

Kardiyak kanalopatiler ve kısa QT sendromları

Cardiac channelopathies and short QT syndromes

Dr. Nazmiye Çakmak, Dr. İzzet Erdinler, Dr. Ahmet Akyol

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Kardiyak iyon kanallarının işlevlerindeki bozukluklar elektrokardiyografik anormalliklerle ve aritmilerle kendini gösterir. Kardiyak iyon kanallarındaki bu bozukluklar kardiyak kanalopatiler olarak tanımlanmaktadır. Yapısal olarak normal kalplerde ortaya çıkan bu kalıtsal aritmojenik bozukluklara, özelleşmiş iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluklar arasında uzun QT sendromları, kısa QT sendromları (SQTS), Brugada sendromu, ilerleyici kardiyak ileti defekti, idiyopatik hasta sinus sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi ve ailesel atriyal fibrilasyon bulunmaktadır. Atriyal fibrilasyon ve ani kardiyak ölüme eğilimin yanı sıra anormal kısa QT intervali (<300 msn) ile karakterize SQTS'ler bu grubun yeni üyeleridir. Bu sendromun görüldüğü hastalarda, kardiyak potasyum kanallarını kodlayan genlerde üç farklı mutasyon bildirilmiştir. Günümüzde, defibrilatör (ICD) takılması ilk seçenek tedavidir. QT intervalini belirgin olarak uzatan tek ilacın kinidin olduğunun gösterilmesinden dolayı, ICD takılmasını reddeden veya ICD'nin sık şok uyguladığı hastalara kinidin tedavisi önerilebilir. Bu makalede kardiyak kanalopatiler özetlenmiş ve SQTS'nin tanısı, patofizyolojisi ve tedavisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Aritmi; elektrokardiyografi; kalp iletim sistemi; iyon kanalı; uzun QT sendromu/genetik/fizyopatoloji; mutasyon; potasyum kanalı/metabolizma; sodyum kanalı/metabolizma; taşikardi, ventrikül/fizyopatoloji.

Kardiyak iyon kanalları, kardiyomiyositin sarkolemmasında yerleşmiş protein kompleksleridir. Santral porları aracılığıyla seçici olarak iyonların hücre içine giriş ve çıkışlarını sağlarlar. Böylece, kalbin değişik kısımlarındaki, değişik sayı ve yapıdaki iyon kanalları, kalbin uyumlu çalışmasını sağlayan farklı aksiyon potansiyelleri meydana getirirler. Normal kardiyak ritmin sürdürülmesi, yani depolarizasyon ve repolarizasyon, farklı kardiyak bölgelerdeki bu iyon

Disorders in the function of cardiac ion channels present as electrocardiographic abnormalities and arrhythmias and are described as cardiac channelopathies. Mutations in genes encoding specific ion channels have been shown to underlie these heritable arrhythmogenic disorders occurring in structurally normal hearts. These disorders include long QT syndromes, short QT syndromes (SQTS), Brugada syndrome, progressive cardiac conduction defect, idiopathic sick sinus syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and familial atrial fibrillation. Short QT syndromes characterized by an abnormally short QT interval (<300 ms) and a propensity to atrial fibrillation and sudden cardiac death are new members of this group. Three distinct mutations in genes encoding cardiac potassium channels have been identified in this syndrome. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) is presently the first choice of treatment. Because quinidine has been shown as the only drug that markedly prolongs the QT interval, this therapy can be considered in patients who refuse an ICD or in those who get frequent shocks from the ICD. This article aims to summarize cardiac channelopathies, with special reference to the diagnosis, pathophysiology, and treatment of SQTS.

Key words: Arrhythmia; electrocardiography; heart conduction system; ion channels; long QT syndrome/genetics/physiopathology; mutation; potassium channels/metabolism; sodium channels/metabolism; tachycardia, ventricular/physiopathology.

kanallarının işlevleriyle sağlanmaktadır. Elektrokardiyografik olarak QRS kompleksi depolarizasyonu, ST-T segmenti de repolarizasyonu göstermektedir. Kardiyak iyon kanallarındaki işlev bozuklukları bu segmentlerde anormalliklere ve aritmilere neden olmaktadır. Son yıllarda, yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde tanımlanan bazı kalıtsal aritmojenik hastalıkların spesifik iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı olduğu belirlenmiştir.

Geliş tarihi: 14.03.2006 *Kabul tarihi:* 18.07.2006

Yazışma adresi: Dr. Nazmiye Çakmak, Daye Kadın Sok., Füze Apt., No: 29/6, 34668 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 349 91 20 / 4201 Faks: 0216 - 337 97 19 e-posta: nazcakmak@gmail.com

Uzun QT sendromları (LQTS), kısa QT sendromları (SQTS), Brugada sendromu, ilerleyici kardiyak ileti defekti, idiyopatik hasta sinus sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi, ailesel atriyal fibrilasyon gibi kardiyak iyon kanallarındaki işlev bozuklukları, literatürde kardiyak kanalopatiler adıyla adlandırılmaktadır. Bu sendromlar tek tek görülebildiği gibi bir arada (overlapping phenotypes) da görülebirlirler (Tablo 1).^[1]

Uzun QT sendromları

Kalbin repolarizasyon fazını, sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişini ve potasyumun hücre dışına çıkışını sağlayan bir dizi iyon kanalı belirler. Bu kanallarda meydana gelen işlev bozuklukları repolarizasyon süresini, dolayısıyla da QT intervalini etkileyecektir. Örneğin, potasyum iyonunu hücre dışına çıkaran iyon kanalındaki sorun, hücre içi pozitifliği artırarak repolarizasyonu ve QT intervalini uzatmakta iken, bu iyonun hücre dışına çıkmasına yol açacak şekilde meydana gelen işlev bozukluğu ise hücre içi pozitifliği azaltmakta, böylece repolarizasyonu, dolayısıyla da QT intervalini kısaltmaktadır. Yine hücre içine sodyum veya kalsiyum girişinde artmaya neden

olan işlev bozuklukları da QT intervalini uzatmaktadır.^[2] Uzun QT sendromları, 5000 kişide bir kişiyi etkilediği düşünülen, elektrokardiyografik olarak uzun QT aralığı ve T dalga anormallikleri ile karakterize bir grup hastalıktır. Genellikle çocukluk çağlarında senkop epizodları görülür ve gelişen polimorfik ventrikül taşikardileri (torsades de pointes) ventriküler fibrilasyona dejenere olarak ölümcül seyredebilir. Aksiyon potansiyeli süresinin uzamasıyla beraber hücre içi pozitifliğin artması, tekrarlayan erken ard depolarizasyonlara neden olmakta ve tetiklenmiş etkinlik mekanizmasıyla ventriküler taşiaritmiler meydana gelmektedir. Şimdiye kadar tanımlanan 10 adet herediter LQTS'nin yedisi otozomal dominant geçişli (Romano-Ward sendromu), ikisi ise otozomal resesif geçişlidir (Jervell ve Lange-Nielsen sendromu). LQT8'in kalıtım türü henüz bilinmemektedir. Uzun QT sendromları çoğunlukla potasyum kanallarını ilgilendirmektedir. LQT1, LQT2, LQT5, LQT6 ve LQT7'de potasyum kanallarını kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar, potasyumu hücre dışına çıkaran kanallarda fonksiyon kaybına neden olmakta ve hücre içi pozitiflik artmakta, dolayısıyla da QT in-

Tablo 1. Kardiyak kanalopatilerin alt tipleri, etkilenen genler, proteinler ve iyon akımları ile kalıtım türleri^[1]

	Alt tipleri	Gen	Protein	Kalıtım	Etkilenen iyon akımı
Uzun QT sendromları (LQTS)	LQT1	KCNQ1	KvLQT1	Dominant	Potasyum
	LQT2	KCNH2	HERG	Dominant	Potasyum
	LQT3	SCN5A	Nav1.5	Dominant	Sodyum
	LQT4	ANK2	Ankyrin-B	Dominant	Multipl
	LQT5	KCNE1	minK, Isk	Dominant	Potasyum
	LQT6	KCNE2	MiRP1	Dominant	Potasyum
	LQT7	KCNJ2	Kir2.1, IRK1	Dominant	Potasyum
	LQT8	CACNA1C	Cav1.2	Bilinmiyor	Kalsiyum
	JLN1	KCNQ1	KvLQT1	Resesif	Potasyum
JLN2	KCNE1	minK, Isk	Resesif	Potasyum	
Brugada sendromu	BS1	SCN5A	Nav1.5	Dominant	Sodyum
	BS2	Bilinmiyor		Dominant	
İlerleyici kardiyak ileti defekti	CCD1	Bilinmiyor		Dominant	
	CCD2	SCN5A	Nav1.5	Resesif	Sodyum
	CCD3	Bilinmiyor		Dominant	
İdiyopatik hasta sinus sendromu	SSS1	HCN4		Bilinmiyor	If
	SSS2	SCN5A	Nav1.5	Resesif	Sodyum
Katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi	CPVT1	RYR2		Dominant	Kalsiyum
	CPVT2	CASQ2		Resesif	Kalsiyum
Ailesel atriyal fibrilasyon	FAF1	Bilinmiyor		Dominant	
	FAF2	KCNQ1	KvLQT1	Dominant	Potasyum
	FAF3	Bilinmiyor		Dominant	
	FAF4	KCNE2	MiRP1	Dominant	Potasyum
Kısa QT sendromları (SQTS)	SQT1	KCNH2	HERG	Dominant	Potasyum
	SQT2	KCNQ1	KvLQT1	Bilinmiyor	Potasyum
	SQT3	KCNJ2	Kir2.1, IRK1	Dominant	Potasyum

tervali uzamaktadır. Sırasıyla KvLQT1 ve HERG adlı potasyum kanalları proteinlerini kodlayan KCNQ1 ve KCNH2 adlı genlerdeki mutasyonlar LQT1 ve LQT2'yi meydana getirmektedir. LQT1'de adrenerjik uyarıların, özellikle de dalma ve yüzme gibi aktivitelerin atakları tetiklediği belirlenmiştir. LQT2, hem LQT1 hem de LQT3'ün klinik özelliklerini paylaşır. Yani ataklar dinlenme veya egzersiz sırasında görülebilir. Alarm sesi veya telefon sesi gibi işitsel uyarılar semptomları başlatabilir.^[1,3,4] Nav 1.5 adlı sodyum kanal proteinini kodlayan SCN5A genindeki mutasyon ise hücre içine sodyum girişini artırmakta ve LQT3'e neden olmaktadır. LQT3'te ataklar dinlenme veya uyku sırasında, yani kalp hızının düşük olduğu zamanlarda görülmektedir. Bu nedenle, ani bebek ölümü sendromunun bir kısmından LQT3'ün sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Beta-blokerler LQT1'de en etkili, LQT2'de genellikle etkili olmalarına karşın, LQT3'te etkili değildirler.^[2,5] LQT4'te, ankirin-B adlı membran proteinini kodlayan ANK2 geninde mutasyon belirlenmiştir. Ankirin-B sodyum-kalsiyum pompasına, sodyum-potasyum ATPaz enzime ve hücre içine kalsiyum girişine neden olan inozitol trifosfata bağlanmaktadır. Meydana gelen mutasyon, pek çok mekanizmayı etkileyerek hücre içi kalsiyum dinamiğini bozmakta ve LQT4'ü oluşturmaktadır.^[6] LQT5'te minK ve Isk, LQT6'da MİRP1, LQT7'de kir2.1 ve IRK1 adlı potasyum kanal proteinlerini kodlayan sırasıyla KCNE1, KCNE2 ve KCNJ2 genlerinde mutasyonlar saptanmıştır.^[1] Andersen sendromu olarak da bilinen LQT7'de, iskelet kaslarında periyodik paraliziler ile yarı damak, düşük kulak ve bacaklarda gelişimsel anomaliler gibi kalp dışı özellikler bulunmaktadır.^[7] LQT8'de cav1.2 adlı kalsiyum kanal proteinini kodlayan CACNA1C geninde mutasyon olmakta ve hücre içine kalsiyum girişi artmaktadır. Bu sendromda otizme, zeka geriliğine ve fasyal dismorfik özelliklere sık rastlanmaktadır.^[8] Sağırlıkla birlikte görülen otozomal resesif geçişli Jervell ve Lange-Nielsen sendromlarında (JNL1 ve JNL2) sırasıyla KvLQT1 ve minK, Isk adlı potasyum kanal proteinlerini kodlayan KCNQ1 ve KCNE1 genlerinde mutasyonlar belirlenmiştir. Bu genlerin aynı zamanda iç kulağın endolemfasının potasyum homeostazında önemli rol oynayan hücrelerce de eksprese edildiği ve mutasyonun doğuştan sağırlığa yol açtığı düşünülmektedir.^[1] Uzun QT sendromlarının pek çok türünde beta-blokerlerle tedavi başta olmak üzere, kalıcı pil implantasyonu, sol servikotorasik sempatektomi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tehlikeli ventrikül taşiaritmileri sonrası hayatta kalan ya da tedavi altındayken senkop ve vent-

riküler taşikardi atakları tekrarlayan hastalara ICD implantasyonu önerilmektedir.^[9]

Brugada sendromu

Batı ve Kuzeybatı Asya'da endemik olarak görülür. Semptomlar genellikle 40'lı yaşlarda başlarsa da kalp nedeni ani ölüm çocukluk çağlarında da görülebilir. SCN5A geninde meydana gelen farklı bir mutasyon sonucu hücre içine sodyum girişi azalmıştır. Otozomal dominant geçişlidir. Elektrokardiyografik olarak sağ prekordiyal derivasyonlarda ST-segment yükselmesi görülür. İnkomplet veya komplet sağ dal bloku eşlik edebilir. Bu görünüm vücut ısısından, sempatik tonus değişikliklerinden ve ilaçlardan etkilenebilir. Sodyum kanal blokerleri kullanarak ST segmentindeki yükselme belirgin hale getirilebilir. Bu sendromda sağ ventrikül epikardiyumunda, faz 1'den (hızlı erken repolarizasyon) sorumlu, dışarı yönelimli geçici potasyum akımlarında (Ito) artma kaydedilmiştir. Böylelikle hücre içi pozitiflik azalmakta ve aksiyon potansiyeli süresi kısalmaktadır. Ancak, bu durum endokarda görülmediğinden, epikardla endokard arasında voltaj gradiyenti meydana gelir. Elektrokardiyografide sağ prekordiyal derivasyonlarda gözlenen ST-segment yükselmesinin nedeni budur. Öte yandan, aksiyon potansiyelindeki azalma epikardın her bölümünde homojen olarak gerçekleşmez. Böylece, epikard içerisinde farklı repolarizasyon dağılımı oluşur ve faz 2 re-entri adlı mekanizma ile tehlikeli ventrikül taşiaritmilerine neden olur. Bazı olgular asemptomatik kalabilmesine rağmen semptomatik hastaların %73'ünde senkop epizodları, %27'sinde ventrikül fibrilasyonu görülmüştür. Brugada sendromu ani kardiyak ölüm nedenlerinden biridir ve LQT3'e benzer nitelikte klinik özellikler göstermektedir. Ataklar uykuda veya dinlenme sırasında ortaya çıkar ve yüksek mortalite ile seyreder. Beta-blokerler tedavide etkili değildir. Elektrofizyolojik çalışmada Brugada sendromu olan hastaların %75'inde polimorfik ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu oluşturulur. Nadiren, sol dal bloklü monomorfik ventrikül taşikardisi saptanır.^[10,11] Tehlikeli ventrikül taşiaritmileri sonrasında hayatta kalan hastalar için ICD implantasyonu önerilmektedir. Asemptomatik hastalarda elektrofizyolojik çalışmada ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu oluşmuşsa yine ICD implantasyonu yapılmalıdır.^[9]

İlerleyici kardiyak ileti defekti

Lenegre hastalığı olarak da bilinir. Otozomal dominant geçişlidir. Üç ayrı genetik türü tanımlanmıştır. Birinde, SCN5A geninde Brugada sendromuna benzer nitelikte bir mutasyon belirlenmiştir. Hücre

içine olan sodyum akımlarındaki azalmanın kardiyak iletiyi yavaşlattığı düşünülmektedir.^[12]

İdiyopatik hasta sinus sendromu

Tanı, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği ve metabolik hastalıklar gibi sinus nodu disfonksiyonuna yol açabilecek nedenlerin dışlanmasıyla konur. Sinus bradikardisi, sinus duraklaması ve kronotropik yetersizlikle karakterizedir. Bu sendromla ilişkili olarak iki tip mutasyon belirlenmiştir. İlki, uyarı çıkarma yeteneği olan hücrelerde, yavaş diyastolik depolarizasyonlara neden olan akımlardan sorumlu kanal (If kanalları) proteinini kodlayan HCN4 adlı gende meydana gelen mutasyondur ve kalıtım türü henüz bilinmemektedir. İkincisi ise SCN5A genindeki mutasyondur ve otozomal resesif geçişlidir.^[1]

Katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi

Adrenerjik uyarılarla, iki yönlü veya polimorfik görümlü ventrikül taşikardileri ortaya çıkmaktadır. Semptomlar sıklıkla erken çocukluk çağlarında kendini göstermekte; ancak, otuzlu yaşlara da sarkabilmektedir. Otozomal dominant geçişli türünde ryanodin reseptörünü kodlayan RYR2 geninde mutasyon

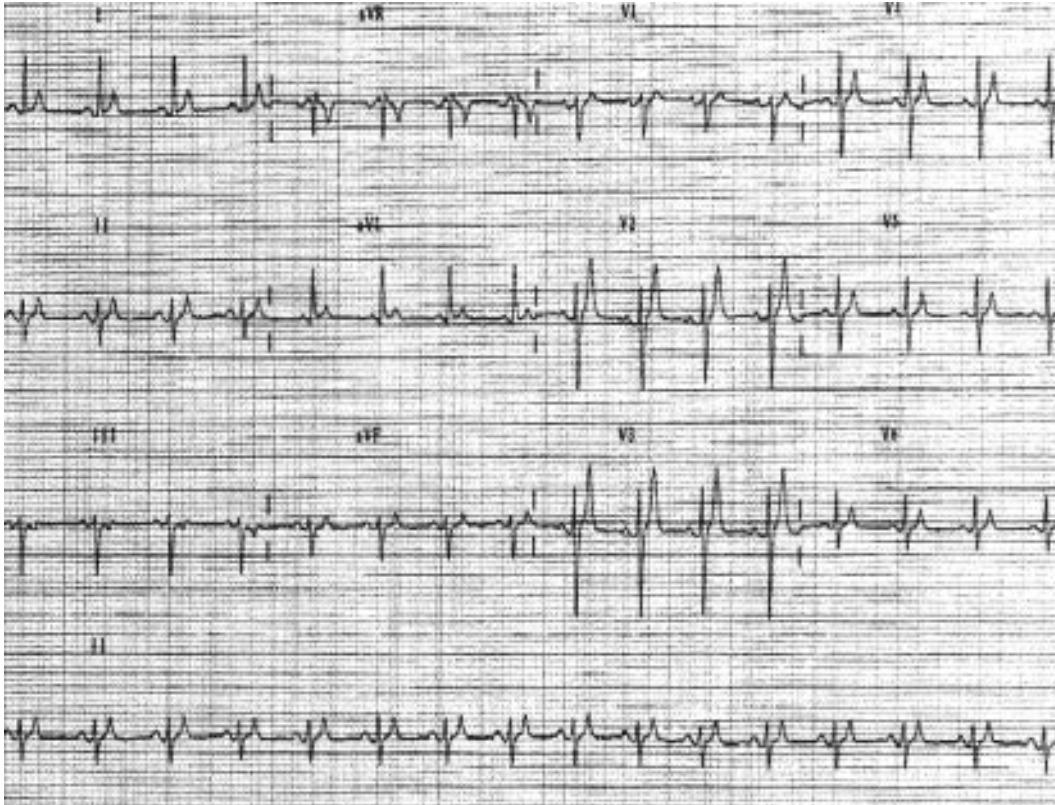
vardır ve sarkoplazmik retikulumdan artmış kalsiyum salınımı söz konusudur. Otozomal resesif türünde ise kalsekstrin adlı proteini kodlayan CASQ2 adlı gende mutasyon saptanmıştır. Böylece, yine diyastolde sarkoplazmik retikulumdan hücre içine artmış kalsiyum salınımı gerçekleşir. Kalsiyum yüklenmesi sonucu, diyastol süresince hücre içi pozitifliğin artmasıyla meydana gelen gecikmiş ard depolarizasyonlar, tetiklenmiş etkinlik mekanizmasıyla ventrikül taşikardilerine neden olurlar. Ataklar adrenerjik uyarılarla ortaya çıktığından, tedavide ilk seçenek beta-blokerlerdir.^[13]

Ailesel atriyal fibrilasyon

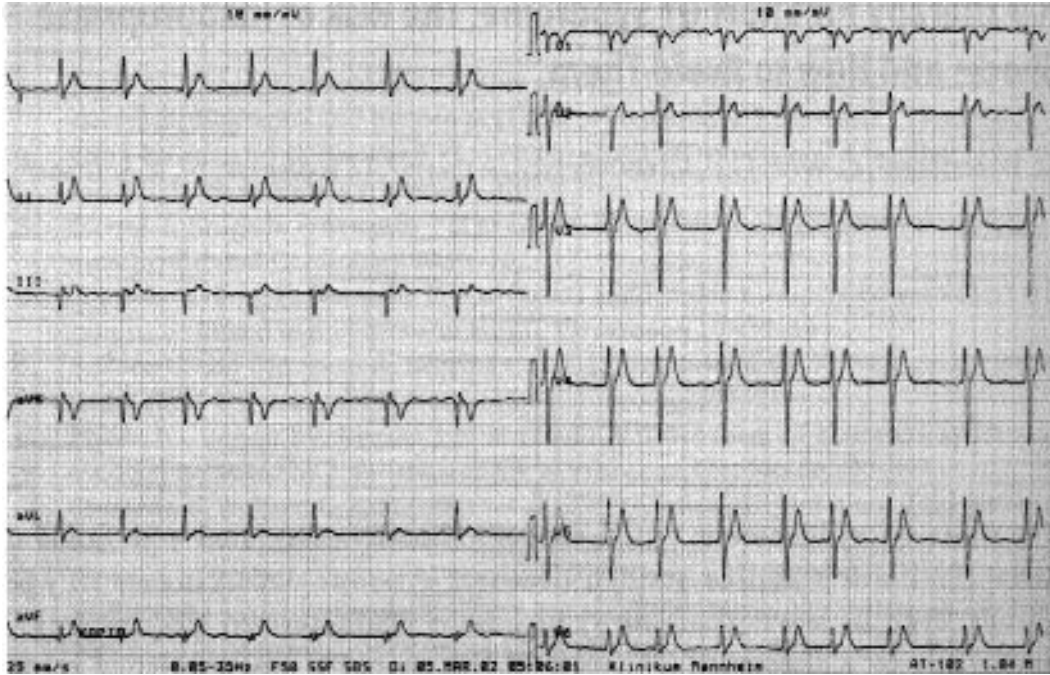
Yapısal olarak normal kalplerde ortaya çıkan ve otozomal dominant geçiş gösteren ailesel atriyal fibrilasyonda, potasyum kanal proteinlerini kodlayan KCNQ1 ve KCNE2 adlı genlerde mutasyonlar belirlenmiştir.^[1]

Kısa QT sendromları

Kısa QT sendromları, yapısal olarak normal kalplerde görülen, aritmojenik, otozomal dominant geçişli genetik hastalıklardır. İlk olarak Gaita ve ark.^[14] tarafından 2003 yılında tanımlanmış olan bu sendrom, şimdiye kadar altı ailede, yaşları üç ay ile 84 yaş arası



Şekil 1. Kısa QT sendromlu bir hastanın elektrokardiyogramı görülmekte. Kalp hızı 95 vuru/dakika ve QT intervalı 220 msn olarak ölçülmüştür.^[18]



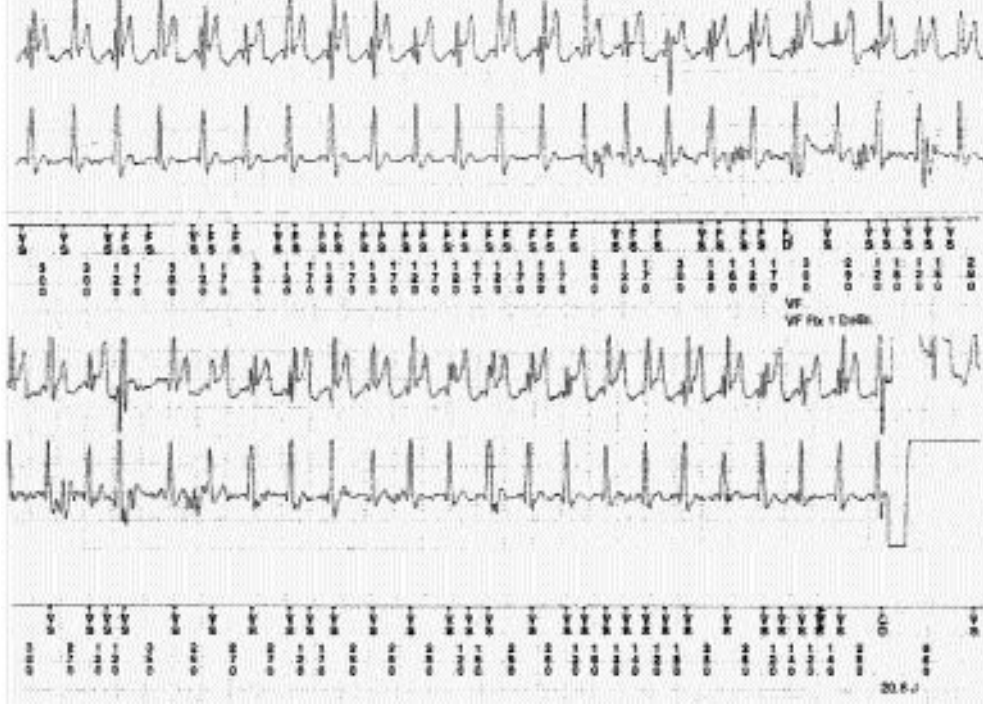
Şekil 2. Atriyal fibrilasyonu olan kısa QT sendromlu bir hastanın elektrokardiyogramı görülmekte. QT intervali 240 msn olarak ölçülmüştür.^[20]

değişen yaklaşık 40 hastada görülmüştür. Elektrokardiyografide QT intervalinin 300 ms'nin altında olması ile beraber ya atriyal veya ventriküler fibrilasyon varlığı veya bunlarla ilişkili semptomların olması ya da kalp nedeni ani ölüm veya SQTs ile ilgili aile öyküsü varlığı ile tanı konmaktadır. QT intervali çeşitli faktörlerle değişkenlik gösterdiğinden, tanı koyarken kalp hızının 60-100 vuru/dakika arasında olması ve QT intervalini kısaltan edinsel nedenlerin (artmış kalp hızı, hiperkalemi, hiperkalsemi, asidoz, dijital intoksikasyonu, hipertermi, vb.) dışlanması gerekmektedir.^[15,16] Bu hastalarda semptomlar çarpıntı veya baş dönmesinden senkop ve ani ölüme kadar uzanan bir yelpaze oluşturmaktadır. Kısa QT sendromları, kadın ve erkek cinsiyet arasında eşit dağılım göstermektedir ve ani kardiyak ölüm doğumdan itibaren her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden, ani bebek ölümü sendromunun bir kısmından SQTs'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir.^[17] Ani ölüme yol açan ventrikül fibrilasyonu sıklıkla ilk klinik görünümdür. Çarpıntı ve senkop, ventrikül ekstrasistoller veya paroksizmal atriyal fibrilasyon nedeniyle meydana gelebilir. Elektrokardiyografik olarak, kısa QT intervali yanı sıra sivri, simetrik ve dar T dalgaları saptanır (Şekil 1).^[18] ST-T segmenti çok kısadır ve T-P aralığı uzun görünür. Kısa olan QT intervalinde değişen kalp hızı ile birlikte hafif değişiklikler gözlenir. Bu hastalara uygulanan elektrofizyolojik çalışmalarda atriyal ve ventriküler efektif refrakter periyodların oldukça kısaldığı saptan-

mış, bir kısmında atriyal ve ventriküler fibrilasyon oluşturulmuştur (Şekil 2).^[19]

Fizyopatoloji

Kısa QT sendromları en yeni tanımlanan kardiyak kanalopatilerdir. Bu sendromlarda potasyum kanallarını kodlayan ve repolarizasyona etkili üç gende mutasyon saptanmıştır. Bunlardan ilki SQT1'e yol açan ve HERG proteinini kodlayan, yedinci kromozomda yerleşmiş olan KCNH2 genindeki mutasyondur. Burada hücre dışına yönelen gecikmiş düzeltici potasyum akımlarının hızlı komponentinde (IKr) fonksiyon artışı söz konusudur.^[20] HERG proteininin 588'inci aminoasit kalıntısında, lizinin asparajin ile yer değiştirdiği saptanmıştır. Aynı konumda lizinin aspartik asitle yer değiştirmesi de LQT2'yi meydana getirmektedir.^[15] SQT2'ye yol açan ise KvLQT1 proteinini kodlayan ve 11'inci kromozomda yerleşmiş olan KCNQ1 genindeki mutasyondur. Burada ise hücre dışına yönelen gecikmiş düzeltici potasyum akımlarının yavaş komponentinde (IKs) fonksiyon artışı vardır.^[21] İlginçtir ki, aynı gendeki başka bir mutasyon LQT1'i meydana getirmektedir. SQT3'e neden olan mutasyon ise Kir2.1 ve IRK1 proteinlerini kodlayan KCNJ2 geninde meydana gelmektedir.^[22] Son mutasyon 17'inci kromozomda saptanmıştır ve daha nadir görülmektedir. Bu genlerde oluşan mutasyonlar sonucunda, kodlanan iyon kanallarında potasyum kanal blokerlerine karşı duyarsızlık da meydana gelmektedir. Kısa QT sendromlarını oluşturu-



Şekil 3. Endokardiyal elektrogram örneğinde ICD yanlış olarak T dalgalarını algılamakta ve ventrikül fibrilasyonu tanısı koyarak uygunsuz şok vermektedir.^[24]

ran bu üç farklı gendeki mutasyonlar sonucu, repolarizasyon fazının ikinci (plato fazı) ve üçüncü (yavaş geç repolarizasyon) dönemlerinde potasyum iyonunun hücre dışına çıkışına neden olacak şekilde iyon kanallarında işlev bozuklukları oluşmaktadır.^[16] Böylelikle, repolarizasyon ve QT intervali kısalmaktadır. Artmış repolarizasyon dispersiyonu ile birlikte efektif refrakter periyotlardaki azalma, re-entri (yeniden giriş) için uygun bir ortam sağlamaktadır. Bu durum, atriyum ve ventrikülde fibrilasyon ve ani kardiyak ölümle sonuçlanmaktadır. Sözü edilen potasyum kanallarında fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar SQTS'ye, fonksiyon azalmasına neden olan mutasyonlar LQTS'ye yol açmaktadır. Uzun QT sendromlarında taşikardi epizodlarının emosyonel veya fiziksel stresle veya dinlenme sırasında oluşabildiğinin bilinmesine karşın, kısa QT sendromlarında bu epizodların ne zaman ve nasıl ortaya çıktığı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Ancak, yavaş kalp hızlarında ve erken atımlarla tetiklendiği düşünülmektedir.^[17]

Tedavi

Ani kardiyak ölüm sıklığının yüksek olmasından ve bilinen etkili bir farmakolojik tedavi olmamasından dolayı, SQTS'de ICD implantasyonu tek seçenektir. Ani kardiyak ölüm doğumdan itibaren her yaşta ortaya çıkabildiğinden, bu durumdan bebeklik çağındaki hastalar da etkilenmektedir. Oysa, çok kü-

çük yaşlarda ICD implantasyonu teknik açıdan oldukça zordur. Yine maddi imkansızlıklar nedeniyle ICD takılmayan veya ICD'yi reddeden hastalar için farmakolojik tedavi arayışları sürmektedir. Öte yandan, ICD takılan genç yaştaki hastaların yaşadığı uygunsuz deşarjlar ise başka bir sıkıntı kaynağıdır. Bu hastalarda cihaz, QRS kompleksinin yanı sıra algılamaması gereken sivri T dalgalarını da algılamakta (T wave oversensing), böylece yanlış olarak ventriküler taşikardi veya fibrilasyon tanısı koyarak uygunsuz deşarjlar yapmaktadır (Şekil 3).^[19] Bu durumdan kaçınmak için uygun programlamaların yapılması ve hastaların yakından takibi önerilmektedir.^[23] Kısa QT sendromlu hastalarda farmakolojik tedavi araştırmalarında QT intervaline etki edebilecek ilaçlar denemiştir. Gaita ve ark.^[16] altı hasta üzerinde değişik antiaritmik ilaçlar denemişlerdir. Bu hastaların beşine deneme öncesinde elektrofizyolojik çalışma yapılmış ve dört hastada ventrikül fibrilasyonu olduğundan ICD takılmıştır. Hastalara sotalol, ibutilid, flekainid ve hidrokinidin verilerek QT intervallerindeki uzama ölçülmüştür. Sotalol ve ibutilid adlı potasyum kanal blokerleri ile QT intervalinde herhangi bir değişiklik saptanmaması, selektif IKr blokerleri olan bu ilaçlara karşı meydana gelen duyarsızlığın, mutasyonun fizyolojik düzenleyici mekanizmalarda da bozukluk oluşturduğunu düşündürmüştür. Flekainid ise QT intervalinde hafif bir uzamaya yol açmıştır. Flekainid

sodyum kanalları yanı sıra IKr akımlarını, içeri yönelimli düzeltici potasyum akımlarını (IK1) ve dışarı yönelimli geçici potasyum akımlarını (Ito) da bloke etmektedir. Aynı zamanda efektif refrakter periyodu da uzatmaktadır. Günde üç kez 250 mg veya iki kez 500 mg uygulanan uzun etkili hidrokinidin ile QT intervalinde belirgin bir uzama saptanmıştır. Kinidin içeri yönelimli sodyum akımlarını bloke etmekte ve aynı yönlü kalsiyum akımlarını yavaşlatmaktadır. Aynı zamanda IKr, IKs, IK1, Ito ve ATP duyarlı potasyum akımlarını (IKATP) de bloke etmektedir.^[24,25] Potasyum akımlarına olan bu etkileriyle aksiyon potansiyelini ve QT intervalini uzatmaktadır. Elektrokardiyografik olarak ST segmentinde belirginleşme, T dalga amplitüdülerinde azalma ve sürelerinde uzama meydana gelmektedir. T dalga morfolojisinde yaptığı bu değişiklikler ile yanlış algılamaya bağlı uygunsuz şokları da önlemektedir.^[26,27] Hidrokinidin tedavisi altında iken hastalara ICD elektrodu üzerinden yapılan ventriküler programlı stimülasyonda, ventriküler efektif refrakter periyodda da belirgin bir uzama saptanmış ve ventriküler fibrilasyon oluşturulamamıştır. Aynı tedavi ile ICD implantasyonu sonrası takiplerde, hastalarda semptom ve ICD kayıtlarında ventriküler aritmi gözlenmemiştir. Bu bulgularla kinidin SQTs'de etkin tek farmakolojik ajan olduğu söylenebilir. Kinidin tedavisi, ICD takılamayacak kadar küçük yaşlarda, düşük sosyoekonomik durumlarda, ICD implantasyonunu reddeden hastalarda ve cihazın sık şok uyguladığı hastalarda bir seçenek olabilir. Kinidin tolere edilemediğinde flekainid kullanılabilir. Ancak, kinidin veya başka bir ilacın ICD'ye seçenek olabilmesi için, ICD'li hastalarda uzun izlem çalışmaları yapılması gerekmektedir.^[16]

Sonuç olarak, en yeni tanımlanan kardiyak kanalopatiler olan SQTs, tanısı yalnızca öykü ve elektrokardiyografi ile konabilen ve oldukça ölümcül seyreden bir grup hastalıktır. Yapısal kalp hastalığı olmayan, çarpıntı veya senkop yakınmasıyla gelen hastalarda, özellikle de ailede ani kardiyak ölüm öyküsü saptanmışsa, mutlaka SQTs akla getirilmelidir. Ani kardiyak ölüm sıklığı çok yüksek olduğundan, günümüzde tek tedavi seçeneği ICD'dir. Ancak, kinidin ile yapılan çalışmaların ümit verici olduğu görülmektedir.

Teşekkür

Yazıda kullanılan üç şekil için Springer Science and Business Media'dan izin alınmıştır. Kendilerine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Wilde AA, Bezzina CR. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart* 2005;91:1352-8.
2. Clancy CE, Kass RS. Inherited and acquired vulnerability to ventricular arrhythmias: cardiac Na⁺ and K⁺ channels. *Physiol Rev* 2005;85:33-47.
3. Wilde AA, Roden DM. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation* 2000;102:2796-8.
4. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
5. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
6. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9.
7. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-9.
8. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004;119:19-31.
9. American Heart Association [homepage on the Internet]; Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices. American Heart Association; American College of Cardiology; North American Society for Pacing and Electrophysiology. Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3005415>.
10. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73.
11. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, et al. A single Na⁽⁺⁾ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85:1206-13.
12. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999;23:20-1.
13. Kontula K, Laitinen PJ, Lehtonen A, Toivonen L, Viitasalo M, Swan H. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. *Cardiovasc Res* 2005;67:379-87.
14. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
15. Schulze-Bahr E, Breithardt G. Short QT interval and

- short QT syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:397-8.
16. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calo L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1494-9.
 17. Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:436-40.
 18. Gaita F. Short QT syndrome: How frequent is it and what are its peculiar features? In: Raviele A, editor. *Cardiac arrhythmias 2005: Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, October 2-5, 2005)*. Milan: Springer; 2005. p. 323-6.
 19. Borggrefe M, Wolpert C, Giustetto C, Gaita F, Bauersfeld U, Schimpf R. ICD therapy for short QT syndrome: The risk of inappropriate shocks and how to avoid them. In: Raviele A, editor. *Cardiac arrhythmias 2005: Proceedings of the 9th International Workshop on Cardiac Arrhythmias (Venice, October 2-5, 2005)*. Milan: Springer; 2005. p. 327-32.
 20. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004;109:30-5.
 21. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004;109:2394-7.
 22. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005;96:800-7.
 23. Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, Giustetto C, Gaita F, Bauersfeld U, et al. Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1273-7.
 24. Calo L, Sciarra L, Lamberti F, Loricchio ML, Castro A, Bianconi L, et al. Electropharmacological effects of antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation termination. Part I: Molecular and ionic fundamentals of antiarrhythmic drug actions. *Ital Heart J* 2003;4:430-41.
 25. Wang ZG, Pelletier LC, Talajic M, Nattel S. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials. Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation* 1990; 82:274-83.
 26. Wolpert C, Schimpf R, Giustetto C, Antzelevitch C, Cordeiro J, Dumaine R, et al. Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:54-8.
 27. Schimpf R, Bauersfeld U, Gaita F, Wolpert C. Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter-defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2005;2:416-7.