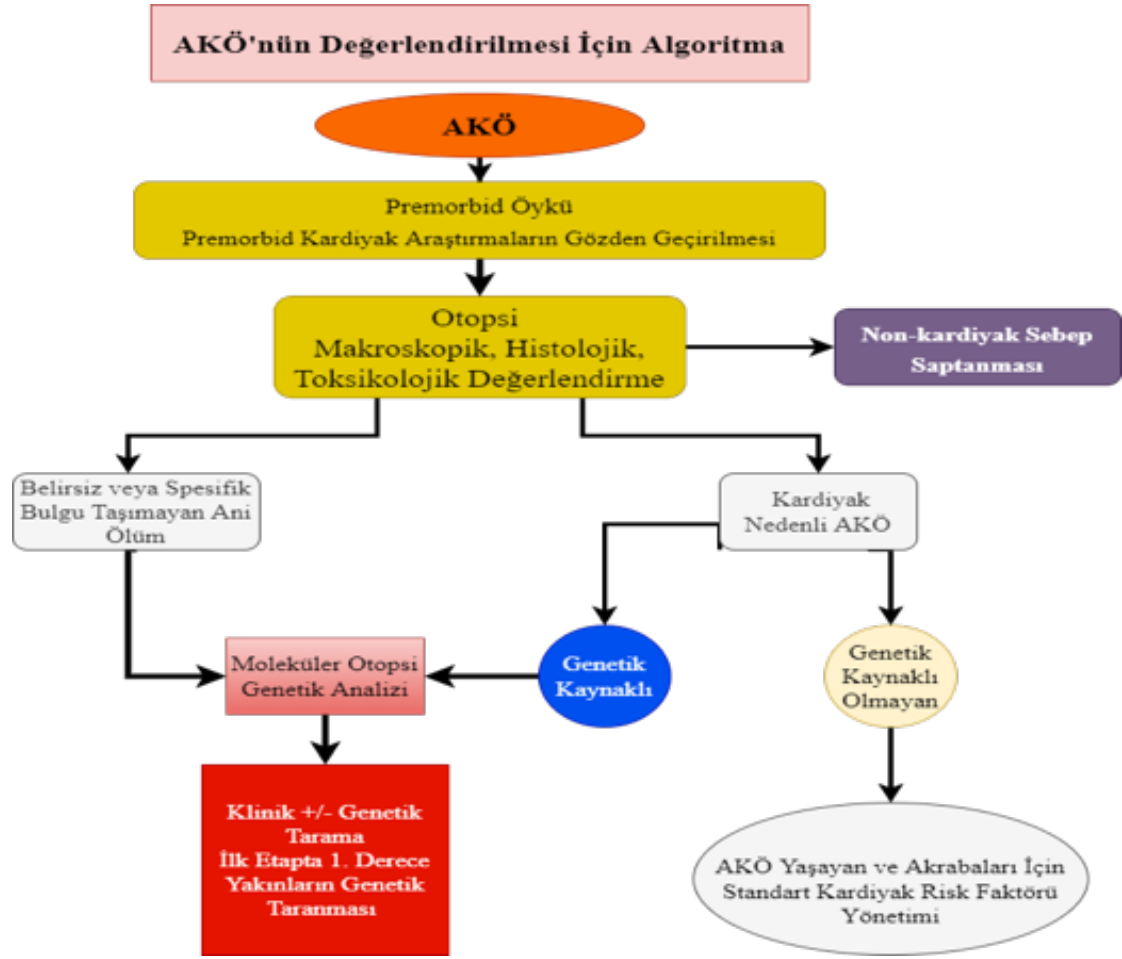
Ani kardiyak ölüm (AKÖ), hem edinilmiş hem de genetik kalp hastalıklarının derinden etkileyici ve sık karşılaşılan sonucudur. Ailelerin yaşadığı bu derin üzüntü, hayatta kalan 1. derece yakınlarına verdiği riskle daha da artabilmektedir. Bilinen kalp hastalığı olanlar için, hastalığa özgü tedavi ve risk sınıflandırılması ani ölümü azaltmanın en iyi yoludur. AKÖ mağdurunun aileleri için kesin bir ölüm nedeninin ortaya çıkarılması, acı verici belirsizliğin giderilmesine yardımcı olabilir ve hayatta kalan akrabaların taranmasında ve AKÖ riskini azaltmak için tedavi planlaması yapılmasında hayati bir adımdır. Risk sınıflamasını optimize etmek ve hasta bakımını kişiselleştirmek istiyorsak, AKÖ'ye neden olabilecek çeşitli klinik sendromların, malign aritmilerin moleküler mekanizmaları ve genetik geçişleri hakkındaki bilginin artırılması gerekmektedir.

AKÖ'nün nedenleri yaş grupları arasında büyük farklılıklar gösterir. Koroner arter hastalığına (KAH) bağlı ani ölümlerin toplam sayısı son 50 yılda istikrarlı bir şekilde azalmasına rağmen tüm yaş gruplarında AKÖ'nün %70'inden sorumludur^[1]. 35 yaş altındaki gençlerde etiyojilerin dağılımı önemli ölçüde değişmektedir. En çarpıcı durum, kapsamlı bir değerlendirmeden sonra 35 yaş altındakilerde AKÖ'nün nedeni %40 açıklanamamasıdır^[2]. Gençlerde KAH AKÖ'nün %30'unu kapsamaktadır. Koroner arter anomalileri ve kalıtsal aritmi sendromları yarışmalı spor yapanlarda genel populasyona göre çok daha fazla görülmektedir^[3].

AKÖ vakalarında ölüm (veya arrest) nedeninin belirlenmesi, hayatta kalan akrabaların ve hastanın tedavi stratejisinde hayati bir adımdır. Tanı, ailelere sevdiklerinin neden aniden öldüğü konusunda bir cevap sağlar ve eğer genetik bir neden tespit edilirse, aile taramasında kritik rehberlik sağlayabilir ve daha fazla AKÖ olaylarının önlenmesine yardımcı olabilir^[2]. AKÖ araştırması için pratik bir yaklaşım Tablo 1'de gösterilmiştir.

AKÖ yaşayan kişinin ayrıntılı bir şekilde özgeçmiş, soygeçmiş ve hastalıkları taranmalı; soygeçmişte ani bebek ölümü, boğulma, açıklanamayan ölümler açısından derinlemesine araştırılmalıdır. Tanıklar, AKÖ nedenleri hakkında önemli bilgiler sağlayabilir ve bu da bir nedene işaret edebilir. Göğüse ani künt travma ve ardından kollaps, öyküde konulmuş bir tanı olan commotio kordis ile tutarlı olabilir. Kardiyak kanalopatilere bağlı AKÖ herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.

Otopsi incelemesi ani ölüm vakalarında tanının temelidir ve pulmoner emboli, aort diseksiyonu ve kafa içi kanama gibi kalp dışı ölüm nedenleri ekarte edilebilir. Ani açıklanamayan ölümler, ayrıntılı premorbid öykü ve makroskopik, histolojik ve toksikolojik değerlendirme ile birlikte tam bir otopsi sonrasında hiçbir nedenin bulunamadığı ölümlerdir. Bu durumlarda veya şüpheli patoloji bulunan durumlarda, kalbin uzman bir kardiyak patoloğu tarafından gözden geçirilmesi önerilir. Yapısal kardiyak nedenlerin tanımlanması veya belirsiz bulguların karara bağlanması tanı koyulmasını artırabilir^[4,5]. Histolojik incelemede miyosit bozukluğu olmayan sol ventrikül hipertrofisi, mitral kapak prolapsusu ve iskemi kanıtı olmayan anormal koroner arterler, AKÖ ile ilişkisi olmasına rağmen kesin bir ölüm nedeni vermek için yetersiz olan şüpheli bulgulara örnektir. AKÖ araştırmasında non-invaziv görüntüleme yöntemleri henüz rutin değildir.



Tablo 1: Ani Kardiyak Ölümün Değerlendirilmesi İçin İzlenen Klinik Yol Şematize Edilmiştir

Postmortem genetik testin potansiyel rolü; Genetik kalp hastalığı, özellikle gençlerde AKÖ'nün önemli bir kısmından sorumludur. Bu ailevi koşulların çoğu, otozomal dominant bir şekilde kalıtılır ve birinci derece akrabaların %50'sinde gen mutasyonu bulunur. Ölüm sonrası genetik testler, aile taramasında kademeli testler için kullanılabilecek hastalığa neden olan bir varyantı tanımlamayı amaçlar. Otopside potansiyel olarak genetik kökenli (örn. HCM) yapısal bir ölüm nedeninin belirlendiği durumlarda, bilinen gen ilişkilerine dayalı olarak hedefe yönelik genetik test yapılması önerilir. Açıklanamayan ölüm vakalarında, ölüm sonrası kan örneklerinden veya dokudan ekstrakte edilen DNA, primer aritmilerle ilişkili ortak genlerdeki (uzun QT sendromunda KCNQ1, KCNH2, SCN5A ve katekolaminerjik VT'de RYR2) mutasyonlar için test edilebilir. Bu, açıklanamayan vakaların %15-20'sinde altta yatan bir nedeni ortaya çıkartabilir [2].

AKÖ'den sağ kalanlar için, alttayatan patolojiyi belirlemek için ayrıntılı klinik değerlendirme yapılmalıdır. Kapsamlı bir öykü, 12 lead elektrokardiyogram, transtorasik ekokardiyografi, koroner görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme, provakasyon testi (örn. Brugada Sendromu), stres testi ve bazen genetik testler bu değerlendirmeyi içerir. Bir tanıyı doğrulamak, altta yatan hastalığın yönetimine ve kalıtsal bir kalp hastalığı sorumluyorsa aile taraması yapılarak risk altındaki kişilerin saptanmasına izin verir. AKÖ sonrası geri dönüşümlü bir patoloji veya herhangi bir kontrendikasyon yoksa bu hastalara sekonder koruma amaçlı intrakardiyak defibrilatör (ICD) önerilir [6].

AKÖ riski yüksek olan ancak bir olay yaşamamış olanları hedef alan birincil AKÖ önleme, çok daha karmaşık bir alandır. Tanı konan hastalar için, herhangi bir semptomu yönetmek için hastalığa özgü tedavi kullanılır ve bazı durumlarda mortaliteyi azaltabilir.

Risk sınıflandırma süreci hastalığa bağlıdır ve öykü (şüpheli aritmojenik senkop veya ailede AKÖ öyküsü), elektrokardiyografik özellikler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), KMR görüntüleme, elektrofizyolojik çalışmaları içerebilir. Kalıtsal bir patolojinin sonucu olarak bir AKÖ'nün ardından, AKÖ'yü önlemek için müdahaleden fayda görecektir kalıtsal bir kalp hastalığından AKÖ riski taşıyan bireyleri belirlemek için birinci derece akrabaların aile taraması yapılması gereklidir^[7]. AKÖ'nün bir nedenin tespit edildiği durumlarda, klinik taramaya ve olası patojenik bir genetik mutasyonun tespit edildiği durumlarda, birinci derece akrabaların kademeli testleri yapılması gerekir.

Sonuç olarak AKÖ yaşayan ve 1. Derece yakınlarının olay sonrası detaylı bir öykü, fizik muayene bulguları, genetik testler, EKG, ekokardiyografi, KMR vb. testler ile değerlendirilmeli AKÖ yaşayan bireyde geri döndürülebilir bir neden yok ise sekonder koruma amaçlı, 1. Derece yakınlarına ise gerekli durumlarda primer koruma amaçlı ICD implantasyonu gerekmektedir. Tanı araçları, hastalığa özgü tedavi ve defibrilatör teknolojisindeki ilerlemeler hastalar ve aileleri için sonuçları iyileştiriyor olmasıyla birlikte optimal tedaviye ulaşılması için katedilmesi gereken bir çok ilerleme vardır.

Kaynaklar

1. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(5):522-527.
2. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441-2452.
3. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-1092.
4. Skinner JR, Dufloy JA, Semsarian C. Reducing sudden death in young people in Australia and New Zealand: the TRAGADY initiative. *Med J Aust*. 2008;189(10):539-540.
5. van der Werf C, Hofman N, Tan HL, et al. Diagnostic yield in sudden unexplained death and aborted cardiac arrest in the young: the experience of a tertiary referral center in The Netherlands. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1383-1389.
6. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018; 138: e272-391
7. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1290-1296.

Yapısal Olarak Normal Kalplerde Ventriküler Aritmilerin Yönetim

Derleyen

Doç. Dr. Erkan Baysal

SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH, Kardiyoloji Kliniği, Diyarbakır

Giriş

Yapısal olarak normal olan kalplerde görülen ventriküler aritmiler (VA) idiyopatik VA olarak adlandırılmakta ve çoğunlukla tetiklenmiş aktivite veya anormal otomasite; nadiren de reentri mekanizması ile ortaya çıkmaktadır. İdiyopatik VA'lar oldukça değişken bir klinik yelpazeye sahiptir ve asemptomatik prematüre ventriküler kompleksden (PVK) sürekli ventriküler taşikardi(VT)/ventriküler fibrilasyon (VF) ve hatta ölüme kadar gidebilen bir spektrumda prezente olabilmektedir⁽¹⁾.

Prematüre ventriküler kompleksler (PVK) erişkinlerde en sık görülen non-sustained aritmidir ve 24-48 saatlik holter taramalarında prevalansı %40-75 arasında saptanmıştır⁽²⁾. PVK sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir ve sağlıklı popülasyonlarda <20 yaş grubundakilerin sadece % 0,6'sında; >50 yaş grubundakilerin ise % 2,7'sinde bulunmaktadır⁽¹⁾.

Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda sustained VT prevalansı çok düşüktür ve VT ile prezente olan hastaların sadece %10'luk kısmını oluşturmaktadır^(3,4).

Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda görülen VA'ların prognostik önemi belirsizliğini hala korumaktadır. 1970 ve 1980 yıllarında yapılan birçok çalışmada idiyopatik VA'ların uzun süreli izlemde mortalite riskinde bir artışa yol açmadığı saptanmıştır. Buna karşılık yaklaşık 16000 beyaz erkekle yapılan bir çalışmada özellikle sık ve kompleks prematüre ventriküler komplekslerin (örneğin multifokal, non-sustained VT veya R-on-T fenomenine yol açan) ani kardiyak ölüm riskinde artışa yol açtığı belirlenmiştir. ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) çalışmasında, orta yaşlı hastaların 2 dakikalık monitorizasyonunda VES'lerin varlığı; mevcut kalp hastalığı olsun ya da olmasın, hem iskemik kardiyak olayların hem de mortalite riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir^(1,5,6,7).

Genel popülasyonda, 12 derivasyonlu EKG'de en az 1 PVK veya saatte >30 PVK olması olarak tanımlanan "sık PVK'lar", kardiyovasküler risk artışı ve mortalite artışı ile ilişkilidir⁽⁸⁾. Sürekli VT veya yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda klinik değerlendirme için 24 saatlik holter izlemi kullanılarak yapılan bir çalışmada; multifokal PVK'lar, ölüm riski ve ölümcül olmayan kardiyovasküler yan etkiler ile ilişkilendirilmiştir⁽⁹⁾. Aynı popülasyonda süresiz ventriküler taşikardi (NSVT); inme dahil olmak üzere diğer kardiyovasküler yan etkiler ile ve artmış ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir⁽¹⁰⁾.

İdiyopatik Ventriküler Aritmilere Güncel Kılavuzlar Işığında Yaklaşım

Ventriküler aritmi ile prezente olan hastaların ilk değerlendirilmesinde fizik tedavi ve bazal testler sonrasında yapısal kalp hastalıklarının taranması için ekokardiyografi başta olmak üzere görüntüleme metodları önerilmektedir. Görüntüleme sonrasında herhangi bir yapısal kalp hastalığı kanıtı bulunamazsa idiyopatik VA olarak sınıflandırılır⁽¹⁾.

Ailesinde ani kardiyak ölüm (AKÖ) öyküsü olmayan hastalar semptom varlığına göre yönetilmelidir. Asemptomatik olan ve herhangi bir kanalopati şüphesi olmayan hastalar genelde benign seyirlidir ve herhangi

bir tedavi gerektirmezler. VA sıklığına bağlı kardiyomiyopati riski olabileceği düşünülen hastalar periyodik olarak takip edilmelidir.

Hafif semptomları olan hastaların aşırı zorlayıcı egzersiz, kafein ve semptomimetik ajanlar gibi VA'ları ağırlaştır eden faktörlerden kaçınması sıklıkla yeterli olmaktadır. Bazı hastalarda da beta blokerler veya nondihidropiridin (NDH) grubu kalsiyum kanal blokeri kullanımı gerekebilmektedir.

Sınıf 1 antiaritmik ajanlar semptomları azaltmakta etkili olabilmekte fakat bu ilaçların istenmeyen yan etkileri en önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır.

Aritminin süprese edilmesi gereken fakat antiaritmik ajanların etkisiz olduğu, tolere edilemediği veya hastalar tarafından istenmediği durumlarda kateter ablasyonu etkili bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹¹⁻¹³⁾.

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar özellikle sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) VA'larında kateter ablasyonunun medikal tedaviye üstün olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda ciddi komplikasyon oranı düşüktür ve sıklıkla sağ ventrikül bölgesinden nadiren de pulmoner sinüsten başarılı ablasyon yapılabilmektedir. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) VA'ları koroner kusp'lardan, kusp altından, aorto-mitral bileşken veya sol ventrikül summit bölgesinin epikardiyal yüzeyinden kaynaklanabilir. Mitral ve triküspit anüler VA'lar daha nadir görülebilmekte ve bunlar da kateter ablasyonu ile etkin şekilde tedavi edilebilmektedir. Kateter ablasyonu yapılamayan hastalarda metoprolol ve propafenonun PVK sıklığını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda kalsiyum kanal blokerleri etkili olabilir^(14,15).

Papiller kas VA'ları da nadir olmayan idiyopatik VA örneğidir ve özellikle egzersizle ağırlaştırılabilir. Kateter ablasyonu sırasında kateter stabilitesinin zorluğu bu aritmilerin ablate edilmesinde başlıca problemlerden biridir. Ablasyonun akut başarı oranı yüksek olsa da nüks oranı nadir değildir⁽¹⁶⁾.

Sol ventrikül purkinje sisteminden kaynaklanan ve verapamil duyarlı VT olarak adlandırılan özel bir VT şekli vardır ve genelde sağ dal bloğu morfolojisinde sustained olarak karşımıza çıkmaktadır. Beta blokerler veya verapamil bu aritmiyi sonlandırmak için sıklıkla etkili olmaktadır ama rekürrensi önleme konusunda bazı hastalarda yetersiz kalmaktadır. Bu hasta grubunda kateter ablasyonu etkin bir tedavi seçeneğidir⁽¹⁷⁾.

İdiyopatik polimorfik VT/VF hayatı tehdit edici diğer bir VA grubudur. Ani kardiyak arresten sağ kurtulan veya açıklanamayan senkop atakları olan hastalarda bu grup aritmiden şüphelenilmelidir. İdiyopatik VT/VF atakları olan hastaların uzun QT/kısa QT sendromları, Brugada sendromu, katekolaminerjik polimorfik VT (KPVT), J dalga sendromu gibi etyolojiler açısından değerlendirilmesi ve seçilmiş hastalarda genetik testler yapılması önerilmektedir. Yaşam beklentisi 1 yıldan uzun olan hastaların implante edilebilir kardiyoverter defibrilatöre (İCD) implantasyonu açısından değerlendirilmesi ve özellikle monomorfik PVK ile indüklenen aritmilerde kateter ablasyonu etkin bir tedavi seçeneğidir^(1,18).

Bazı hastalarda PVK'ye bağlı kardiyomiyopati gelişebilmektedir. PVK yükü yüksek olan hastalar KMP açısından risk altındadır. Farklı çalışmalarda farklı oranlar üzerinde durulmuş olsa da PVK oranının günlük kalp atımının %15 inden fazla olmasının KMP riskini anlamlı derecede arttırdığına yönelik genel bir kanı mevcuttur. Bu hasta grubunda beta bloker ve amiodorondan oluşan medikal tedavi başlanması veya kateter ablasyonu etkin tedavi seçenekleridir⁽¹⁹⁾.

İdiyopatik VA'ların yönetiminde güncel kılavuz önerili şu şekilde özetlenebilir⁽¹⁾:

- Semptomatik çıkış yolu idiyopatik VA'larda beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir (Öneri sınıfı:1, Kanıt düzeyi:B)
- Semptomatik çıkış yolu idiyopatik VA'larda beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri etkisizse, tolere edilemezse veya hasta tarafından istenmezse kateter ablasyonu yapılabilir (Öneri sınıfı:1, Kanıt düzeyi:B).

- Papiller kas kaynaklı idiyopatik VA'larda antiaritmik ajanlar etkisizse, tolere edilemezse veya hasta tarafından istenmezse kateter ablasyonu yapılabilir (Öneri sınıfı:1, Kanıt düzeyi:B).
- İnterfasiküler reentri ilişkili verapamil duyarlı sol VT lerde antiaritmik ajanlar etkisizse, tolere edilemezse veya hasta tarafından istenmezse kateter ablasyonu yapılabilir (Öneri sınıfı:1, Kanıt düzeyi:B).
- Hemodinamik olarak tolere edilebilen verapamil duyarlı sol VT lerde VT terminasyonu için iv verapamil yararlıdır (Öneri sınıfı:1, Kanıt düzeyi:B).
- Tekrarlayıcı verapamil duyarlı sol VT atakları olan hastalarda kronik tedavide oral verapamil tedavisi kullanılabilir (Öneri sınıfı:2A, Kanıt düzeyi:C).
- İdiyopatik VT/VF ye bağlı ani kardiyak arrestten sağ kurutulan ve yaşam beklentisi 1 yıldan uzun olan hastalarda İCD implantasyonu önerilmektedir (Öneri sınıfı:1, Kanıt düzeyi:B).
- Tek bir QRS morfolojisine sahip bir PVK tarafından başlatılan tekrarlayıcı idiyopatik VF atakları olan hastalarda kateter ablasyonu önerilmektedir.
- PVK ya bağlı KMP geçilen veya KMP gelişme riski yüksek olan ve tek morfolojide PVK'ları olan hastalarda beta bloker ve amiodarondan oluşan medikal tedavinin yetersiz kalması, tolere edilemediği veya hasta tarafından istenmediği durumda kateter ablasyonu önerilmektedir.

Sonuç olarak yapısal olarak normal kalplerde ventriküler aritmi sıklığı nadir değildir. Bu hasta grubunda prognoz ile ilişkili bilgiler tartışmalı olsa da özellikle sık olan ve polimorfik ventriküler aritmilerin ve idiyopatik VT/VF'nin ani kardiyak ölüme ilişkili olduğu bilinmektedir. Sık PVK'lar semptomatik olmasalar bile kardiyomiyopatiye sebep olma riskleri nedeni ile önemsenmelidir. Medikal tedavinin yeterince etkili olmadığı, tolere edilemediği veya hasta tarafından uzun süreli ilaç kullanımının istenmediği durumlarda kateter ablasyonu etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: ablasyon,ani kardiyak ölüm, idiyopatik ventriküler aritmi.

Kaynaklar

1. Al-Khatib, S.M., et al., 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 2018. 138(13): p. e272-e391.
2. Ahn MS. Current concepts of premature ventricular contractions. *J Lifestyle Med*. 2013;3(1):26-33.
3. Fuenmayor AJ. Treatment or cure of right ventricular outflow tract tachycardia. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(1):1038.
4. Mehrotra A, et al. Electrocardiogram characteristics of out-flow tract ventricular tachycardia. *Card Electrophysiol Clin*. 2014;6(3):553-565.
5. Rodstein M, et al. Mortality study of the significance of extrasystoles in an insured population. *Circulation*. 1971;44(4):617-625.
6. Desai DC, Hershberg PI, Alexander S. Clinical significance of ventricular premature beats in an outpatient population. *Chest*. 1973;64(5):564-569.
7. Bethge K, et al. Incidence and prognostic significance of ventricular arrhythmias in individuals without detectable heart disease. *Eur Heart J*. 1983;4(5):338-346.
8. Ataklte, F., et al., Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*, 2013. 112(8): p. 1263-70.
9. Lin, C.Y., et al., Long-term outcome of multiform premature ventricular complexes in structurally normal heart. *Int J Cardiol*, 2015. 180: p. 80-5.
10. Lin, C.Y., et al., Long-Term Outcome of Non-Sustained Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts. *PLoS One*, 2016. 11(8): p. e0160181.
11. Noda T, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1288-94.
12. Viskin S. Idiopathic polymorphic ventricular tachycardia: a "benign disease" with a touch of bad luck? *Korean Circ J*. 2017;47:299-306.
13. Viskin S, et al. The "short-coupled" variant of right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? *J Cardiovasc Electrophysiol*.
14. Ling Z, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:237-43.
15. Hohnloser SH, et al. Efficacy and safety of d-sotalol, a pure class III antiarrhythmic compound, in patients with symptomatic complex ventricular ectopy. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. The d-Sotalol PVC Study Group. *Circulation*. 1995;92:1517-25.
16. Ban JE, et al. Electrophysiological characteristics related to outcome after catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmia originating from the papillary muscle in the left ventricle. *Korean Circ J*. 2013;43:811-8.
17. Liu Y, et al. Catheter ablation of fascicular ventricular tachycardia: long-term clinical outcomes and mechanisms of recurrence. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:1443-51.
18. Knecht S, et al. Long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation ablation: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:522-8.
19. Ban JE, et al. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of premature ventricular complexes associated with left ventricular dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace*. 2013;15:735-41.

Koroner Arter Hastalığında Ventriküler Aritmi ve Ani Kardiyak Ölüm İlişkisi

Derleyen

Dr. Eyüp Özkan

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Aritmi Kliniği

Giriş

Ani kardiyak ölüm, önceden ölümcül görünen herhangi bir durumu olmayan bir kişide, kısa bir süre içinde, genellikle semptomların başlangıcından ≤ 1 saat içinde kardiyak bir nedenden kaynaklanan beklenmeyen doğal ölümü tanımlar. Algılanabilir nabız kaybı ile kendini gösteren dolaşım belirtisi yokluğu, solunum hareket kaybı ile kardiyak aktivite aniden kesilir. Kardiyak arrestten kaynaklanan ani kardiyak ölüm (AKÖ), tüm ölümlerin tahmini olarak %15-20'sini oluşturmaktadır. Canlandırma oranları dünya genelinde genel olarak iyileşiyor olsa da, ani kalp durması geçiren bireylerin çoğu hayatta kalamaz. AKÖ en sık edinsel yapısal kalp hastalığı olan yaşlı erişkinlerde gelişir, ancak altta yatan kalıtsal bozukluklara olan gençlerde de nadiren görülür. Koroner kalp hastalığı (KKH), AKÖ'nün altında yatan en yaygın patoloji olarak bilinir, bunu kardiyomyopatiler, kalıtsal aritmi sendromları ve kalp kapak hastalığı izler. AKÖ'den kurtulanların epidemiyolojik çalışmalarına dayanan varsayım, bu tür hızlı ölümlerin genellikle altta yatan koroner kalp hastalığı (KKH) ortamındaki ölümcül ventriküler aritmilere bağlı olduğudur⁽¹⁾. AKÖ'nün altında yatan patolojilerin ve mekanizmaların artan heterojenliği, ölümden önce altta yatan kardiyak durumun sık sık tanınmaması ile daha da büyüyen AKÖ'nün önlenmesi için büyük zorluklar sunar. Öyleki yüksek riskli hastalarda AKÖ'nün önlenmesi için KKH ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin (ICD'ler) tedavisi ve önlenmesindeki büyük ilerlemelere rağmen AKÖ, tüm ölümlerin %15-20'sinden sorumlu olduğu tahmin edilen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir⁽²⁾.

AKÖ'nün en sık nedeni olarak görülen KKH bağlı ölümlerde görülen dik düşüş, AKÖ'lerde o kadar belirgin olmamış ve bu farklılığın nedenleri henüz tam anlaşılammıştır. Özellikle toplumun belirli alt grupları arasında KKH ve/veya ventriküler aritmiden bağımsız artan bir AKÖ oranı olabilir. Ek olarak AKÖ'lerin en büyük oranını oluşturan yerleşik kalp hastalığı olmayan düşük riskli bireylerde AKÖ önleyici stratejiler bulunmamaktadır.

Koroner arter Hastalığı ile AKÖ

En bilinen ilişki akut miyokardial infarktüs(AMI) ile birliktir. İlk ritm ventriküler fibrilasyon (VF) olarak tanımlanan hastane dışı kardiyak arrestlerin yaklaşık yarısında AMI mevcuttur. Benzer şekilde AMI ile hastaneye yatırılan hastaların %5-10'unda hastane başvurusundan önce VF veya sustain VT izlenirken, hastane kabul sonrası ilk 48 saat içerisinde %7.6'sında izlenmektedir. Akut iskemi haricinde koroner arter hastalığının uzun döneminde de ventriküler artimi ve AKÖ ilişkisi bilinmektedir. Önceden var olan KKH, AKÖ riskinde 2.8-5.3 kat artışla ilişkilendirilmiştir ve miyokard infarktüsü (MI) geçirdikten sonra kadınlar ve erkekler sırasıyla 4 ila 10 kat daha yüksek AKÖ riskine sahiptir⁽³⁾. Geçirilmiş miyokard infarktüsü sonrası AKÖ dışı ölüm nedenleri 18 aya kadar artış gösterse de mutlak AKÖ oranı MI sonrası ilk 30 günde en yüksek seviyededir ve zamanla giderek azalır⁽⁴⁾. MI sonrası AKÖ insidansı, optimal tıbbi tedavi ve revaskülarizasyon uygulanan hastalarda yılda %1 kadar düşük oranlarla, KKH mortalitesine paralel olarak zamanla azalmıştır⁽⁵⁾. Bununla birlikte, MI sonrası hastaların belirli alt gruplarında oranlar yüksek kalmaktadır. Koroner kalp hastalığı genellikle 3 şekilde AKÖ' ne neden olur. AKS'nin hastane evresindeki ventriküler aritmi (VA) insidansı, esas olarak erken ve yoğun revaskülarizasyon stratejileri ve yeterli farmakolojik tedavinin erken başlatılması nedeniyle son yıllarda azalmıştır. Bununla birlikte, AKS'li hastaların %6'sına kadarında, semptomların başlamasından sonraki ilk 48 saat içinde, çoğunlukla reperfüzyondan önce veya sırasında VT veya VF gelişir. Hızlı ve tam koroner revaskülarizasyona ek olarak, VA'ları kontrol etmek için farmakolojik olmayan müdahaleler (kardiyoversiyon, defibrilasyon, pacing ve kateter

ablasyonu) ve ayrıca farmakolojik tedavi (anti-aritmik olmayan ve anti-aritmik ilaçlar) gerekli olabilir. İlk olarak MI sırasında veya sonrasında, devamında MI olmaksızın koroner iskemi ile tetiklenme, son olarak önceki MI veya koroner iskemiye sekonder gelişen miyokardiyal yapısal değişiklikler (fibrozis, sol ventrikül dilatasyonu ve skar gibi) ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir. AKÖ'yü tetikleyen potansiyel altta yatan mekanizma, olduğu ortama ve hastalığın kronikliğine bağlı olarak da farklılık gösterir. En yaygın iki mekanizma, akut iskemi ve/veya enfarktüsün tetiklediği polimorfik VT/VF ve bir miyokardiyal skar içindeki veya çevresindeki reentran bir devreden kaynaklanan VF'ye dejenere olan monomorfik VT olduğu düşünülmektedir. Bu birincil aritmik nedenlere ek olarak, MI sonrası popülasyondaki AKÖ'lerin önemli bir bölümünün miyokard rüptürü ve/veya yaygın yeniden enfarktüs gibi aritmik olmayan nedenlere bağlı olduğu görülmektedir. Son dönem iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda, akut pompa yetmezliği ve/veya nabızsız elektriksel aktivite (NEA) ile sonuçlanan solunum durması veya primer bradiaritmiler gibi diğer ölüm biçimleri de AKÖ'nün önemli bir bölümünü oluşturur. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve KY semptomlarının şiddeti, halihazırda önceden MI ve/veya iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda AKÖ riskinin en güçlü belirleyicileridir. MI sonrası ölüm riski, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %40'a düşene kadar kademeli olarak artarken, LVEF azaldıkça bu risk katlanarak artar⁽⁶⁾. Klinik çalışmalarda LVEF<%30 ve dekompanze kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 2 yıllık bir medyan takipte AKÖ oranları %10'a ulaşır. Koroner arter hastalığı olan düşük ejeksiyon fraksiyonu olan popülasyonlarda yapılan randomize çalışmalarda geçirilmiş MI öyküsü, iskemik dilate kardiyomiyopati, LVEF <%35 ve NYHC Class II ve III olanlarda ICD tedavisi önerilmektedir. Buna karşılık, ICD tedavisi MI sonrası erken dönemde (40 gün içinde) muhtemelen bu zaman penceresi içerisinde aritmik olmayan ölüm nedenlerinin baskınlığından dolayı mortaliteyi azaltmaz. Yalnızca LVEF ve sistolik KY derecesine dayalı olarak AKÖ riskinin sınıflandırılmasının iyi bilinen iki önemli sınırlaması vardır. Bunlardan birincisi LVEF ve NYHC sınıflamasının AKÖ dışı kardiyovasküler ölüm nedenleri ile de yakından ilişkili olmasıdır. İkincisi ise iler LVEF düşüklüğü olan hastaların AKÖ'e kıyasla KY den ölüm riskinin daha yüksek olmasıdır.

Özetle iskemik kalp rahatsızlığı ventriküler aritmiler ve AKÖ için yüksek risk teşkil etmektedir. Genel olarak VA'nın yönetimi VE AKÖ'nün önlenmesi uygun tedavi seçimi noktasında, aritmeye neden olabilecek ya da mevcut olan aritmeyi şiddetlendirecek tıbbi durumlara, artiminin oluşturduğu riske ve potansiyel tedavinin kar-zarar ilişkisine odaklanılır. Daha önceki klavuz önerilerine temel oluşturan randomize kontrollü çalışmalar doğrultusunda medikal tedaviler, implantable cihazlar ve ventriküler aritmiler için ablasyon seçenekleri mevcuttur.

Medikal tedavide beta blokerler dışında, şu anda mevcut olan anti-aritmik ilaçların, yaşamı tehdit eden VA'ları olan hastaların birincil yönetiminde veya AKÖ'nün önlenmesinde etkili olduğu randomize klinik çalışmalarda (RKÇ'ler) gösterilmemiştir. Amiodaron ile yapılmış bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar gösterilmiş olsa da bu sonuçlarda tutarlılık izlenmemiştir⁽⁷⁾. Öte yandan da anti aritmik ilaçların potansiyel yan etkileri nedeniyle dikkatli seçilmesi gerekir.

Beta blokerlerin anti-aritmik etkinlik mekanizması, sempatik olarak aracılık edilen tetikleyici mekanizmaların beta-adrenoreseptör blokajını, sinüs hızının yavaşlamasını ve muhtemelen ryanodin reseptör kanalı tarafından aşırı kalsiyum salınımının inhibisyonunu şeklindedir. Beta blokerler, kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalarda ventriküler ektopik atımları ve aritmeyi baskılamaları yanı sıra, bir dizi kardiyak bozuklukta AKÖ'yü azaltmada etkilidir. Bu bakımdan anti-aritmik ilaç tedavisinin temel dayanağı olarak kabul edilebilecek etkili ve genellikle güvenli anti-aritmik ajanlardır. Amiodaron, depolarizan sodyum akımlarını ve repolarize edici akımları ileten potasyum kanallarını bloke etmeyi içeren geniş bir etki spektrumuna sahiptir; bu eylemler, otomatisiteyi ve yeniden girişi etkileyerek VA'ları engelleyebilir veya sonlandırabilir. Kalp Yetersizliğinde Ani Kardiyak Ölüm (SCD-HeFT) çalışması, LVEF ≤%35 olan hastalarda plaseboya karşı amiodaron tedavisi için sağkalım yararı olmadığını göstermiştir⁽⁸⁾. Ancak sodyum kanal blokerlerinin aksine amiodaron KY hastalarında mortaliteyi artırmadan kullanılabilir. Bilinen sistemik yan etki nedeniyle yakın takibi gerekmektedir. Beta bloker özelliklerine sahip sotalol geç potasyum kanal inhibitörü olarak VA baskılanmasında etkilidir. Sotalol sustain VT ve ICD'si olan 146 hastada yapılan bir çalışmada plaseboya göre ICD şoklaması ve VT insidansının azalmasında üstün çıkmıştır ancak sağkalım üzerine etkisi bulunmamıştır⁽⁹⁾. Sotalolün anti-aritmik dozlarının kullanımı, özellikle vücut kitle indeksi

düşük veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EKG kullanılarak dikkatli bir izleme gerektirir. Kombine anti aritmik tedavi kullanımı konusunda yeterli veri bulunmamakla birlikte, sık ICD'si olup sık VT'si olan hastalarda Na kanal blokerleri ile K kanal blokerleri (meksiletin-sotalol/amiodaron, flekainid/propafenon) kombinasyonları VT nüks ve şoklamalarını azaltmıştır. Yine ranolazin dirençli bazı VT vakalarında kombine tedavide kullanılabilir.

AVID çalışmasında ICD, AKÖ'den kurtulan veya hemodinamik olarak instabil VT'si olan hastalarda antiaritmik ilaç tedavisine (amiodaron başta olmak üzere) göre sağ kalımı iyileştirme ve mortaliteyi azaltmada %7 mutlak risk azaltması, % 27 oranında da 2 yıllık rölatif risk azaltması sağlayarak üstün bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Bu çalışmanın başı çektiği ve sonrasında RKÇ'den elde edilen verileri kullanan müteakip bir metaanaliz, ikincil önleme ICD'leri ile hem aritmik hem de tüm nedenlere bağlı ölümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi ⁽¹¹⁾. Bunun sonucunda da 2017 AHA ve 2015 ESC klavuzlarında VT/VF nedeniyle AKÖ'den sağ kalan veya hemodinamik olarak stabil olmayan VT yaşayan iskemik kalp hastalığı olan hastalarda anlamlı sağkalım 1 yıldan uzun bekleniyorsa ICD önerilmektedir. AMI sonrası 6-12 hafta sonra LVEF' nin değerlendirilerek primer koruma ICD için karar verilmesi klavuz önerisidir. Erken ICD implantasyonu (AMI sonrası <40 gün) tam olmayan revaskülarizasyon, önceden bilinen LVEF düşüklüğü ve MI başlangıcından 48.saatten sonra hayatı tehdit edici aritmi ortaya çıkması gibi özel durumlarda önerilmektedir. VT ablasyonu, iyi tolere edilen VT'si olan seçilmiş hastalarda bir alternatif olarak kullanılmıştır ve nüksleri azalttığı görülmektedir, ancak uzun vadeli mortalite üzerindeki etkisi bilinmemektedir; bu yaklaşımı ICD implantasyonuna alternatif olarak önermek için henüz yeterli kanıt yoktur.

Kaynaklar

1. Hinkle LE, Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation*. 1982;65:457-464.
2. Gillum RF. Geographic variation in sudden coronary death. *Am Heart J*. 1990;119:380-389.
3. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med*. 2005;352:2581-2588.
4. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA*. 2008;300:2022-2029.
5. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Makikallio TH, Juhani Airaksinen KE, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:652-658.
6. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2009;6:836-847.
7. Amiodarone Trials Meta Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*1997;350:1417-1424.
8. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*1991;324:781-788.
9. Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol*1999;33:46-52.
10. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 337 (1997), pp. 1576-1583
11. S.J. Connolly, A.P. Hallstrom, R. Cappato, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. *Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J*, 21 (2000), pp. 2071-2078

Kalp Yetersizliği ve Ani Kardiyak Ölüm: CRT-P' mi CRT-D'mi?

Derleyen

Doç. Dr. Batur Kanar

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD

Günümüzde düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan kalp yetersizliği hastalarının %30-50'sinde mortalite sebebi ani kardiyak ölümdür. Nadir olarak ani kardiyak ölümlerin tanımlanabilir bir patofizyolojik tetikleyicisi vardır. Örneğin; miyokard enfarktüsü, katekolamin dalgalanmaları veya elektrolit dengesizlikleri gibi, ancak çoğu durumda altta yatan mekanizması net olarak tanımlanamamıştır. Reverse sol ventrikül remodelling ve fibrozun oluşturmuş olduğu substratın ön planda sorumlu olabileceği düşünölmektedir^(1,2).

Son zamanlarda kalp yetersizliği ile ilgili yapılmış olan çok merkezli ve geniş çaplı klinik çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; Düşük EF'li hastalarda, özellikle de daha hafif semptomları olanlarda, ölümlerin yüksek bir oranı aniden ve beklenmedik bir şekilde meydana gelmektedir⁽³⁾. Bu ani kardiyak ölümlerin büyük çoğunluğunu ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistol dahil olmak üzere elektriksel bozukluklar oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkları iyileştiren veya klinik seyrini yavaşlatan güncel tedaviler yıllık ani kardiyak ölüm prevalansını azaltmaktadır. Ancak bu tedavi algoritmaları oluşmuş bir aritmik olayın rekürensini tedavi edememektedir. İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör (ICD) bu hasta popölasyonunda efektif olarak mortal ventriküler aritmileri ve hatta bradiaritmileri önleyebilmektedir^(3,4). Günümüzde bazı antiaritmik ilaçlarda ventriküler taşiaritmileri ve ani kardiyak ölümleri azaltabilse de total mortaliteyi azaltamamakta hatta arttırmaktadırla⁽⁵⁾. 40.000' den fazla hasta içeren geniş çaplı kalp yetersizliği çalışmalarından oluşmuş meta analizlere göre ani kardiyak ölüm kalp yetersizliği hastalarında %44' den fazla oranda azalmıştır^(1,4). Elbette bu orandaki azalma da güncel kalp yetersizliği kılavuzlarında önerilmekte olan beta blokör, anjiyotensin değiştirici inhibitörü, anjiyotensin II reseptör blokörü, spironalokton, valsartan/sakubitril ve kardiyak resenkronizasyon terapisi (CRT) tedavilerinin katkısı büyüktür. Her ne kadar iskemik kardiyomyopati sebepli düşük EF'li hastalarda ICD tedavisinin mortalite benefiti non-iskemik kardiyomyopati hastalara oranla daha fazla olsa da her iki grupta önemli oranlarda ani kardiyak ölüm prevalansında azalma gösterilmiştir⁽⁶⁻⁸⁾. Uygun seçilmiş düşük EF'li gerek iskemik gerekse de non-iskemik kardiyomyopati hastalarda CRT'nin mortalite ve morbiditeyi azalttığı hatta yaşam kalitesi skorlarını arttırdığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Ancak yapılmış olan subgrup analizlerinde bu mortalite benefiti non-iskemik kardiyomyopati hastalarda daha fazla görölmektedir. CRT'nin kalp yetersizliğinde fayda sağlamasının etiyopatogenezinde 'reverse remodelling' yer aldığı ön görölmektedir. İskemik kardiyomyopati hastalarda daha yaygın skar dokusunun olması reverse remodelling oranlarını düşürmektedir ve bu durumda iskemik kardiyomyopati hastaların CRT benefitinde azalma sebep olmaktadır^(8,9).

Düşük EF'li kalp yetersizliği olan normal sinüs ritminde ve ICD implantasyonu endikasyonu mevcut hastalarda QRS genişliği 130-149msn ise sınıf IIa endikasyon ile CRT-D (CRT ve ICD içerikli terapi) ve 150msn üzerinde ise sınıf I endikasyon ile güncel tedavi kılavuzları tarafından önerilmektedir (2,10). CRT-P (sadece CRT özellikli terapi)'ye ICD eklenmesinin ani kardiyak ölüm, total mortalite ve morbidite de azalma sağlayacağı büyük oranda düşünölse de bu iki tedaviyi birebir karşılaştıran çok kısıtlı sayıda randomize kontrollü klinik çalışma mevcuttur. 1520 hastanın dahil edildiği COMPANION çalışmasında düşük EF'li hem iskemik hem de noniskemik kardiyomyopati kalp yetersizliği olan hastalarda CRT-P ile biventriküler kalp pili uyarılmasına ICD eklenmesinin etkileri sadece optimal medikal tedavi (OMT) alan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım olan ölüm ve hastane yatışı göz önüne alındığında; CRT-P primer sonlanımı OMT alan kontrol grubuna göre %34 azaltmış

olup ($p < 0.002$), CRT-D grubu %40 azaltmıştır ($p < 0.001$)⁽¹¹⁾. DANISH çalışmasında noniskemik kardiyomyopati hastalarda ICD' nin ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler mortaliteye etkisi OMT ile karşılaştırılmıştır. Subgrup analizlerinde %58 hastaya CRT uygulandığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada CRT-P primer sonlanım açısından CRT-D ye istatistiksel olarak inferior bulunmamıştır⁽¹²⁾. DANISH çalışmasının sonuçları 'herkese uyan tek bir beden' endikasyonu olmadığını ve klinisyenlerin CRT ve/veya ICD' ye uygun olup olmadığını belirlerken yaş ve komorbiditeyi bireysel olarak dikkate alması gerektiğini vurgulamaktadır.

Düşük EF'li kalp yetersizliği olan hastalarda sadece sağ ventrikülden pace işleminin yapılması hem kliniği daha kötüleştirmekte hemde EF'yi düşürmektedir. RAFT çalışmasının subgrup analizinde her ne kadar CRT ile sağ ventrikül pace işleminin yapılması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiş olsa da; klinik pratikte düşük EF'li kalp yetersizliği olan hastalara ani kardiyak ölümü önlemek için ICD implante edildiğinde veya ileri derece atriyoventriküler blokları önlemek için kalp pili takıldığında hastalarda ilerleyen yıllarda klinikte bozulma sebebi ile CRT' ye upgrade edildiği görülmüştür^(2,13).

Sonuç olarak, düşük EF' li kalp yetersizliği olan bir hastalarda CRT endikasyonu mevcut ise CRT-P yerine CRT-D tercih etmek klinik sonlanımlar açısından daha faydalı olabilmektedir. Çünkü, EF<%35 olması sebebi ile CRT endikasyonu bulunan hastalara primer koruma amaçlı ICD güncel kılavuzlar tarafından zaten önerilmektedir. Endikasyon açısından gri bölgede kalan hastalarda da yaş, kardiyomiyopati etiopatogenezi ve kliniğine göre karar vermenin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? Eur Heart J. 2020 May 7;41(18):1757-1763. doi: 10.1093/eurheartj/ehz553. PMID: 31390006; PMCID: PMC7205466.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Eur Heart J. 2021 Oct 14.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.
4. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, Dargie HJ, Granger CB, Kjekshus J, Kuşber L, Latini R, Maggioni AP, Packer M, Pitt B, Solomon SD, Swedberg K, Tavazzi L, Wikstrand J, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV. Declining risk of sudden death in heart failure. N Engl J Med 2017;377:41-51.
5. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225-237.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-883.
7. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-1230.
8. eggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. Heart 2018;104:144-150.
9. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013;34:3547-3556.
10. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022 May;75(5):430. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.004.
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
12. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221-1230.
13. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial. Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med 2010;363:2385-2395.

Hipertrofik Kardiyomiyopatide Risk Değerlendirmesi

Derleyen

Doç. Dr. Çağlar Özmen
Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji AD

Hipertrofik kardiyomiyopatide (HKMP), ani kardiyak ölüm (AKÖ) açısından en yüksek risk altındaki hastaları belirlemek için yılları içinde birçok risk algoritma modelleri geliştirilmiş ve halen geliştirilmeye devam edilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopatide AKÖ tahmininde yer alan faktörlerin yetersiz olduğuna dair artan kanıtlar, AKÖ'ye yol açan temel mekanizmaların yeni risk belirteçleri ile geleneksel risk belirteçlerini desteklemeye yönelik kritik ihtiyacı ortaya koymaktadır⁽¹⁾.

Ani kardiyak ölümü tahmin etmek için ESC tarafından bir nicel risk puanlama algoritması belirlenmiştir⁽²⁾. ESC nicel risk puanlama algoritması, 7 demografik ve klinik değişkeni içermektedir: Yaş, ailede ani kardiyak ölüm, açıklanamayan senkop, non-sustain VT, LV maksimal duvar kalınlığı, sol atriyum çapı ve maksimal LV çıkış yolu gradiyenti. Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü: Birinci derece akrabada, 40 yaşından önce ani kardiyak ölüm veya HKMP tanısı ölümden önce veya sonra kesinleşmiş birinci derece akrabada, herhangi bir yaşta ani kardiyak ölüm. Non-sustain VT: Son veya önceki incelemelerde en az 24 saatlik Holterde, ≥ 120 atım/dakika hızında ≥ 3 atım ve < 30 sn VT. Maksimal duvar kalınlığı: İki-boyutlu EKO'da parasternal kısa aks pencerede mitral kapak, papiller adale ve apeks seviyesinden anteriyör septum, posteriyör septum, lateral duvar ve posteriyör duvarlarda ölçülen en yüksek duvar kalınlığı hangisi ise o değerlendirilmelidir. Maksimal LV çıkış yolu gradiyenti: Hastanın aldığı ilaç tedavisinden bağımsız olarak, Pulse veya Continuous Doppler EKO ile apikal üç veya beş boşluk pencereden, istirahatta ve Valsalva manevrası sırasında pik gradiyent ölçülmeli, yüksek olan kullanılmalıdır. Skorlamadaki puanlandırmalar sonucunda, $< 4\%$ düşük risk, $\geq 4\%$ - $< 6\%$ orta risk, $\geq 6\%$ yüksek risk olarak tanımlanmıştır. ESC modeli, standartlaştırılmış bir klinik yaklaşım önerir, ancak artan AKÖ riskine sahip HKMP hastalarını belirlemek için geliştirilmiş ACC/AHA bireysel risk algoritması stratejisine (%95) kıyasla önemli ölçüde daha düşük hassasiyetle (%33) ilişkilidir⁽³⁾. Bununla birlikte, ESC risk modellemesinin, klinik sonucun bilindiği bir hasta popülasyona geriye dönük olarak uygulandığında, hastaların önemli bir kısmında, AKÖ'ü öngöremediği gösterilmiştir⁽⁴⁾. ESC risk modellemesindeki bu düşük hassasiyet için potansiyel olarak bir dizi faktör sorumludur. İlk olarak, nicelleştirilmiş bir istatistiksel algoritmaya zorunlu olarak güvenmek, HKMP gibi heterojen bir genetik hastalığı olan bireyleri yönetmede oldukça zordur. Çünkü, bu tür skorlama modelleri doğası gereği statiktir ve LV apikal anevrizması ve yaygın geç gadolinyum tutulumu gibi güçlü kardiyak MR'a dayalı belirteçler gibi yeni ortaya çıkan risk faktörlerinin dahil edilmesini önler.

Hipertrofik kardiyomiyopatide AKÖ'ü öngördürücülüğü için ACC/AHA bireysel risk algoritması stratejisinde: vazovagal olma olasılığı düşük olan yakın zamanda açıklanamayan senkop; 1. derece yakın akrabalarda aritmi ile ilişkili olabilecek AKÖ; Holter veya uzun süreli ayaktan izlemede tekrarlayan ve/veya uzun süreli nonsustained VT epizodları; masif sol ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı > 30 mm); kardiyak MR'da yaygın geç gadolinyum tutulumu; genellikle sistolik disfonksiyonla birlikte kalp yetmezliği; ve bölgesel skarlı ince duvarlı akinetik LV apikal anevrizması yer almaktadır⁽³⁾. Bununla birlikte, AKÖ geçiren kişilerin küçük bir kısmında bu öngördürücülerin hiçbirine sahip olmadıkları da gözlenmiştir.

Hipertrofik kardiyomiyopatideki ventriküler aritmogenez; yapısı bozulmuş hücrel substrat, anormal ventriküler anatomi, hemodinamikteki dinamik değişiklikler ve miyokardiyal iskemi ile ilişkilidir (Figür 1).

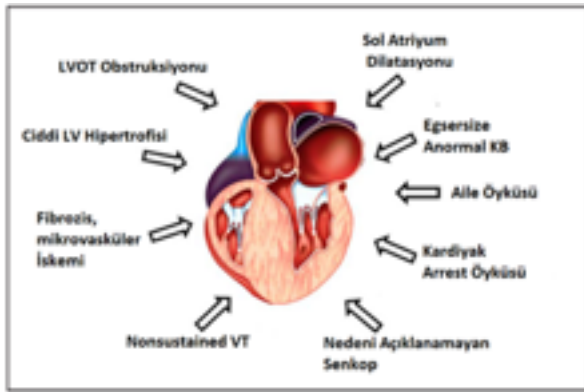
Hipertrofik kardiyomyopatide yaygın bulgular olan düzensiz hücresel yapılar ve miyokardiyal fibrozis, hastaları re-entry mekanizmasından kaynaklanan aritmik olaylara yatkın hale getirmektedir. Bu patolojik özellikler artık kardiyak MR görüntüleme geç gadolinyum tutulumu (LGE) ile kolaylıkla tanımlanabilmektedir. Geç gadolinyum tutulumunun, özellikle de düşük- orta riskli hastalarda AKÖ riskini değerlendirmek için ek bilgi sağlayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur⁽⁵⁾. ACC/AHA kılavuzu, LGE'yi AKÖ için öngördürücü bir belirteç olarak kabul eder; Ancak, Avrupa kılavuzu, LGE'yi bir prognostik bir belirteç olarak kabul etmemektedir⁽¹⁾.

Son yıllarda, kardiyak MR görüntüleme sayesinde, sol ventrikül apikal anevrizmaları olan ve sıklıkla bölgesel skarlaşma ve midkaviter bölgede kalınlaşması olan bir hasta alt grubunun daha sık tanımlanmasına olanak sağlamıştır⁽¹⁾. Sol ventrikül apikal anevrizması, monomorfik VT için re-entry bölgesinin önemli bir anatomik kaynağıdır ve skarlı apikal anevrizma kenarı ile miyokardın birleşimi bölgesinden ortaya çıkmaktadır. Tüm bu özellikler, sol ventrikül apikal anevrizmasının HKMP'de yeni bir risk belirteci olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Miyokard iskemisi, HKMP'de AKÖ için her zaman göz önünde bulundurulması gereken bir prediktif faktördür⁽¹⁾. Midkaviter hipertrofi, intimal hiperplazi ve azalmış lümen boyutu dahil küçük intramural koroner arterlerin belirgin yapısal anormallikleri, miyokardiyal iskeminin patolojik temelini oluşturmaktadır. Miyokardiyal iske mi, hastalığın yerleşik bir patofizyolojik özelliğidir ve AKÖ için güçlü ve bağımsız bir belirleyici olarak kabul edilmektedir.

Sonuç ve gelecek perspektifleri

Hipertrofik kardiyomyopati, nispeten pek etkili olmayan tedavi seçenekleri ve kötü prognoz ile ilişkili kalıtsal bir kalp hastalığıdır⁽⁵⁾. Genotipleme, biyobelirteçler, kardiyak MR görüntüleme, mikrovasküler ve otonomik disfonksiyon, miyokardiyal iske mi ve miyokardiyal hücre sel desorganizasyon da dahil olmak üzere AKÖ'nün çok faktörlü patofizyolojisi, risk sınıflandırma modellerinin gelişiminde önemli zorluklar yaratmaktadır. Ancak, son 20 yılda, klinik seyri önemli ölçüde değiştiren risk algoritma modelleriyle hasta yönetiminde önemli yol katedilmiştir. Sonuç olarak, tüm bu risk algoritma modellerinin öneminin farkında olarak, bireysel hekim yargısının ve tıbbi muhakemenin rolü hafife alınmamalı ve hastalar bir bütün olarak değerlendirilmelidir.



Figür 1: Hipertrofik kardiyomyopatide ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümün potansiyel mekanizmaları.

Kaynaklar

1. Geske JB, Ommen SR, Gersh BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. JACC Heart Fail. 2018;6:364–375.
2. Elliot PM, Anastakis A, Borger MA, et al. ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2014;35:2733–2779.
3. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. JAMA Cardiol 2019;4:644–657.
4. Wang J, Zhang Z, Yuancheng L, et al. Variable and limited predictive value of the European Society of Cardiology hypertrophic cardiomyopathy sudden-death risk model: a meta-analysis. Can J Cardiol 2019;35:1791–1799.
5. Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, Carter RE, Kapa S, Ommen SR, Demuth SJ, Ackerman MJ, Gersh BJ, Arruda-Olson AM, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using a convolutional neural network-enabled electrocardiogram. J Am Coll Cardiol. 2020;75:722–733.
6. Aro AL, Nair SG, Reinier K, et al. Population burden of sudden death associated with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2017;136:1665–1667.

Kalıtsal Birincil Aritmi Sendromlarında Risk Sınıflaması

Derleyen

Dr. Burak Hünük

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji A.B.D.

Giriş ve Epidemiyoloji

Kalıtsal Birincil Aritmi Sendromları, konvansiyonelyöntemlerle gösterilebilen yapısal kalp hastalığı saptanmayan ve çoğunlukla genç bireylerde kardiyak iyon kanallarında veya bu kanalların fonksiyonlarını düzenleyen proteinlerde mutasyonlar/varyasyonlara ikincil gelişen ölümcül disritmilerle tanımlanan moleküler kalıtsal hastalıklardır⁽¹⁾. Batı toplumlarında yapılan otopsi ve toksikoloji çalışmalarında <35 yaş toplumda tüm ani kardiyak ölümlerin (AKÖ) yaklaşık %40'ı ani aritmik ölüm sendromu (AAÖS [SADS]) olarak tanımlanmıştır ve birincil aritmi sendromları olası en sık nedendir⁽²⁾. Toplumda en sık görülen alt tipleri Uzun/Kısa-QT, Brugada, Erken Repolarizasyon ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Sendromları olan bu hastalıkların gerçek toplumsal prevalansları ile ilgili bilginiz kısıtlıdır zira klinik ve EKG gibi belirtileri çoğu zaman maskelenmiş şekilde olup uygun fizyolojik (egzersiz, ateş, uygu, stres, vagal tonus artışı, vb), kimyasal (ilaç etkisi, elektrolit dengesizliği) veya çevresel (sıcaklık değişimi, ani ses, vb) faktörlerle uyarılıp çoğu etkilenmiş bireyde AKÖ/döndürülmüş AKÖ ilk belirti olarak ortaya çıkmaktadır^(3,4).

Risk Düzeyi Tanımında Pratik Zorluklar

Kalıtsal aritmilerde genotip-fenotip uyumu ve fizyopatoloji halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir, prevalansları belirgin ırksal/bölgesel farklılar sergilemekte ve Brugada Sendromu başta olmak üzere hastalıkların bir kısmında genetik aktarım inkomplet penetrans göstermektedir^(1,4,5). Döndürülmüş-AKÖ geçmişi veya aritmik senkoku olan hastalarda karar vermek ve bu hastalıkların çoğunda kötü sonlanımı engelleyebilen intrakardiyak defibrilatör (İKD) kararı almak mevcut uluslararası kılavuzlar ve klinik veriler ışığında hayli kolaydır ancak günlük klinikte karşılaşılan hastaların önemli kısmı bu gruba uymamakta veya senkop etiyolojilerinden emin olunamamaktadır^(3,4). Daha da önemlisi, bu sendromlarda ölümcül disritmiler yaşam süresinin birkaç dekadını kapsayan uzun süreler boyunca yüksek olasılıklı kalmaya devam etmekte ve ilk ölümcül ventriküler aritmi tanıdan sonraki 10 ila 20 yıl arasında bile gelişebilmektedir^(1,3,6). Öte yandan, çoğu genç ve hayatının en üretken evresinde olup başka klinik yakınması olmayan bir toplumda implante edilebilir cihazlara karar verirken bu cihazların yaşam kalitesini bir miktar kısıtlayabildikleri ve uzun süreli takiplerde mekanik-enfektif cihaz komplikasyonlarının, uygunsuz şokların ve beden algısında bozuklukların kaçınılmaz olarak artabileceği de göz önüne alınmalıdır^(4,7). Bu zor soruları yanıtlarken faydalanılabilecek çeşitli risk belirteçleri/skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Kalıtsal aritmilerde yapılan çalışmalarda tanımlanan yıllık risk oranları kümülatif olarak beklenen yaşam süresine göre hesaplanmalı ve her hastalık özelinde periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir^(1,3). Literatürde karşılaştığımız ve bu yazıda paylaşmak istediğim bazı risk oranlarını değerlendirirken bir referans olması için, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 verilerine göz atmanın faydalı olabileceğini düşünüyorum⁽⁸⁾. Bu verilere göre 35-45 yaş arası bir vatandaşımızın 1 yıl içinde tüm nedenlere bağlı ölüm hızı erkeklerde yaklaşık 1/300, kadınlarda 1/500 civarında hesaplanmaktadır ve eşdeğer batı toplumlarından farklı değildir⁽⁹⁾. Bu yazıda, en sık görülen kalıtsal birincil aritmik sendromlar ile ilgili güncel risk sınıflama önerileri paylaşılacaktır. Tablo-1'de yüksek riskli hastalar için güncel kılavuz öneri özetleri paylaşılmış, Tablo-2'de ise orta riskli veya semptomları şüpheli hastalarda kullanılabilecek risk düzeyi belirleyici ek tetkikler özetlenmiştir.

Uzun QT Sendromu

Konjenital Uzun QT Sendromunun (uQTS) toplumdaki yaklaşık prevalansı 1:2000'dir ve birincil aritmi sendromlarının en yaygını olarak düşünülmektedir^(3,4,10). Hastalık, elektrolit bozukluğu veya anti-aritmik ilaç etkisi altında olmayan bireylerde, çoğunlukla potasyum, sodyum veya nadiren kalsiyumun voltaj bağımlı iyon

kanallarının alt birimlerini kodlayan genlerdeki genelde yüksek penetrans özellikli, Mendelyan geçiş izlenen otozomal dominant (nadir otozomal resesif Jervel-Lange-Nielsen Sendromu hariç) mutasyonlar nedeniyle kalp hızına göre düzeltilmiş EKG QT aralığının (QTd) uzaması (kadınlarda >480 ms, erkeklerde >470 ms) ile karakterizedir^(4,5,10). Aritmik olaylarla ilişkili koşullar çoğunlukla gene özgüdür ve çoğu aritmik olay uQT1'de fiziksel veya duygusal stres sırasında, uQT2'de ani gürültüler ve tetikleyici uyarılara bağlantılı olarak ve uQT3 hastalarında dinlenme veya uyku sırasında meydana gelir^(3-5,10). Uzamış QT aralığı, uQTS'nin ayırt edici özelliği olmasına rağmen, belirlenmesi dinamik yapısı nedeniyle zor olabilir. Genotip pozitif hastaların %37'si (LQT1) ila %10'u (LQT3) dinlenme halindeyken normal sınırlar içinde QT aralığına sahiptir^(11,12). Genetik tarama, uQTS vakalarının %75'inde hastalığa neden olan bir mutasyonu tanımlar ve pozitif genotipli vakaların %90'ını üç ana gen mutasyonları (uQT1,2 ve 3- sırasıyla KCNQ1, KCNH2 ve SCN5A) oluşturur⁽⁴⁾. Bahsi geçen tüm tanısal zorluklar göz önüne alındığında, Schwartz ve ark. tarafından egzersiz testinin 4. dakika QT uzamasını da hesaba katan ve kabaca tıbbi/aile öyküsü, yaş, semptomlar ve bazal QTd ölçümünü içeren bir uQTS tanısal puanlama sistemi önerilmiştir⁽¹²⁾.

Tedavisiz AKÖ riski ilk senkop sonrası %15-20/yıl ve 5 yılda %50'lere ulaşan bu sendromda döndürülmüş AKÖ ve aritmik senkoplar en kuvvetli risk öngördürücüsü olup mutlak İKD implantasyonu endikasyonu doğurur^(4,10). Ancak QTd mesafesi sınırdan geçen şüpheli bireylerde, uQTS tanısı koyulmuş tüm hastalarda ve birinci derece yakınlarında uQTS olan kişilerde risk öngördürücü olarak genetik çalışma yüksek önemle önerilmektedir zira bazı nadir mutasyon/polimorfizmler, Triadin mutasyonları, CALM mutasyonları, SCN5A veya KCNH2 mutasyonlarının bazal QTd>500 ms olan bireylerde birlikte saptanması gibi bulgular yıllık ventriküler olay riskini asemptomatik vakalarda %0,6'lara, semptomatik vakalarda beraberinde beta bloker kullanılsa bile %1,9'lara kadar çıkarmaktadır^(5,13). Bu veriler ışığında, daha düşük kanıt düzeyi ile de olsa bu hastalarda da İKD implantasyonu düşünülebilir.

Kanıt düzeyi henüz yüksek olmasa da, klinikte kolayca kullanılabilir "Yatarken ve Ayakta EKG-QTd Testi"⁽¹⁴⁾ hem olası tanı ihtimalini artırma, altta yatan genotip-fenotip ilişkisini belirleme, hem de beta bloker tedavi yanıtını değerlendirerek olası kötü olayları ve tedavi uyumunu gözleme şansı vermesi adına hem tanı hem de risk sınıflamasında ucuz, basit ve etkin bir test olarak görünmektedir. Ayrıca 24 ve 72 saatlik ritim Holter EKG kayıtlarının olası gün içi >500 ms QTd dönemlerini ve asemptomatik disritmi ataklarını saptama gücü yanında, T dalga alternansı ölçümü mümkün ise kötü prognozu öngördürebileceği ve şüpheli vakalarda hem tanı hem tedavide kullanılabilmesine dair kanıtlar mevcuttur⁽¹⁵⁾.

Brugada Sendromu

Brugada Sendromu (BS), sağ prekordiyal EKG derivasyonlarında spontan veya Na-kanal blokleri ilaçlarla uyarılan tipik bir ST paterninin izlendiği, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan, özellikle genç erkek bireylerde AKÖ ve/veya senkop olaylarına yol açabilen bir AKÖ sendromudur^(1,16,17). Vagal tonus, cinsiyet hormonları, çevresel sıcaklık ve sirkadiyen ritimdeki değişikliklerle bağlantılı olabilen oldukça dinamik EKG davranışları nedeniyle gerçek prevalansı belirlemek hayli zordur^(6,18). BS fenotipi ile ilişkili olan SCN5A başta olmak üzere en az 12 genetik mutasyon/polimorfizm gösterilmiştir ancak, SCN5A mutasyonu BS hastalarının %30'undan azında saptanmakta, genel toplumda da SCN5A %10-20 arasında asemptomatik kişilerde izlenebilmektedir^(1,5,6). Genetik tarama sonuçları ile ilgili veriler henüz tanıyı, prognozu veya tedaviyi etkilemekten uzaktır^(4,5,10).

BS risk sınıflaması güncel kılavuzlar ışığında sadece yüzey EKG ve kliniğe dayanmaktadır^(4,10). AKÖ öyküsü olanlar ve spontan Tip-1 Brugada Paterni izlenen hastalardan aritmik senkop tespit edilenler, yıllık %2,3 malign ventriküler disritmi riski taşımakta olup İKD tedavisi önerilirken, asemptomatik bireylerde ilaçla uyarılmış Tip-1 patern yıllık <%0.4 disritmi riski ile çok düşük risk grubunu oluşturmakta ve herhangi bir müdahale önerilmemektedir^(1,18).

Diğer kalıtsal aritmik sendromlarda da olduğu gibi en tartışmalı alan, klinikte sık karşılaştığımız, şüpheli semptomları olan veya asemptomatik olup EKG'de spontan Tip-1 patern izlenen, "orta" risk düzeyinde kabul edilen hastalardır. Bu grup hastalar yıllık yaklaşık %1 AKÖ riski taşımaktadır⁽¹⁹⁾ ve bu riskin mevcut genç BS toplumu düşünüldüğünde kümülatif olarak yıllar içinde ulaşabileceği düzey unutulmamalıdır. Öte yandan genç bir bireye implante edilebilir cihaz takma kararı da risk/fayda açısından iyi irdelenmelidir⁽⁷⁾. Bu zor karar için literatürde çeşitli risk düzenleyici klinik ve laboratuvar belirteçleri çalışılmıştır.

Bu yaklaşımlardan en tartışmalı olanı girişimsel programlı ventriküler stimülasyon (PVS) ile VT/VF indüklemenin gelecekteki malign disritmileri öngördürme gücüdür^(3,4,10). Bu konuda, özellikle Brugada ve ark.'nın merkezinden gelen ve tek merkezden bildirilen en uzun takipli hasta serilerini içeren veriler ile önemli bazı meta-analizler bu yaklaşımın orta riskli BS hastalarında riski öngördürebildiği ve tek başına/risk skor sistemlerinde mutlaka bulunması gereken bir yöntem olduğu yönündedir⁽¹⁹⁻²¹⁾. Bu verilerin aksine, yine Avrupa'nın referans merkezlerinden derlenen FINGER⁽²²⁾ ve PRELUDE⁽²³⁾ gibi bu defa çok merkezli kayıt çalışmalarında ise bu öngördürücü fayda saptanamamıştır. Bu verileri yorumlarken, metodolojilerdeki heterojenlik (PVS teknikleri/stimülasyon bölgeleri, vb), takip sürelerindeki farklılık göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut bulgularla uluslararası kılavuzlar PVS'yi orta riskli hastalarda düşük öneri düzeyi ile (IIb) önerse de^(4,10), özellikle tek merkezli ve daha az agresif (en fazla 3'lü ekstra stimulus 600/500/430 ms protokolü ve sadece RV apekten) protokollerde en fazla 2 ekstra atım ile indüklenen VT/VF'nin özellikle negatif öngördürücü gücünden, orta riskli veya şüpheli vakalarda faydalanılabilir^(21,24).

Ayrıca, tip 1 paternin periferik EKG derivasyonlarında da gözlenmesi, inferior erken repolarizasyon paterni, 1. Derece AV blok, fragmante QRS bulgusu, D1'de geniş S, aVR'de geniş R dalgası gibi EKG kriterlerinin⁽²⁵⁾ bir arada bulunmasının veya klinik/aile hikayesine efor testi toparlanma döneminde ST segment kubbesi belirginleşmesi, ventriküler efektif refrakter periyodun <200 ms olması, Sinüs nod disfonksiyonu gibi laboratuvar/girişim verilerinin çoklu şekilde eklendiği skor sistemlerinin orta riskli veya semptomları şüpheli hastalarda AKÖ öngördürücü rolleri ile ilgili veriler^(21,23,26) giderek artmaktadır.

Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi (KPVT)

Adölesan ve genç erişkinlerde katekolaminerjik aktivite ile atımdan atıma 180 derecelik aks değişikliği gösteren çift yönlü sık ventriküler ektopi ve VT'ler ile karakterize ve senkop/AKÖ ile giden, nadir ancak atlanmaması gereken bir birincil aritmik sendromdur^(1,10). İstirahat EKG'si çoğunlukla tamamen normaldir^(1,3). Kardiyak kalsiyum metabolizması/ryanodin reseptör ve fonksiyonlarını ilgilendiren mutasyonlar klinikten sorumludur⁽⁵⁾. Tedavisiz 30 yaşına kadar mortalite %50'dir (4). Tanı alan hastalar ve yakınlarına özellikle tanısız ve tedavi açısından genetik test önerilmekte, tanı alan kişiler ve asemptomatik de olsa tüm genetik taşıyıcılar uzun etkili non-selektif beta blokerler (Nadolol veya Isoproterenol) ile hemen tedaviye başlanmalı, yakınmalar devam ederse Flekainid ve/veya sol sempatik denervasyon tedavisi eklenmelidir^(4,5,10).

Döndürülmüş AKÖ olan veya optimal tedaviye rağmen senkopları devam eden hastaya İKD takılması önerilmektedir. Ancak İKD takılan hastaların yaklaşık %50'sinde uygun şokların devam ettiği ve bazı hastalarda VF fırtınasına yol açabildiği izlenmiştir⁽²⁷⁾. Mümkünse İKD takılmadan önce güncel kılavuzların önerdiği tüm diğer tedavilerin tolere edilen optimal dozda denenmesi önerilmektedir. Egzersiz testinin tedavi yanıtını değerlendirmede ve devam eden ektopiler, çok erken yaşta tanı koyulmuş olması gibi klinik parametreler ile birlikte düşünüldüğünde, kısıtlı risk öngördürücü değeri vardır⁽³⁾.

Kısa QT Sendromu

Hayli nadir bir birincil aritmik sendromu olan Kısa QT Sendromunda, tanı almış bireylerde doğrulanmış tek yüksek risk kriteri döndürülmüş AKÖ hikayesi ve belgelenmiş VT/VF'dir. Bu hastalara yüksek öneri düzeyi ile İKD yerleştirilmelidir. PVS risk öngördürücüsü değildir.

Sonuç:

Kalıtsal aritmik sendromlarda risk öngördürücülerinden haberdar olmak, yüksek riskli hastaların ve aile üyelerinin hayatını kurtarabilme potansiyeli taşıdığı gibi, bu sendromların önemli kesimini oluşturan asemptomatik hastaları da gereksiz girişim, komplikasyon ve maliyetlerden koruma imkanı sunmaktadır. Bu amaçla geliştirilen çoklu risk skora sistemleri en gelecek vadede çözümlerden biri olarak öne çıkmaktadır.

Tablo-2: Yüksek ve düşük riskli hastalar dışında, birincil aritmik sendromlara yaklaşımda ve risk düzeyi belirlemede kullanılacak klinik ve laboratuvar yöntemleri ile ilgili güncel literatür önerilerinin şematik özeti. (Ayrıntılar için ilgili sendrom başlığına bakınız)

Renk kodları:

Kırmızı: Yöntem risk sınıflamasında literatürde yüksek kanıt düzeyi ile önerilir

Turuncu: Yöntemin risk sınıflamasındaki gücü hakkında literatürde en az 2 ve daha fazla sayıda çok merkezli ve modellerde doğrulanmış veri mevcuttur

Sarı: Yöntemin risk sınıflamasındaki gücü hakkında literatürde tek merkezli ve henüz doğrulanmamış/çelişkili sonuçlar elde edilmiş veri mevcuttur

Siyah: Yöntemin risk sınıflamasında kullanılması önerilmez

?: Henüz veri yok/çok kısıtlı veri

Kalıtıl Birincil Aritmi Sendromları	12-derivasyon yüze EKG	Eforlu Ekg Testi	Ritim Holter	Elektrofizyolojik Çalışma/PVS	Genetik Çalışma
Uzun QT	Kırmızı	Turuncu	Turuncu	Siyah	Kırmızı
Brugada Sendromu	Kırmızı	Sarı	Sarı	Turuncu	Sarı
KPVT	Sarı	Kırmızı	Sarı	Siyah	Kırmızı
Kısa QT	Kırmızı	?	?	Siyah	Sarı

Tablo-1: Yüksek Riskli Kalıtıl Birincil Aritmik Sendromlarda Güncel Kılavuz Önerileri. (4 ve 10 numaralı referanslardan hazırlanmıştır)

Kalıtıl Birincil Aritmi Sendromları	Yüksek Risk Öneri Özetleri			
Uzun QT Sendromu	Daha önce döndürülmüş AKÖ olan hastalarda beta blokerlere ek olarak İKD implantasyonu önerilir (sınıf I; kanıt düzeyi B)	Yeterli dozda beta bloker alırken senkop ve/veya VT olan hastalarda İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIa; kanıt düzeyi B)	QTc >500 ms olduğunda, KCNH2 veya SCN5A'da patojenik mutasyonun asemptomatik taşıyıcılarında, beta blokerlere ek olarak İKD implantasyonu düşünülebilir (sınıf IIb; kanıt düzeyi C)	
Brugada Sendromu	Daha önce döndürülmüş AKÖ olan hastalarda İKD implantasyonu önerilir (sınıf I; kanıt düzeyi C)	Belgelenmiş spontan süreğen VT'si olan hastalarda İKD implantasyonu önerilir (sınıf I; kanıt düzeyi C)	Spontan tip 1 EKG paterni ve senkopu olan hastalarda İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIa; kanıt düzeyi C)	Programlanmış ventriküler stimülasyon sırasında indüklenebilir VF'si olan hastalarda İKD implantasyonu düşünülebilir (sınıf IIb; kanıt düzeyi C)
Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi	Daha önce kardiyak arrest geçirmiş hastalarda beta bloker +/- flekainid tedavisine ek olarak İKD implantasyonu önerilir (sınıf I; kanıt düzeyi C)	Optimum tedaviye rağmen tekrarlayan senkop veya polimorfik/çift yönlü VT olan hastalarda flekainid içeren veya içermeyen beta bloker tedaviye ek olarak İKD implantasyonu önerilir (sınıf I; kanıt düzeyi C)		
Kısa QT Sendromu	Döndürülmüş AKÖ veya belgeli VT/VF geçiren hastalarda İKD implantasyonu önerilir (sınıf I; kanıt düzeyi C)			

Kaynaklar

1. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Hear Rhythm* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Feb 25];10(12):1932–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011539>
2. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflo J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun 23 [cited 2022 May 15];374(25):2441–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27332903/>
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 May 15];6(1):58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111111/>
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–2867.
5. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepelri Shamloo A, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *EP Eur* [Internet]. 2022;1–61. Available from: <https://academic.oup.com/europace/advance-article/doi/10.1093/europace/euac030/6562982>
6. Antzelevitch C. J wave syndromes: molecular and cellular mechanisms. *J Electrocardiol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2018 Nov 5];46(6):510–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022073613004123>
7. Siskin M, Cerrone M, Shokr M, Aizer A, Barbhayya C, Dai M, et al. ICD shocks and complications in patients with inherited arrhythmia syndromes. *IJC Hear Vasc*. 2021 Dec 1;37:100908.
8. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710>
9. Death rate by age and sex in the U.S. 2019 | Statista [Internet]. [cited 2022 May 16]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/241572/death-rate-by-age-and-sex-in-the-us/>
10. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. Vol. 138, *Circulation*. 2018. 272–391 p.
11. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 8 [cited 2019 Feb 26];348(19):1866–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022147>
12. Schwartz PJ, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2011 Nov 15 [cited 2019 Feb 26];124(20):2181–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22083145>
13. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, Monteforte N, Bloise R, Marino M, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Apr 17 [cited 2022 May 16];71(15):1663–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650123/>
14. Mazzanti A, Priori SG. Diagnosis of Long QT Syndrome: Time to Stand Up! *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2017;70(11):898–900.
15. Takasugi N, Goto H, Takasugi M, Verrier RL, Kuwahara T, Kubota T, et al. Prevalence of microvolt T-wave alternans in patients with long QT syndrome and its association with torsade de pointes. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 16];9(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circep.115.003206>
16. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2006 Jun;17(6):577–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16836701>
17. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Hear Rhythm* [Internet]. 2005 Apr [cited 2019 Feb 1];2(4):429–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898165>
18. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Hear Rhythm* [Internet]. 2016;13(10):e295–324. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.024>
19. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: A pooled analysis. Vol. 133, *Circulation*. 2016. 622–630 p.
20. 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* [Internet]. 2003 Dec 23 [cited 2022 May 16];108(25):3092–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623800/>
21. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Chierchia GB, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1756–63.
22. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 May 16];121(5):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100972/>
23. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Jan 3 [cited 2022 May 16];59(1):37–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192666/>
24. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, Rodriguez-Mañero M, Levinstein M, Conte G, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2022 May 16];68(6):614–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491905/>
25. Vitali F, Brieda A, Balla C, Pavasini R, Tonet E, Serenelli M, et al. Standard ecg in brugada syndrome as a marker of prognosis: From risk stratification to pathophysiological insights. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 May 18 [cited 2022 May 16];10(10):20767. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.121.020767>
26. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(2):210–22.
27. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, Bos JM, Schwartz PJ, Perry F, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. *Hear Rhythm* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 May 16];15(12):1791–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063211/>

Doğumsal Kalp Hastalıklarında Ani Kardiyak Ölüm

Risk Grupları, Tarama, Cerrahi Tedavi ve İntrakardiyak Defibrilatör Tedavisi

Derleyen

Yd. Doç. Dr. Rabia Eker Akıllı
Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji AD

Doğumsal Kalp Hastalığı (DKH) tanı ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere bağlı olarak yaşam beklentisinin önemli ölçüde arttığı heterojen bir hastalık grubudur. Bu olumlu gelişmelere rağmen, çocuklukta yapılan DKH onarımı sıklıkla genç erişkinlikte geç kardiyak mortaliteye neden olabilen KY ve aritmilerin ortaya çıkmasına neden olur^(1,2). Kardiyak nedenlerden kaynaklanan ve semptomların başlangıcından sonraki bir saat içinde gerçekleşen ölüm, ani kardiyak ölüm (AKÖ) olarak tanımlanır. Tüm DKH popülasyonunda AKÖ insidansı genel olarak düşük (yılda < %0,1) olmakla birlikte hastalığa özgü bazı substratlar ve risk faktörleri ile bazı defektler hastanın riskini arttırabilir ve AKÖ oranının aynı yaştaki normal popülasyondan daha yüksek olmasına neden olur⁽³⁾. AKÖ riski zamana bağlıdır ve yaşamın ikinci dekatından sonra giderek artar. Bu güne kadar, AKÖ için risk faktörlerini veya birincil önleme tedavilerinin yararını gösteren hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Retrospektif verilere göre ise ilk onarımdan sonra tüm ölümlerin %14-26'sı AKÖ olarak görülmektedir^(4,5). Çeşitli DKH'leri olan yetişkinler üzerinde yapılan büyük bir çalışmada, aritmilerle ilgili AKÖ %14 olarak bildirilmiş ve genel olarak istirahat halinde görülen AKÖ'nün kompleks DKH olmayanlarda da gözlemlendiği bu çalışmada AKÖ için risk faktörleri, supraventriküler taşikardi (SVT), sistemik veya pulmoner ventriküler işlev bozukluğu ve uzamış QRS süresi dahil iskemik kardiyomiyopatiklere benzer olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. DKH'lı hastalarda AKÖ'nün önemli kısmından aritmiler sorumlu tutulmaktadır. Ventriküler aritmiler konjenital kalp hastalıklarının geç bir komplikasyonudur ve önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Ventriküler aritmiye bağlı AKÖ ise yetişkinlerdeki tüm ölümlerin %7-26'sını oluşturmaktadır^(4,6). Ventriküler aritmi konjenital kalp hastalıklarında özellikle Fallot tetralojisinde cerrahi öncesi ve sonrası dönemde normal popülasyona göre artmış sıklıkla saptanır⁽⁵⁾. Konjenital kalp hastalıklarında ventriküler aritmi gelişimini ve AKÖ risk olasılığını saptayacak kesin protokoller yoktur. Rutin EKG ve Holter çalışmaları yetersiz kalabileceği için elektrofizyolojik çalışma yapılması gerekebilir. Semptomatik olan veya yüksek dereceli ventriküler aritmi saptanan hastalarda koruyucu ilaç tedavisi, kateter ablasyonu, İKD implantasyonu, hemodinamik bozukluğun düzeltilmesi ve cerrahi ablasyon gerekebilir.

AKÖ riski en yüksek olan DKH'lar Fallot tetralojisi (TOF), düzeltilmiş büyük arterlerin transpozisyonu (dBAT), sol taraflı obstrüktif patolojiler ve tek ventriküllü kalplerdir^(3,4,5). Risk değerlendirmesi ile ilgili çalışmaların çoğu TOF olan hastalarda yapılmıştır. Her on yılda %2-3'lük bir AKÖ riski gösterir, cerrahi düzeltmeden sonra geç dönemde de risk artar⁽⁷⁾. AKÖ için birçok risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen genel olarak risk altındaki hastaları belirlemek geçmişten bu yana zorluklar içermeye devam etmektedir. Bilinen en güçlü risk göstergeleri; >180 ms QRS süresi, sağ ventrikül (SğV) hacim yüklenmesi, sol ventrikül (SV) işlev bozukluğu ve klinik/indüklenebilir sürekli ventriküler taşikardidir (VT)⁽⁸⁾. AKÖ'nün altında yatan mekanizmalar, ventriküler aritmiler ve ventriküler fibrilasyona (VF) ilerleyen hızlı 1:1 atriyoventriküler (AV) iletimli atriyal taşiaritmidir. Elektrofizyolojik çalışmada (EFÇ) programlı ventriküler uyarımın (PVS) risk değerlendirmesi için faydalı olduğu bildirilmektedir. Birincil ve ikincil korunmada intrakardiyak defibrilatör (İKD) tedavisi uygulanan TOF hastalarında, yılda %8-10 gibi yüksek uygun şok oranları bildirmiştir⁽⁹⁾.

Atriyal switch ameliyatı (Mustard veya Senning) sonrası BAT'ı olan hastalarda AKÖ riski her dekatta %5'tir⁽¹⁰⁾. Atriyal taşiaritmi varlığı ve sistemik SğV yetmezliği AKÖ için önemli risk faktörleridir. Halihazırda atriyal taşikardinin (AT) kateter ablasyonu etkili bir tedavidir ve bu hasta grubunda AKÖ riskini azaltmaktadır. PVS, genel risk sınıflandırması için ise kullanışlı gözükmemektedir. İkincil önleme için İKD'ler etkili gibi görünürken,

birincil önlemede İKD tedavisi ventriküler işlev bozukluğu olanlarda yıllık %0.5 şok oranıyla çok faydalı gözükmemektedir⁽¹¹⁾. Günümüzde atriyal switch kullanılmamaktadır ve sonuç olarak bu hasta popülasyonu giderek azalmaktadır. Konjenital aort darlığının uygun onarımı (biküspit kapaklar dahil), genellikle spesifik anti-aritmik tedavi ihtiyacını ortadan kaldırarak AKÖ riskini önemli ölçüde azaltır⁽¹²⁾. Fontan ameliyatından sonra univentriküler kalbi olan hastalarda, uzun süreli morbidite, karmaşık AT ve yaşla birlikte giderek artan KY gelişimi ile karakterizedir. Aritmi ile ilişkili AKÖ, Fontan hastalarında nadir değildir ve ortalama 12 yıllık bir takipte AKÖ insidansı %9 olarak bildirmiştir, ancak bu hastalarda AKÖ için henüz herhangi bir risk faktörü tanımlanmamıştır⁽¹³⁾. Fontan hastalarında İKD tedavisinin etkinliğine ilişkin veriler yetersizdir.

Genel olarak, DKH'li hastalarda İKD tedavisi, son yıllarda ikincil korumadan birincil korumaya kaymıştır⁽¹⁴⁾. Retrospektif kohort çalışmaları, ventriküler aritmiye ek olarak, ventrikül işlev bozukluğunun (sol / sağ) farklı DKH tipleri olan hastalarda AKÖ için net bir risk faktörü haline geldiğini göstermektedir.^(4,8) Bu durum, rezidüel defektlerin cerrahi müdahaleleri, ilaç optimizasyonu ve uygunsuz kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ile ventrikül işlev bozukluğunun etkin bir şekilde tedavi edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Genel olarak, senkoplu veya süresiz VT'si olan DKH'li hastalar hemodinamik ve elektrofizyolojik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. PVS, AKÖ riski taşıyan hastaları belirlemek için faydalı olabilir. DKH'nin cerrahi onarımından sonra tekrarlayan sürekli VT'si olan hastalarda İKD'ye alternatif veya ek olarak kateter ablasyonu ve cerrahi tedaviler düşünülmelidir⁽¹⁵⁾.

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2015 yılında yayınladığı kılavuzda DKH olan hastalarda AKÖ'nün önlenmesi ve ventriküler aritmilerin yönetimine dair öneriler⁽¹⁶⁾;

1. Olayın nedenini belirlemek ve reverzible dışlamak için yapılan değerlendirmeden sonra, kardiyak arrest geçirmiş DKH hastalarına İKD implantasyonu yapılmalıdır (IB).
2. Hemodinamik ve elektrofizyolojik değerlendirmeden geçen semptomatik sürekli VT'si olan DKH hastalarına İKD implantasyonu yapılmalıdır (sınıf IB).
3. Tekrarlayan monomorfik VT veya uygun ICD şokları alan ve cihaz programlama veya ilaç tedavisi ile yönetilemeyen DKH'li hastalarda İKD'ye alternatif veya ek tedavi olarak kateter ablasyonu yapılmalıdır (sınıf IC).
4. Sistemik SVEF <%35, biventriküler fizyoloji, optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik KY ve NYHA fonksiyonel sınıf II veya III olan DKH'li erişkinlerde İKD implantasyonu yapılmalıdır (sınıf IC).
5. Nedeni bilinmeyen senkopu olan DKH'li hastalarda ileri ventriküler disfonksiyon veya PVS'de indüklenebilir sürekli VT veya VF olması durumunda İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIa B).
6. Fallot tetralojisiyle birlikte SV işlev bozukluğu, süresiz VT, QRS süresi >180 ms veya PVS'de indüklenebilir sürekli VT dahil olmak üzere AKÖ için çoklu risk faktörleri olan seçilmiş hastalarda İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIa B).
7. DKH ve İKD'si olan hastalarda semptomatik sürekli monomorfik VT varlığında ilaç tedavisine alternatif olarak kateter ablasyonu düşünülmelidir (sınıf IIa B).
8. İlerlemiş tek veya sistemik SgV işlev bozukluğu olan hastalarda süresiz VT, NYHA fonksiyonel sınıf II/III veya ciddi sistemik AV kapak yetersizliği gibi diğer risk faktörlerinin varlığında İKD tedavisi düşünülebilir (sınıf IIb B).
9. SV işlev bozukluğu, süresiz VT ve QRS süresi >180 ms gibi risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip Fallot tetralojisi olan hastalarda AKÖ risk sınıflandırması için PVS düşünülebilir (sınıf IIb B).
10. DKH ve süresiz VT'si olan hastalarda sürekli VT riskini belirlemek için PVS düşünülebilir (sınıf IIb C).
11. Elektrofizyolojik haritalamaya dayalı cerrahi ablasyon, , kinik olarak sürekli VT'si olan ve tanımlanmış kritik istmuslu indüklenebilir sürekli monomorfik VT'si olan kalp cerrahisi geçirmiş DKH'li hastalarda düşünülebilir (sınıf IIb C).
12. Stabil ventrikül işlevi olan DKH'li hastalarda asemptomatik seyrek ventriküler erken vuru için kateter ablasyonu veya profilaktik anti-aritmik tedavi önerilmez (sınıf III C).
13. Semptom ya da diğer risk faktörleri olmayan DKH'li hastalarda risk sınıflaması için PVS önerilmez (sınıf IIIB).

VT/VF'den kaynaklanan AKÖ'de neden reverzible değilse İKD implantasyonu önerilmektedir ve bu hastalarda aile bireylerinin de taranması ve riskli kişilerin tanımlanması önem arz etmektedir. Ayrıca aort darlığı, koroner arter anomalileri, hipertrofik kardiyomiyopati (adolesanlarda ve genç atletlerde AKÖ'nün en sık nedeni), WPW sendromu ve doğumsal AV bloküne AKÖ riski taşıyan birincil kardiyak patolojilerdir. Genetik iyon kanal hastalıkları da postmortem olarak nedeni gösterilemeyen AKÖ'lerin yaklaşık 1/3'ünden sorumludur.

Girişimsel tedavilerin yanında antiaritmik ilaçlar ventriküler aritmi yükünü azaltmak için İKD'ye ek olarak kullanılabilir⁽¹⁷⁾. İKD tedavisinin tek veya sistemik SğV olan hastaların birincil korunmasındaki yararı net bilinmemektedir. Buna göre, TOF dışında, DKH'de birincil korunma için İKD implantasyonuna ilişkin öneriler henüz net değildir⁽¹⁸⁾. Transvenöz İKD sistemleri kullanılmaya devam etmektedir, ancak intrakardiyak şant veya ventriküle sınırlı venöz erişimi olan hastalarda, subkütan İKD bir alternatif olabilir. Bununla birlikte, uygunsuz algılama riski ve antitaşikardi ve antibradikardi pacing eksikliği nedeniyle tüm hastalar uygun değildir. DKH'li asemptomatik hastalarda PVS'nin faydası belirsizdir. Tipik olarak onarım yapılmış TOF'ta (bu hastalığa sınırlı olmamakla birlikte) karşılaşılan ventriküler reentry için bir substratı olan ve/veya ventrikül insizyonu yapılmış hastalarda makul görünmektedir. Bradikardi/total AV blok ve uzun QT ile veya uzun QT olmaksızın bradikardiye bağlı ventriküler aritmi ve hızlı iletimli interatriyal reentran taşikardi (IART)/atriyal fibrilasyon (AF) nedeniyle AKÖ'nün diğer nedenlerini akılda tutmak ve tanımak önemlidir.

2017 Amerikan Kalp Derneği ve Kalp Ritim Derneği'nin (AHA/HRS) Ventriküler aritmisi olan hastaların yönetimi ve AKÖ'nün önlenmesi kılavuzunda DKH'da VA ve AKÖ görülme oranları ve risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir⁽¹⁹⁾.

Tablo 1: Doğumsal Kalp Hastalığında Ventriküler aritmi ve Ani Kardiyak Ölüm Risk Faktörleri

DKH	VA insidansı (%)	AKÖ insidansı (%)	Yüksek risk kriterleri
Basit DKH			
ASD	2-6	<1.5	Ventriküler pacing SğV dilatasyonu Pulmoner HT NKX2.5 geni
VSD	3-18	<3	
Orta düzeyde kompleks DKH			
TOF	14-31	1.4-8.3	Açıklanamayan senkop Sık/Kompleks VA Sürekli VT >180 ms QRS süresi İndüklenebilir sürekli VT Atriyal taşikardi Azalmış SVEF Dilate sol ventrikül Ciddi PY ve PD
Aort darlığı	10-34	3-20	Açıklanamayan senkop Ciddi SVH >40 mmHg ort. Gr Aort darlığı Ventrikül işlev boz.
Aort koarktasyonu	2	2	Tamir yerinde anevrizma Aort darlığı Sistemik Hipertansiyon Erken koroner arter hst

Ebstein anomalisi	2	3-6	Kardiomegali Atriyal Fibrilasyon Geniş QRS'li kompleks taşikardi Mitral Yetersizlik Dilate SğVÇY
Ciddi Kompleks DKH			
BAT			Atriyal switch Mustard tamiri Önceki VSD kapatma Açıklanamayan senkop
Atriyal switch	2	3-9.5	Atriyal taşikardi Koroner orifis darlığı
Arteriyel switch	2	1	Sistemik ventrikül işlev boz Ciddi TY
ddBAT	10	17-25	
Trunkus Arteriyozus	10	4	Çoklu cerrahi tamir Koroner anomaliler Ventrikül işlev boz. ve/veya hipertrofi
Tek ventrikül için Fontan tamiri	5-17	2.8-5.4	Atriyal taşikardi Uzun takip süresi Asit Protein kaybettiren enteropati

DKH: Doğumsal kalp hastalığı, VA: Ventriküler aritmi, AKÖ: Ani kardiyak ölüm, ASD: Atriyal septal defekt, SğV: Sağ ventrikül, VSD: Ventriküler septal defekt, TOF: Fallot tetralojisi, VT: Ventriküler taşikardi, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PY: Pulmoner yetersizlik, PD: Pulmoner darlık, SVH: sol ventrikül hipertrofisi, SğVÇY: Sağ ventrikül çıkış yolu, BAT: Büyük arter transpozisyonu, ddBAT: Doğuştan düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu, TY: Triküspit yetersizliği

ESC'nin 2020 Erişkin Doğumsal Kalp Hastalıkları Tedavi kılavuzunda erişkin DKH'da aritmi tedavisine dair önerileri⁽²⁰⁾;

1. Orta ve şiddetli kompleks DKH ve belgelenmiş aritmileri olan hastalar, multidisipliner bir ekip ve erişkin doğumsal kalp hastalığı ve ilişkili aritmi konusunda uzmanlığa sahip bir merkeze sevk edilmelidir (sınıf IC).
2. Dokümente aritmileri olan veya ileri yaşta ASD kapatma vb işlem sonrası aritmi riski yüksek olan KKH hastalarında perkütan veya cerrahi girişimler düşünülmeli ve hastalar bu girişimler ve aritmilerin invaziv tedavisinde uzmanlığa sahip multidisipliner ekibin bulunduğu bir merkeze sevk edilmelidir (sınıf IC).
3. Hafif DKH'da, semptomatik, sürekli tekrarlayan SVT (AVNRT, AVRT, AT ve IART) için veya SVT potansiyel olarak AKÖ ile ilişkiliyse uzun süreli tıbbi tedavi yerine kateter ablasyonu önerilir (IC).
4. Orta ve ciddi DKH'da da aynı şartlar söz konusu olduğunda işlemin deneyimli merkezlerde yapılması koşuluyla kateter ablasyon düşünülmelidir (sınıf IIaC).
5. Tekrarlayan monomorfik VT, aralıksız VT veya tıbbi tedavi/ICD yeniden programlaması ile yönetilemeyen elektriksel fırtına ile başvuran hastalarda İKD'lere ek tedavi olarak kateter ablasyonu yapılmalıdır (sınıf IC).
6. Medikal tedavinin tercih edilmediği hastalarda semptomatik, monomorfik sürekli VT olması durumunda işlemin deneyimli merkezlerde yapılması şartıyla kateter ablasyonu düşünülmelidir (sınıf IIaC).

Intrakardiyak Defibrilatör Tedavisi

AKÖ, pediatrik hastalarda nadir görülen bir durum olduğu için birincil veya ikincil koruma amaçlı yıllık İKD implantasyon oranı nadirdir (milyonda <1)^(21,22). AKÖ riski taşıyan pediatrik hastalar kalıtsal kanalopatiler veya kardiyomyopatiler dahil olmak üzere geniş DKH yelpazesinde çok çeşitli altta yatan kalp hastalıklarına sahip heterojen bir grup oluşturur^(3,21). Erişkinlerde İKD tedavisinin güncel endikasyonları pediatrik hastalara uygulanmaktadır. Pediatrik popülasyonla ilgili kalp hastalıkları için önerilerin çoğu B veya C kanıt düzeyine sahiptir. Yetişkin kılavuzlarının aksine, bu yaş grubunda AKÖ insidansının düşük olması nedeniyle dilate KMP ve ileri SV işlev bozukluğu olan pediatrik hastalarda İKD rutin olarak kullanılmaz^(23,24). Pediatrik İKD serilerinin sonuçlarının yorumlanması ve karşılaştırılması, İKD tedavisinin birçok durum için değerlendirilmesi ve sıklıkla DKH'lı yetişkinleri de içermesi nedeniyle zordur. Birkaç pediatrik İKD serisinde (ikincil korunma amaçlı) hastaların %40-67'sinde uygun şoklar bildirilmiştir. Birincil koruma için İKD tedavisi kullanıldığında, 2-4 yıllık ortalama takip süresinde uygun şok oranları %10-26 arasında belirtilmiştir^(21,22, 25,26). Lead kırıkları/yalıtım sorunları,

vasküler problemler, enfeksiyonlar ve defibrilasyon eşiğindeki geç artışlar, muhtemelen daha yüksek aktivite seviyeleri, daha küçük vücut boyutları ve büyümeleri nedeniyle pediatrik popülasyonda yetişkinlere göre daha yaygındır⁽²⁷⁾. Büyük araştırmalar <8 yaş grubunda yıllık lead kırılma oranını %5.3-6.5 ve Fidelis leadleri bağımsız risk faktörü olarak bildirmiştir⁽²⁸⁾.

Pediatrik serilerin çoğunda, bildirilen uygunsuz şokların insidansı oldukça yüksektir ve %17 ila %30 arasında değişmektedir^(21,22,25). Sinüs taşikardisi, supraventriküler aritmiler ve T-dalga aşırı algılaması nedeniyle uygun olmayan şoklaryaygındır ve özellikle daha yüksek algılama eşiği kullanılarak bireysel programlama ile azaltılabilir. Büyük pediatrik hastalarda, yetişkinlerde olduğu gibi, transvenöz çift odacıklı İKD sistemleri çoğunlukla kullanılmaktadır. Daha küçük yaştaki hastalarda, venöz obstrüksiyonu önlemek için yaygın olarak tek odacıklı sistemler kullanılır ve büyümeye izin vermek için sağ atriyumda İKD lead'inin bir loopu bırakılır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda alternatif transvenöz olmayan İKD sistemleri güvenli ve etkili görünmektedir⁽²⁹⁾. Bu sistemler jeneratörün karın içine yerleştirilmesi ve ventrikül leadinin epikardiyal olarak yerleştirilmesiyle oluşturulur^(22,29). Başka uygulama teknikleri de bildirilmiştir ancak defibrilasyon eşiğindeki geç artışlar, bu alternatif sistemlerin kullanımı ile daha sık meydana gelir ve periyodik defibrilasyon eşiği testinin yapılması düşünülmelidir. KRT, pediatrik hastalarda, en yaygın olarak antibradikardi pacing için bir endikasyon olduğunda, KY tedavisine önemli bir yardımcı olmuştur⁽³⁰⁾. KRT-D tedavisi seçilmiş hastalarda, özellikle postoperatif DKH popülasyonunda faydalı olabilir, ancak kullanımını destekleyen veriler azdır.

ESC'nin 2015 yılında yayınladığı ventriküler aritmili hastaların yönetimi ve ani kardiyak ölümün önlenmesi kılavuzunda kardiyak arrest geçiren pediatrik hastalarda reverzible nedenlerin yokluğunda ve kalıtsal kanalopati, kardiyomiyopati veya DKH'si olan yüksek riskli pediatrik hastalarda tıbbi tedavi ile kombinasyon halinde İKD implantasyonu (IB) endikasyonla, büyüme sırasında transvenöz olmayan İKD sistemlerinin periyodik defibrilasyon eşiği testi ise IIaC endikasyonla önerilir⁽¹⁶⁾.

ESC 2020 Erişkin Doğumsal Kalp Hastalıkları Tedavi kılavuzunda İKD endikasyonları ise şu şekilde sıralanmıştır⁽²⁰⁾;

Biventriküler fizyolojisi ve sistemik bir SV'si olan hastalarda birincil korumada ve AKÖ için ikincil korumada İKD implantasyonu standart kriterlere göre yapılır^(18,20).

1. VF veya hemodinamiyi bozan VT'ye bağlı kardiyak arrest geçiren DKH'li erişkin kişilerde etyolojiyi belirlemek ve reverzible nedenlerin dışlanması için yapılan değerlendirmeden sonra İKD implantasyonu yapılmalıdır (sınıf IC).
2. İKD implantasyonu, DKH ve sürekli VT si olan yetişkinlerde hemodinamik değerlendirme sonrası ve onarım gereken durumlarda onarımdan sonra yapılmalıdır. Elektrofizyolojik değerlendirme, kateter veya cerrahi ablasyonun yardımcı tedavi olarak faydalı olabileceği veya alternatif olabileceği hastaları belirlemek için gereklidir (sınıf IC).
3. Biventriküler fizyoloji ve sistemik SV'ye sahip olup >3 ay optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik kalp yetmezliği (NYHA II/III) ve EF<35 başvuran DKH'li erişkinlerde, iyi fonksiyonel durumla bir yıldan daha uzun yaşam beklentisi olması koşuluyla İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIaC).
4. Açıklanamayan senkop ve aritmik etyoloji şüphesi olan ve ciddi ventriküler işlev bozukluğu veya programlı elektriksel stimülasyonda indüklenebilir VT/VF'si olan DKH hastalarında İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIaC).
5. Sol ventrikül disfonksiyonu, sürekli olmayan semptomatik VT, QRS süresi >_180 ms, KMR'de geniş SgV skarı veya programlanmış elektrik stimülasyonunda indüklenebilir VT dahil AKÖ için çoklu risk faktörü olan seçilmiş TOF hastalarında İKD implantasyonu düşünülmelidir (sınıf IIaC).
6. Ciddi tek veya sistemik SgV işlev bozukluğu (EF sistemik SgV <%35) olan hastalarda ek risk faktörlerinin varlığında İKD implantasyonu düşünülebilir (sınıf IIbC).

Kaynaklar

1. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58: 2241–2247.
2. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007;115:163–172.
3. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, et al. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:245–251.
4. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 2012;126:1944–1954.
5. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Causes of late deaths after pediatric cardiac surgery: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1263–1271.
6. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015;132:2118–2125.
7. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975–981.
8. Ghai A, Silversides C, Harris L, et al. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1675–1680.
9. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation* 2008;117:363–370.
10. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, et al. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004;90:307–313.
11. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, et al. Sudden death and defibrillators in transposition of the great arteries with intra-atrial baffles: a multicenter study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:250–257.
12. Brown DW, Dipilato AE, Chong EC, et al. Sudden unexpected death after balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1939–1946.
13. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008;117:85–92.
14. Koyak Z, de Groot JR, Van Gelder IC, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in adults with congenital heart disease: who is at risk of shocks? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:101–110.
15. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007;116:2241–2252.
16. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41):2793–2867.
17. Hernandez-Madrid A, Paul T, Abrams D, et al. Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace* 2018;20:1719-1753.
18. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm* 2014;11:e102-165.
19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018;138(13):e272-391
20. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42(6):563-645.
21. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, et al. Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1685–1691.
22. Heersche JH, Blom NA, van de Heuvel F, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for prevention of sudden cardiac death in children in the Netherlands. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:179–185.
23. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:607–615.
24. Dimas VV, Denfield SW, Friedman RA, et al. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009;104:1574–1577.
25. Lawrence D, Von Bergen N, Law IH, et al. Inappropriate ICD discharges in single-chamber versus dual-chamber devices in the pediatric and young adult population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:287–290.
26. Celiker A, Olgun H, Karagoz T, et al. Midterm experience with implantable cardioverter-defibrillators in children and young adults. *Europace* 2010;12:1732–1738.
27. Shah MJ. Implantable cardioverter defibrillator-related complications in the pediatric population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(Suppl 2):S71–S74.
28. Atallah J, Erickson CC, Cecchin F, et al. Multi-institutional study of implantable defibrillator lead performance in children and young adults: results of the Pediatric Lead Extractability and Survival Evaluation (PLEASE) study. *Circulation* 2013;127:2393–2402.
29. Radbill AE, Friedman JK, Berul CI, et al. System survival of nontransvenous implantable cardioverter-defibrillators compared to transvenous implantable cardioverter-defibrillators in pediatric and congenital heart disease patients. *Heart Rhythm* 2010;7:193–198.
30. van der Hulst AE, Delgado V, Blom NA, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur Heart J* 2011;32:2236–2246.
16. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2006 Jun;17(6):577–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16836701>

17. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Hear Rhythm* [Internet]. 2005 Apr [cited 2019 Feb 1];2(4):429–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898165>
18. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Hear Rhythm* [Internet]. 2016;13(10):e295–324. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.024>
19. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: A pooled analysis. Vol. 133, *Circulation*. 2016. 622–630 p.
20. 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* [Internet]. 2003 Dec 23 [cited 2022 May 16];108(25):3092–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14623800/>
21. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Chierchia GB, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1756–63.
22. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 May 16];121(5):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20100972/>
23. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012 Jan 3 [cited 2022 May 16];59(1):37–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22192666/>
24. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, Rodriguez-Mañero M, Levinstein M, Conte G, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Aug 9 [cited 2022 May 16];68(6):614–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27491905/>
25. Vitali F, Brieda A, Balla C, Pavasini R, Tonet E, Serenelli M, et al. Standard ecg in brugada syndrome as a marker of prognosis: From risk stratification to pathophysiological insights. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 May 18 [cited 2022 May 16];10(10):20767. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.121.020767>
26. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, Martin CA, Hunter RJ, Lim WY, et al. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(2):210–22.
27. Roston TM, Jones K, Hawkins NM, Bos JM, Schwartz PJ, Perry F, et al. Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. *Hear Rhythm* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 May 16];15(12):1791–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063211/>