

# Torsade de Pointes'in Oluşum Mekanizmaları

Y. Doç. Dr. Bülent GÖRENEK

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

## ÖZET

*Torsade de pointes (TdP) kendi kendini sonlandırabilen ya da ventrikül fibrilasyonuna dejenere olabilen bir polimorf ventrikül taşikardisi türüdür. Repolarizasyonda uzamanın söz konusu olduğu bu tür aritmilerde QRS komplekslerinin elektriki polaritesinde ve amplitüdlerinde fazik varyasyonlar görülmektedir. Kongenital olarak genetik nedenlerle meydana gelebilen TdP, antiaritmik ilaçların proaritmik etkisine bağlı olarak da görülebilmektedir. Bradikardi, frekans değişiklikleri, uzamış QT süresi, repolarizasyonunu dispersiyonu, erken ard depolarizasyonlar ve gecikmiş ard depolarizasyonlar TdP oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca elektrolit bozukluklarında, T ve U dalga değişikliklerinde veya ventrikül hipertrofilerinin varlığında da bu çeşit ventrikül taşikardileri gözlenebilmektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Torsade de pointes, oluşum mekanizmaları

Torsade de pointes (TdP) terimi ilk kez 1960'lı yıllarda Fransız kardiyolog François Dessertenne tarafından akut üçüncü derece atriyoventriküler bloklu bir hastada tanımlanmıştır (1). Bir polimorf ventrikül taşikardisi türü olan TdP'de baseline etrafında QRS komplekslerinin rotasyonu ve repolarizasyonda uzama söz konusudur (Şekil 1). Bu tür ventrikül taşikardileri kardiyak bale, aspesifik polimorf taşikardi, atipik taşikardi ve geçici ya da kendi kendini sonlandıran ventrikül fibrilasyonu gibi isimlerle de anılabilmektedir (2,3). (Şekil 2). Bu tür taşikardilerin ventrikül fibrilasyonuna dejenere olabileceği bilinmektedir. TdP tanısının konulabilmesi için QRS komplekslerinin elektriki polarite ve amplitüdlerinde fazik varyasyonlar iki ya da daha fazla derivasyonda simultane olarak kayıd edilmelidir. Tek derivasyonlu monitör izlemleri ile bazen taşikardi yanlışlıkla monomorf olarak değerlendirilebilir.

Taşikardinin hızı hastadan hastaya ve etyolojye bağlı olarak değişebilmekle beraber genellikle 150-250 atım/dakika olarak tespit edilir. Bazen bu hız 300

atım/dakikaya varması da olası olabilmektedir. İlk atımın eşleşme süresi genellikle 500 ile 700 msn. arasında değişmektedir.

Torsade de pointes tipi aritmileri elektriki stimülasyonun konvansiyonel formları ile indüklemek genellikle mümkün olmamaktadır. Ancak, adrenalın infüzyonları aritmeyi provoke edebilir. Deneysel çalışmalarında kronik atriyoventriküler tam bloklu köpeklerde intravenöz yolla yüksek dozda uygulanan d-sotalol, almokalant ya da ibutalide gibi klas III antiaritmikler ile bu tür aritmiler uyarılabilmektedir. Elektrofizyolojik olarak zor oluşturulan TdP'nin tanısında Holter izlemlerinin önemi büyüktür (4).

## Torsade de pointes'in Klinik Tipleri

*Torsade de pointes iki tip hasta popülasyonunda bulunabilir:*

**A. Genetik olarak repolarizasyonda uzama ile seyreden konjenital anomalili hastalar.** Bu gruptaki hastalarda konjenital olarak QT segmentinde uzama söz konusu olup, TdP hastaların bir grubunda genellikle egzersiz sırasında ya da emosyonel stres ile meydana gelir ve olay beta adrenerjik agonistler ile alevlenme gösterir (adrenerjik cevaba bağımlı TdP). Konjenital uzun QT sendromu ailevi ya da idiyopatik olabilmektedir (5). Ailevi tipinin iki alt grubu vardır:

**1. Sağlıklı giden Jervell ve Lange-Nilsen sendromu**

**2. Hastaların normal işitme fonksiyonlarına sahip olduğu Romano-Ward sendromu (6).** Her iki sendrom da nadir görülmektedir. Son yıllarda aşağıda değinildiği gibi bunların genetik temelleri üzerinde durulmaktadır (7-9). Onat ve arkadaşları 1988 yılında ülkemizde yayınlanan bir incelemelerinde Romano-Ward sendromu şüphesi olan bir süt çocuğunda TdP oluşumunu Holter monitörizasyon ile göstermişlerdir (10).

**B. Edinsel uzamış repolarizasyonlu hastalar.** Bu

Alındığı tarih: 14 Ocak 1998, revizyon 30 Nisan 1998  
Yazışma adresi: Tbp. Atgım. Bülent Görenek, Erzincan Askeri Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Işıkpınar-Erzincan  
Tel: (0446) 214 30 20 - (0222) 230 94 65  
Cep tel: (0542) 431 24 83

gruptaki hastalara daha nadir olarak rastlanmaktadır. Edinsel uzun QT sendromunda TdP'nin meydana gelmesi uzun ventriküler sikluslar ya da duraklamalar ile kolaylaşmaktadır. Bu grup hastalarda TdP oluşumu sıklıkla egzersiz ya da emosyonel stres ile ilişkili değildir (duraklamaya bağımlı TdP). Edinsel ya da ilaca bağlı olarak meydana gelen TdP daha nadirdir. Bradikardi, hipokalemi veya hipomagnezeminin birlikte varlığında oluşum şansı daha fazla olmaktadır (11). Halbuki konjenital TdP'de bradikardi önemli bir unsur durumunda değildir.

Edinsel uzamış repolarizasyonlu olgulardaki TdP tipi ventrikül aritmilerinin meydana gelmesinde, antiaritmik ilaçların proaritmik etkisi oldukça önemlidir. Bu tür ilaçların neden olduğu TdP'ler hastaların yaklaşık olarak % 1-10'unda ortaya çıkmaktadır (12) (Tablo 1). TdP epizodları genellikle koruyucu ya da baskılayıcı önemler alınmaz ise tekrarlayabilirler, yahut spontan olarak sonlanabilirler ya da ventrikül fibrilasyonuna dejenere olurlar (4). Aritmiye bağlı ani kardiyak ölümün Holter ile saptandığı hastaların %12'sinde TdP tespit edilmesi (13) nedeniyle antiaritmik ilaç kullananlar mutlaka yakın izlemde tutulmalıdır.

Tablo 1. Bazı antiaritmik ilaçların torsade de pointes (TdP) oluşumu ile ilişkisi

ANTIARİTMİK İLAÇ GRUBU	İLAÇ	TdP ORANI
Ia	Kinidin	%2-8
	Dizopiramid	%2-3
Ib	Lidokain	0
Ic	Enkainid	*
	Flekainid	*
II	Beta blokerler	0
III	Sotalol	%1-5
	d-sotalol	%1-2
	Amiodaron	<%1
	Clofilium	%10
	Almokalant	%6
	E 4031	*
	Dofetilide	*
	Ibutilde	%8
IV	Bepridil	*

(\*): Kesin insidans henüz bilinmiyor  
(Ann New York Acad Sci 1992; 644: 187-209  
Circulation 1990; 82: 2235-2242  
J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6: 920-936)

Her ne kadar adrenerjik cevabın konjenital uzun QT sendromlu hastalardaki TdP'lerin, duraklamaların ise edinilmiş uzun QT sendromlu hastalardaki TdP'lerin ortaya çıkışında ki önemi gösterilmiş ise de, adrenerjik cevaba ve duraklamaya bağımlı olan mekanizmaların (muhtemelen ard depolarizasyonları etkileyerek ya da tetikleyici aktiviteler nedeni ile) gecikmiş ventriküler repolarizasyonun eşlik ettiği kompleks ventriküler aritmilerin oluşumunda sinerjistik rol oynayabileceği de bazı yazarlar tarafından belirtilmiştir (4).

### Torsade de pointes'li Hastalarda Dikkat Çeken Elektrofizyolojik Özellikler

İlaçlara bağlı oluşan TdP sıklıkla sınıf Ia ya da III ajanların uygulanması ile meydana gelmektedir. Fakat repolarizasyonu uzatan diğer ilaçlarda TdP oluşturmaya meyillidir (Tablo 2). Sınıf Ia ve III ilaçların antiaritmik etkileri kısmen repolarizasyonun uzaması ile ilişkilidir. Bu ilaçların yerini alabilecek iyi al-

Tablo 2. Antiaritmik olarak kullanılmayan ancak torsade de pointes gelişimine neden olabilecek ilaçlar

İLAÇ GRUBUNUN ADI	İLACIN ADI
Antihistaminikler	Astemizol
	Terfenadin
Nöroleptikler ve antidepresanlar	Haloperidol
	Trisiklik antidepresanlar
	Tetrasiklik antidepresanlar
Antibiyotikler	Eritromisin
	Trimetoprim-sulpametoksazol
Vazodilatör ajanlar	Papaverin
	Prenilamin
Apne tedavisinde kullanılanlar	Suksametonyum
Antimalariyal ilaçlar	Halofentin
Organofosfatlar	Dimetoat
	Metilparation
Kolesterol düşürücü	Probukol
Diüretikler	Furosemid
Antifungal ajanlar	Ketokonazol
	Itrakonazol
Serotonin antagonistleri	Tropisetron
	Ketanserin
Prostaglandinler	
Kokain	

(Prog Cardiovascular Dis 1988; 31: 118-172  
Am Heart J 1975; 89: 378-390)



ternatifleri olmaması nedeniyle bunların satışlarını yasaklayıp TdP'lerin önüne geçmek gerçekçi bir yaklaşım olmayacaktır.

Evvelce düşünülenin aksine (14) daha spesifik etkili K<sup>+</sup> kanalları antagonistlerin TdP meydana getirme insidansları daha düşük değildir. Ancak, amiodaron gibi pek çok iyon kanalını (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>) bloke eden ilaçların TdP oluşturma şansları çok düşüktür. QT intervalini uzatmalarına rağmen amiodaronun diğer antiaritmiklere bağlı olarak TdP meydana gelen hastalarda etkili ve güvenli bir ilaç olduğu yolunda yayınlar söz konusudur (15,16).

### Torsade de Pointes'in Başlaması ile İlişkili Olan Parametreler

Bazı parametreler ya da faktörler TdP'in meydana gelmesine direk olarak sebep olabildiği gibi, bunlar çok kere diğer parametreler ile de etkileşme gösterebilmektedir. Çoğu birbirleri ile yakın ilişkili olan ve klinik edinsel TdP'lerde olduğu gibi, geliştirilmiş hayvan modellerinde de önemi ortaya konmuş bazı parametreler aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

**1. Kalp Hızı:** Klinikte TdP sıklıkla sinoatrial ya da atriyoventriküler blokta oluşan bradikardi zemininde ortaya çıkabilmektedir. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda kardioversiyon sonrası sinüs ritmi bradikardik olarak ortaya çıkmış ise de TdP meydana gelebilir. Pek çok uzun QT'li hastada özellikle gençlerde anormal olarak kalp hızının düşük olduğu tespit edilmiştir (6). Bradikardi hangi mekanizma ile ortaya çıkarsa çıksın hastalarda QT uzamasını ve buna bağlı olarak TdP gelişimini yaklaşık olarak % 5 oranında arttırmaktadır (17). Deneysel çalışmalarda atriyoventriküler tam blok oluşturulmuş köpeklerde, idioventriküler ritm siklüs süresinin tüm repolarizasyon parametrelerinin majör belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Klinik uygulamada bu parametreler; QT, erken ard depolarizasyonlar (EAD), aksiyon potansiyel süresi (APS), ve her iki ventrikül arasındaki APS'ndeki fark ( $\Delta$  APS) olarak bilinmektedir.

Kalp hızının izoprenaline ya da ventriküler pacing ile artırıldığı durumlarda TdP oluşumu önlenmektedir (18). Ayrıca d-sotalolün bolüs tarzında uygulanması ile oluşan bradikardik zeminde köpeklerde TdP gözlenmesi % 70-80 oranında artabilmektedir (18).

Bu noktada önemli olan bir konu otomatik yerleştirilebilen kardioverter defibrilator (OYKD) takılmış hastalarda cihazın anti bradikardik pacing fonksiyonunun ne denli gerekli olduğudur. Çünkü şoklamayı takiben gözlenebilecek duraklama ya da şoklamadan dolayı oluşabilecek emosyonel stres uzun QT'li hastalarda süratle yeniden TdP meydana gelmesine zemin hazırlayabilecek ve cihazın tekrar şoklamasını gerektirebilecektir. Bu yüzden OYKD'li hastalarda şoklamadan sonra nispeten hızlı pacing yapacak şekilde cihazın programlanması önerilmektedir (19).

Her ne kadar bradikardi önemli bir faktör olsa da, TdP'nin oluşumu için repolarizasyon zamanında uzama gibi diğer faktörlerin de birarada bulunması köpeklerde atenoldan sonra idioventriküler ritimde meydana gelen yavaşlamanın TdP'in ortaya çıkması için tek başına yeterli olmadığı gözlenmiştir (18). Benzer olarak idioventriküler ritmin hızında magnezyum uygulaması ile azalmanın sağlandığı kronik atriyoventriküler tam bloklu köpeklerde, repolarizasyon süresinde kısalmaya bağlı olarak TdP oluşumunun önlenildiği gösterilmiştir (18,20). Bu köpeklerde tek başına bradikardinin varlığı tetikleyici etki yapmamıştır.

**2. QT Süresi:** Literatürde QT süresinden TdP oluşumu için muhtemel bir risk belirleyicisi olarak bahsedilmektedir (21,22). Her ne kadar uzamış QT büresi (QT>600 ms yada QTc>440 ms) TdP oluşumu için kesin bir risk faktörü olarak kabul edilirse de, TdP'nin meydana gelmemesi için özgüllük ve duyarlılığı kesin olarak tanımlanmış minimum bir QT süresinden bahsetmek mümkün değildir.

Bazı hastalarda QT uzaması ile birlikte tipik T dalga değişiklikleri geçici olarak oluşmaktadır (23,24). Egzersiz, emosyon, izoproterenol infüzyonu gibi sempatik tonusun arttığı durumlarda ya da Valsalva manevrası ile bu T dalga değişiklikleri provoke olabilmektedir (25). İntravenöz atropin QT süresini kısaltabilir (26). Stelat ganglion blokajı, lidokain ve difenilhidantoin uygulamaları da QT süresini atropin gibi etkiliyebilmektedir. Bu gibi uygulamaları takiben TdP oluşumu önemli oranda önlenmektedir.

Literatürde, beta bloker tedavisine rağmen semptomatik TdP atakları olan üç yaşındaki bir bebekte bu tür aritmilerin önüne ancak total kalp denervasyonu ile geçilebildiği belirtilmektedir (27). Benzer olarak,

geniş sayıda hasta popülasyonunda total kalp denervasyonunun etkinliği gösterilmiştir.

Bununla birlikte QT süresinde uzama tıpkı bradikardide olduğu gibi tek başına TdP oluşumunu açıklamamaktadır. Örneğin amiodaron diğer sınıf III ajanlar ya da sınıf Ia ajanlar gibi QT süresine uzatmasına rağmen TdP'ye bu ilaçlar kadar sebep olmamaktadır (15,16).

Son yıllarda yayınlanan makalelerde EKG'de en uzun ve en kısa QT intervali arasındaki fark olarak tanımlanabilecek QT dispersiyonu da hem edinsel, hem de konjenital TdP'lerin ortaya çıkışında muhtemel bir prediktör olarak kabul edilmektedir (28,29).

**3. Repolarizasyonun Dispersiyonu:** Repolarizasyon süresindeki bölgesel farklılıklar; interventriküler, intraventriküler ya da transmural dispersiyon şeklinde alt gruplara ayrılabilir. Monofazik aksiyon potansiyeli (MAP) kataterleri ile değişik bölgeler için APS'lerini tespit edebilmek mümkün olmaktadır. Normal insan kalbinde MAP süresinde intraventriküler farklılık 0 ila 73 msn. arasında değişirken (30,32), konjenital uzun QT'li hastalarda bu değer 125 msn. civarında tanımlanmıştır. Edinsel TdP'li hastalarda ise bu 250 msn.den daha yüksek olarak bulunmuştur. İnaventriküler dispersiyonun bradikardiye bağımlı olduğu gösterilmiştir ve oluşumu için EAD'ların varlığı şart değildir.

Hayvan çalışmalarında d-sotalol, almokalant ya da ibutalide'in intraventrikülerden ziyade interventriküler olarak  $\Delta$  APS'nde belirgin değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir. Sınıf III ilaç uygulamaları ile intraventriküler  $\Delta$  APS'in interventriküler  $\Delta$  APS'in yaklaşık olarak %20-30'u dolaylarında olduğu ortaya konmuştur (20).

Repolarizasyonun dispersiyonu sadece  $\Delta$  APS ile ilişkili olmayıp QRS kompleksinin başlangıcının referans alındığı lokal aktivasyon zamanı (AZ) ile de ilişkili olabilir. Sinüs ritminin pace ritmine ya da idioventriküler ritme dönüşmesi gibi durumlarda, normal aktivasyon sırası değişince, AZ'da da değişiklikler gözlenecektir.

**4. Erken Ard-depolarizasyonlar:** EAD'lar, APS'ni uzatan repolarizasyonda bir kesintiye uğrama ya da retardasyon şeklinde tanımlanabilir. İnsanlarda endokardiyal MAP kayıtları her bölgede EAD'lar göstermez (32,33). Hayvan çalışmalarında EAD'ların epi-

kardiyumdan ziyade endokardial bölgelerde daha fazla ortaya çıktığı gösterilmiştir (33). İn vitro olarak bütün hücrelerin EAD'lar oluşturmadaki duyarlılıklarının aynı olmadığı gösterilmiştir (34). d-sotalol ile EAD'ların sıklıkla sol ventrikülde olduğu, almokalant ile ise her iki ventrikülde meydana geldiği bildirilmiştir (35). Deneysel çalışmalarda sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının bir spesifik blokeri olan ryanodine ile bu kanalların blokajının, ya da kalsiyum yüklenmesinin flunarizine ile azaltılmasının EAD'lara bağımlı edinsel TdP meydana gelme riskini azalttığı gösterilmiştir (36). Bu durum kalsiyum yüklenmesinin edinsel TdP oluşumundaki önemini düşündürmektedir. MgSO<sub>4</sub> ya da flunarizine gibi ilaçlar EAD'ları baskulamakta ayrıca interventriküler  $\Delta$  APS'ni azaltarak spontan ya da pace ile indüklenmiş TdP oluşumunda koruyucu rol oynamaktadır (30).

**5. Gecikmiş Ard-depolarizasyonlar (GAD):** EAD'lar gibi GAD'larda TdP'in başlamasını sağlayan nedenler arasında görülmektedir. Deneysel çalışmalarda EAD ve GAD'ların katekolaminler veya sol stellat ganglion stimülasyonu ile normal miyokarda bile indüklenebildiği gösterilmiştir (37,38). Fakat bazı yazarlar GAD'ların tek başlarına TdP gibi maling aritmileri provoke edemeyeceğini bildirmişlerdir.

**6. Frekans Değişiklikleri:** Torsade de pointes tipi aritmiler sıklıkla kısa-uzun-kısa silsileler (KUK) ile başlamaktadır (Şekil 1,2). Bu durumun hastaların %95'inden fazlasında mevcut olduğu ortaya konmuştur (22,39,40).

Son yapılan çalışmalarda TdP'li hastalarda Holter kayıtları analiz edildiğinde TdP başlamadan önceki son dakika içinde KUK paterni ile birlikte kalp hızında ciddi artış izlemiştir (4). Bununla birlikte KUK sadece klinikte gözlenen TdP'ler için değil, deneysel olarak oluşturulan TdP'ler için de önemli bir ön haberci durumundadır.

Almokalant ile spontan olarak oluşan ya da programlı elektrik uyarılarıyla başlayan TdP'lerde, TdP oluşmadan frekans değişiklikleri dikkat çekmiştir.

**7. T ve U Dalga Değişiklikleri:** TdP başlamadan önce hastalarda görülebilecek diğer bir özellik T ve U dalga morfolojilerinde olan değişikliklerdir. Bu hastaların elektrokardiyogramlarında sadece QT



uzaması değil, U ve T dalgalarında değişiklikler de izlenebilir (5), (Şekil 1). Elektrokardiyogramda U dalgası T dalgasını hemen izleyerek oluşur ve T dalgası ile aynı yöndedir. Repolarizasyondaki anormallikler nedeni ile U dalgaları T dalgalarının tersi yönde oluşabilir ya da T ve U dalgaları arasında füzyon oluşabilir. U dalgasının kesin kökeni hala bilinmemektedir.

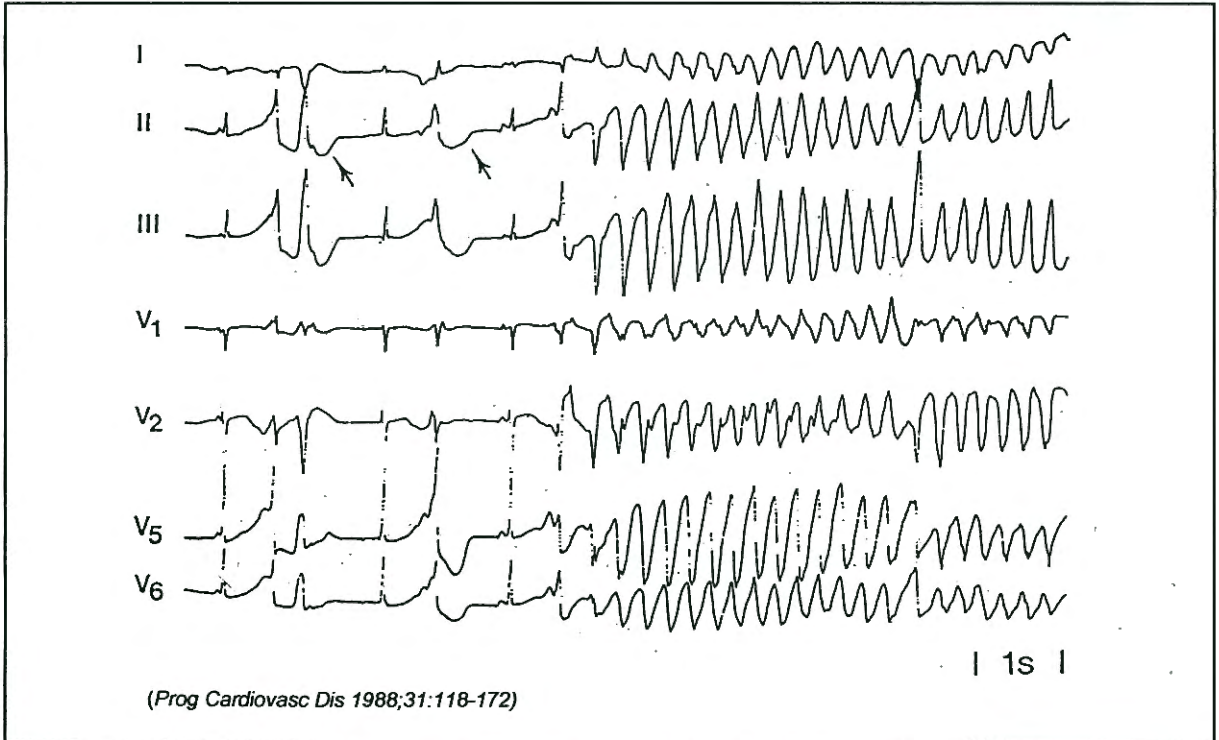
Doğuştan uzun QT sendromunda T dalga değişiklikleri TdP'in başlamasından saniyeler ya da dakikalar önce gözlenir. Sıklıkla T dalgası her QRS kompleksinde polarite değişikliklerine sebep olur ve bu T dalgalarının amplitüdü TdP başlamadan hemen önce belirgin olarak artış gösterir. Sinüs ritminde olan bu değişiklikler, idiyopatik uzun QT sendromu için nispeten spesifikdir (41). Ne var ki edinsel uzun QT sendromunda da benzer değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir (42).

**8. Ventrikül Hipertrofileri:** Ventrikül hipertrofisinin varlığı TdP oluşumunu kolaylaştırmaktadır (43). Hipertrofi, QT süresi ve APS gibi repolarizasyon parametrelerinde uzamaya neden olur. Bu uzama EAD'lara ve tetiklenmiş aritmilere zemin hazırlamaktadır (4). Kronik tam atriyoventriküler (AV)

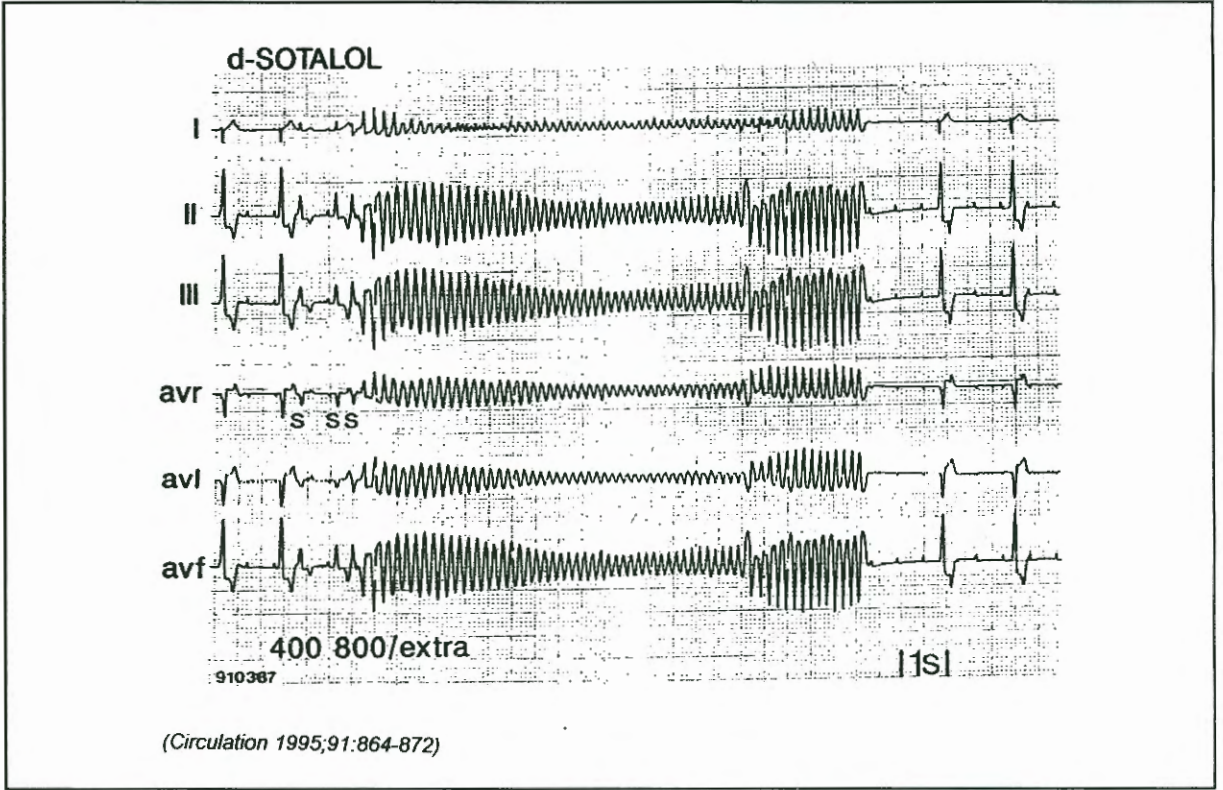
bloklü köpeklerde hacim yüklenmesine bağlı olarak biventriküler hipertrofi meydana getirebilmek mümkün olmaktadır. Bu köpeklerde APS'nde olan artış yanında EAD'larda ve  $\Delta$  APS'nde d-sotalol, uygulaması ile artış görülmüştür (44).

**9. Ventrikül Erken Vuruları:** Ventrikül erken vurularının varlığı da TdP oluşumunu provoke etmektedir. Bu tür vuruların interventriküler  $\Delta$  APS'nde uzamaya ve bunun da TdP oluşumuna neden olduğu, intravenöz almokalant ya da ibutalide uygulaması ile spontan olarak TdP oluşumunun indüklendiği tam AV bloklü 17 köpekte yapılmış olan bir çalışma ile gösterilmiştir (45).

**10. Elektrolit Bozuklukları:** TdP tipi ventrikül aritmilerin bazı bazı elektrolit bozukluklarında daha kolay ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bu konuda hipokalemi ve hipomagnezeminin rolü büyüktür (11). Köpeklerde yapılan deneysel incelemelerde EAD'a bağımlı olarak indüklenen edinsel TdP'in magnezyum uygulamaları ile sonlandırılabilirdiği gösterilmiştir (20). Hipokalemi de repolarizasyon parametrelerini etkileyerek, özellikle bradikardinin varlığında TdP gelişimini kolaylaştırmaktadır.



Şekil 1. Torsade de pointes (TdP) türü ventrikül taşikardisinin tipik bir örneği. Kısa-uzun-kısa silsilenin varlığı, QT uzaması, T ve U dalga değişiklikleri (okla işaretli) TdP oluşumundan hemen önce dikkat çekmektedir.



Şekil 2. Kronik atriyoventriküler tam blok oluşturulmuş bir köpekte kısa süreli programlı elektriki uyarı verilerek, torsade de pointesin indüklenmesi ve oluşan bu taşikardinin spontan olarak sonlanması

**11. Genetik Faktörler:** Bunlar özellikle genetik olarak repolarizasyonda uzama ile seyreden hastalar için önemlidir. Yazımızın baş kısımlarında da üzerinde durduğumuz Romano Ward sendromlu hastalarda otozomal dominant geçiş varken, Jervell ve Lange Nilsen sendromunda otozomal resesif geçiş söz konusudur.

Kongenital uzun QT (UQT) sendromunda etkilenen kromozom numarasına göre klinik olarak UQT1, UQT2, UQT3 ve UQT4 sendromu şeklinde alt gruplar söz konusudur. UQT1 sendromunda 11. Kromozom (11p 15.5), UQT2 sendromunda 7. kromozom (7q35-36), UQT3 sendromunda 3. kromozom (3p21-24) ve UQT4 sendromunda ise 4. Kromozom (4q25-27) önemlidir (46).

UQT3 sendromundan sorumlu olarak SCN5A ya da kardiyak Na<sup>+</sup> kanal geni, UQT2 sendromundan sorumlu olarak ise HERG ya da K<sup>+</sup> kanal geni sorumlu tutulurken, UQT1 ve UQT2 sendromlarından direk olarak sorumlu tutulabilecek genler henüz tanımlanmamıştır.

Bu bilgilerin ışığında, UQT3 sendromlu hastaların

Na<sup>+</sup> kanal blokerlerinden daha iyi yararlandıkları bilinmektedir. Düşük kalp hızlarında TdP'nin daha kolay çıkabilmesi nedeni ile pacemaker uygulamalarından fayda görebildikleri ortaya çıkarılmıştır (47). Bu grup hastalarda düşük kalp hızlarında EAD'lar daha kolaylıkla oluşmakta ve böylece TdP gelişimine zemin hazırlanmaktadır. Fiziksel stres TdP gelişimi için önemli bir risk faktörü olmamaktadır. Çünkü progresif sinüs taşikardisi sırasında QT intervalleri belirgin olarak kısalabilmektedir. O nedenle beta adrenerjik blokajdan az yarar görürler. Ancak, alfa ve beta adrenerjik aktivasyonun EAD ve GAD'lerin oluşumuna katkıda bulunması nedeniyle (48,49) bu gruptaki olguların sol kardiyak sempatik denervasyondan fayda gördükleri bildirilmektedir. Çünkü bu sayede ventriküler seviyede noradrenalin salınımını kalp hızını yavaşlatmadan azaltmak mümkün olabilmektedir (50). Ayrıca bu hastaların bir Na<sup>+</sup> kanal blokeri olan mexiletinden yarar görebilecekleri de ortaya çıkarılmıştır (47).

UQT2 sendromlu hastalarda ise, katekolaminlerin aritmojen etkisi ile TdP, senkop ve ani ölüm meydana gelebilir. Çünkü bunlarda kalp hızı arttıkça QT



sürelerinde yeterli ölçüde kısalma olamamaktadır. Beta bloker tedavi ya da sol kardiyak denervasyon gibi antiadrenerjik tedavilerden yarar görebilirler. K<sup>+</sup> kondüktansını arttıran uygulamalardan (K<sup>+</sup> kanal açıcıları gibi) faydalanabilirler. Bu tür uygulamalarla repolarizan akımlar artırılarak QT süresini kısaltmak mümkün olabilmektedir (47).

**12. Diğer Nedenler:** TdP türü ventrikül taşikardilerin subaraknoid kanamalarda, inmelerde, ensefalitlerde ve intrakraniyal travmalarda ortaya çıkabildiği tespit edilmiştir. Bu tür klinik tablolarda otonom sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak repolarizasyonda oluşabilecek değişiklikler TdP gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1. Dessertenne F:** La tachycadie ventriculaire a deux foyers opposes variables. Arch Mal Coeur 1966; 59: 263-272
- 2. Krikler DM, Curry PVL:** Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. Br Heart J 1976; 38: 117-120
- 3. Wellens HJJ, Vermeulen A, Durrer D:** Ventricular fibrillation occurring during arousal from sleep by auditory stimuli. Circulation 1972; 46: 661-665
- 4. Locati EH, Maison-Blanche P, Dejonde P, et al:** Spontaneous sequences of onset of Torsade de pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of Holter recordings. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1564-1575
- 5. Jackman WN, Friday KJ, Anderson JL, et al:** The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. Prog Cardiovas Dis 1988; 31: 118-172
- 6. Schwartz PJ, Periti M, Malliani A:** The long QT syndrome. Am Heart J 1975; 89: 378-390
- 7. Roden DM, George AL, Bennet PB:** Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6: 1023-1031
- 8. Rosen MR:** Long QT syndrome patients with gene mutations. Circulation 1995; 92: 3373-3375
- 9. Geace AA, Chien KR:** Congenital long QT syndromes. Toward molecular dissection of arrhythmias substrates. Circulation 1995; 92: 2786-2789
- 10. Onat A, Ayaz M:** Torsade de pointes: Üç vaka bildirisi ve polimorf ventrikül taşikardisinden ayrımı. Türk Kardiyol Der Arş 1988; 16: 49-55
- 11. Stratmann HG, Kennedy HL:** Torsade de pointes associated with drugs and toxins recognition and management. Am Heart J 1987; 113: 1470-1482
- 12. Singh BN, Saram JSM, Zhang ZH, et al:** Controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization: rationale from experimental findings and clinical considerations. In: QT prolongation and ventricular arrhythmias. Ann New York Acad Sci Edited by Hshiba K, Moss AJ, Schwartz PJ. 1992; 644: 187-209
- 13. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF:** Ambulatory sudden death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 187 cases. Am Heart J 1989; 117: 181-189
- 14. Colatsky TJ, Follmer CH, Starmer CF:** Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. Circulation 1990; 82: 2235-2242
- 15. Nguyen TP, Scheinman MM, Seger J:** Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization therapy and QT interval. Circulation 1986; 74: 340-351
- 16. Mattioni TA, Zhetin TA, Sermiento JJ, et al:** Amiodaron in patients with previous drug mediated torsade de pointes. Long term efficacy. Ann Internal Med 1989; 11: 574-580
- 17. Coumel P:** Early afterdepolarizations and triggered activity in clinical arrhythmias. In Rosen MR, Janse MJ, Wit AL, eds. Cardiac Electrophysiology: A Textbook. Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY, 1990; P. 387
- 18. Vos MA, Verduyn SC, Gorgels APM, et al:** Reproducible induction of early afterdepolarizations and torsade de pointes arrhythmias by d-sotalol and pacing in the dog with chronic atrioventricular block. Circulation 1995; 1995; 91: 864-872
- 19. Viskin S, Alla SR, Barron HL, et al:** Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1262-1268
- 20. Verduyn SC, Vos MA, Zande J:** Role of interventricular dispersion of depolarization for the induction of acquired early afterdepolarization dependent Torsade de Pointes arrhythmias: reversal by magnesium. Circulation 1994; 90: 1-412 (abstract)
- 21. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al:** Etiology, warning signs and therapy of Torsade de Pointes. A study of 10 patients. Circulation 1981; 64: 1167-1174
- 22. Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV:** Torsade de Pointes due to quinidine: Observations in 31 patients. Am Heart J 1984; 107: 425-430
- 23. Coumel P:** The fuzzy set of the long QT syndrome. In: Butrous GS, Schwartz PJ, eds. Clinical Aspects of Ventricular Repolarization. Farrand Press, London, 1989; p. 311
- 24. Schwartz PJ:** Idiopathic long QT syndrome. Progress and questions. Am Heart J 1985; 109: 399-411
- 25. Mitsutaki A, Takeshita A, Kuroiwa A, et al:** Usefulness of the Valsalva maneuver in management of long QT syndrome. Circulation 1981; 63: 1029-1035

26. **Sharma S, Nair KG, Gadekar HA:** Romano-Ward QT syndrome with intermittent T wave alternans and atrioventricular block. *Am Heart J* 1981; 101: 500-501
27. **Leenhardt A, Coumel P, Slama R:** Torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 281-292
28. **Hii JTY, Wyse DG, Gillis AM, et al:** Precordial QT time interval dispersion as a marker of torsade de pointes: disparate effects of class 1A antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-1382
29. **Priori SG, Napolitano C, Diehl L, et al:** Dispersion of QT interval: A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89: 1681-1689
30. **Olsson SB:** Right ventricular monophasic action potentials during regular rhythm. A heart catheterization study in man. *Acta Med Scand* 1972; 191: 145-157
31. **Bonatti V, Rolli A, Botti G:** Monophasic action potential studies in human subjects with prolonged ventricular repolarization and long QT syndromes. *Eur Heart J* 1985; 191: 145-157 (suppl).
32. **Shimizu W, Ohe T, Kurita T, et al:** Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84: 1915-1923
33. **Habbab MA, El-Sherif N:** Drug induced torsade de pointes: role of early afterdepolarizations and dispersion of repolarization. *Am J Medicine* 1990; 89: 241-246
34. **El-Sherif N, Zeiler RH, Craelius W, et al:** QTU prolongation and polymorphic ventricular tachyarrhythmias due to bradycardia dependent afterdepolarizations. Afterdepolarizations and ventricular arrhythmias. *Cir Res* 1988; 63: 286-305
35. **Verduyn SC, Vos MA, Zande J, et al:** Role Further observations to confirm the importance of interventricular dispersion of repolarization and early afterdepolarizations in the genesis of acquired torsade de pointes arrhythmias: a comparison between almokalant and d-sotalol using the dog as its own control. *J Am Coll Cardiol* 1995; 170A (abstract)
36. **Verduyn SC, Vos MA, Gorgels AP, et al:** The effect of flunarizine and ryanodine on acquired torsade de pointes arrhythmias in the intact canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 189-200
37. **Schechter E, Freeman, Lazzara R:** Afterdepolarizations as a mechanism for the long QT syndrome: Electrophysiologic studies of a case. *J Am Cardiol* 1984; 3: 1556-1561
38. **Priori SG, Mantica M, Schwartz PJ:** Delayed afterdepolarizations elicited in vivo by left stellate ganglion stimulation. *Circulation* 1988; 78: 178-185
39. **Roden DM, Thompson KA, Hoffman BF, et al:** Clinical features and basic mechanism of quinidine induced arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 73A-78A
40. **Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, et al:** Torsade de pointes: the long short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 806-817
41. **Schwartz PJ, Malliani A:** Electrical alteration of the T wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45-50
42. **Ricketts HH, Denison EK, Haywood LJ:** Unusual T-wave abnormalities: Repolarization alternans associated with hypomagnesemia, acute alcoholism and cardiomyopathy. *J Am Med Assoc* 1969; 207: 365-366
43. **Aronson RS, Ming Z:** Cellular mechanism of arrhythmias in hypertrophied and failing myocardium. *Circulation* 1993; 87 VII76-VII83
44. **Verduyn SC, Vos MA, Zande J, et al:** Electrophysiologic adaptations induced by chronic complete atrioventricular block predispose the canine heart for the induction of acquired torsade de pointes arrhythmias. *Circulation* 1995; 92: I: 504 (abstract)
45. **Görenek B, Verduyn SC, Vos MA, Wellens HJJ:** Ectopic beats set the stage of torsade de pointes arrhythmias by an important contribution to interventricular dispersion. *J Am Coll Cardiol* 1998 (abstract, in press)
46. **Roden MR, Lazzara R, Rosen M, et al:** Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012
47. **Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al:** Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-3386
48. **Priori SG, Mantica M, Napolitano C:** Early afterdepolarizations induced in vivo by reperfusion of the ischemic myocardium: a possible mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation* 1990; 81: 1991-1920
49. **Priori SG, Corr PB:** Mechanisms underlying early and delayed afterdepolarizations induced by catecholamines in isolated ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1990; 258: 1796-1805
50. **Schwartz PJ:** The rationale and the role of left stellectomy for prevention of malignant arrhythmias. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 42: 199-221.