

Uzun QT sendromları

Long QT syndromes

Gökhan Bektaşoğlu, Mehmet Birhan Yılmaz, Okan Onur Turgut, İzzet Tandoğan

Kardiyoloji Anabilim Dalı (Dr. G. Bektaşoğlu, Doç. Dr. M. B. Yılmaz, Doç. Dr. O. O. Turgut, Prof. Dr. İ. Tandoğan), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

Özet

Konjenital uzun QT sendromu (LQTS), membran iyon kanallarındaki yapısal ve fonksiyonel defektlere bağlı olduğunu göstermiştir. Günümüzde konjenital uzun QT sendromlarının 12 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Konjenital LQTS' nin ana tipleri; otozomal dominant geçişli Romano-Ward ve otozomal resesif geçişli Jervell ve Lange-Nielsen sendromlarıdır. Akkiz LQTS konjenital forma kıyasla daha sık görülmektedir. Sendromun akkiz formu genellikle ilaçlara, elektrolit bozukluklarına, bradikardiye, toksinlere ve miyokardiyal iskemi gibi faktörlere bağlıdır. Ani kardiyak ölüm, senkop ve presenkop, sendromun Torsade de pointes nedeniyle gelişen klinik özelliklerini oluşturmaktadır. Akkiz formda tedavi sorumlu ajanın kesilmesi, elektrolit bozukluklarının giderilmesi gibi nedene yöneliktir. Konjenital LQTS de ise beta adrenoreseptör blokerleri tedavideki ilk basamaktır. Beta-blokerlere cevap alınamayan hastalarda servikal torasik sempatektomi, kalp pili ve ICD alternatif tedavi yöntemleridir.

Anahtar sözcükler: Uzun QT sendromu, Romano Ward sendromu, Jervell ve Lange-Nielsen sendromu, torsades de pointes, iyon kanalları.

Abstract

Long QT syndrome (LQTS) is related to the functional and structural defects in the membrane ion channels. Untill so far, 12 subtype of LQT syndrome was defined. The main types of congenital LQTS are Romano-Ward syndrome and Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Acquired form of LQTS is more frequent according to the congenital LQTS. Acquire form of the syndrome is mainly secondary to drugs, electrolyte imbalances, bradycardia, toxins and myocardial ischemia. Sudden cardiac death, syncope and presyncope are the clinical features which are caused by Torsade de pointes. Treatment in acquired form should focus on the reason: removal of the causative agent, correcting electrolyte imbalance and so forth. However beta adrenoreceptor blockers is the first step in treatment of congenital LQTS. In patients with no response to beta-blockers; cervical thoracic sympathectomy, cardiac pacing and ICDs are alternative treatment modalities.

Keywords: Long QT syndrome, Romano Ward syndrome, Jervell and Lange-Nielsen syndrome, torsades de pointes, ionic channels

Geliş tarihi/Received: 24 Mart 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 02 Kasım 2009

İletişim adresi:

Dr. İzzet Tandoğan, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas. Eposta: izzettandogan@hotmail.com

Giriş

Uzun QT sendromu (LQTS); EKG de uzamış QT mesafesi, ventriküler aritmiler, torsade de pointes (TDP) ve ventriküler fibrilasyona eğilim sebebiyle oluşan senkop ve ani ölümle karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir sendromdur. QT mesafesindeki uzama ve T dalga morfolojisinde görülen anormallikler sendromun özelliklerini oluşturur. QT mesafesi hem depolarizasyon hem de repolarizasyon fazlarını içermesine rağmen,

uzun QT sendromlarından sorumlu bölüm repolarizasyon fazındaki uzamadır [1]. Düzeltilmiş QT mesafesi (QTc), yaşla birlikte artma gösterir ve yetişkin kadınlarda erkeklere göre daha uzundur [2]. Uzun QT sendromlu hastaların büyük bir kısmında QTc mesafesi 440 ms den daha fazla olmakla birlikte hastalığa sebep olan mutasyonlardan bazılarını taşıyan %6-12 lik hasta popülasyonunda QTc mesafesi normal olarak ölçülmüştür [3,4]. Uzun QT sendromları konjenital ve akkiz olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir.

Konjenital LQTS' nin ilk tanımlanan formu otozomal resesif geçişli Jervell ve Lange-Nielsen sendromu, konjenital sağırlıkla karakterizedir. Hastalığın diğer bir formu Romano-Ward sendromu ise otozomal dominant bir kalıtım gösterir ve nisbi olarak daha fazla görülür. Her iki sendromda tekrarlayan senkop atakları ve ani kardiyak ölümlerle karakterizedir.

Akkiz LQTS konjenital tipe oranla çok daha sık görülmekte olup, elektrolit bozuklukları, ilaçlar ve bradikardi gibi faktörler olarak dikkati çekmektedir.

Konjenital Uzun QT Sendromu

Epidemiyoloji

İnsidansı tam bilinmemekle beraber, Amerika Birleşik Devletlerinde Romano-Ward Sendromu için insidansın 1/5000-10000, Jervell ve Lange Nielsen sendromu için ise dört ile onbeş yaş arası çocuklarda 1,6-6/1000000 civarında olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 3000-4000 civarında süt çocuğu LQTS nedeni ile kaybedilmektedir [5]. Schwartz ve ark. [6] yaptıkları bir çalışmada 33,034 süt çocuğunda. 1 yıl izlem sonrası ani çocuk ölümü sendromu (SIDS) nedeni ile kaybedilen hastaların yarısında QT uzaması olduğu göstermişler ve SIDS' nin LQTS' nin bir varyantı olabileceği ileri sürmüşlerdir.

Genetik ve Patofizyoloji:

Uzun QT sendromunun konjenital formu kalıtsal bir iyon kanalı hastalığıdır. Hastalık transmembranöz sodyum ve potasyum iyon kanalı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan dolayı meydana gelmektedir [7-11]. Timothy sendromu ise (LQT8) kalsiyum kanalını kodlayan gendeki mutasyonlardan dolayı meydana gelmektedir. 1990'lı yılların başından bu yana yapılan genetik analizler sonucunda 12 adet LQT geni tanımlanmıştır (Tablo 1). Şu ana kadar yapılan çalışmalar sonucunda 300 civarında mutasyon saptanmıştır.

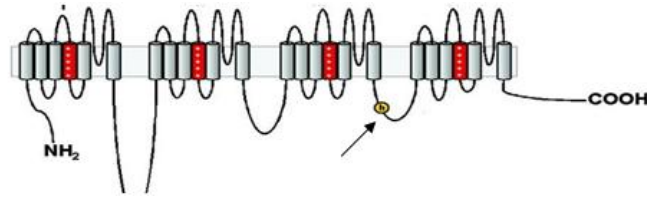
Tablo 1. Konjenital LQTS de genetik yapı.

LQTS tipi	Mutant gen	Kromozom	Etkilenen iyon kanalı	Oluşan etkiler	LQTS oluşumu %
LQT1	KCNQ1(KvLQT1)	11	I _{Ks} α-altünitesi	↓ I _{Ks}	%50
LQT2	KCNH2(HERG)	7	I _{Kr} α-altünitesi	↓ I _{Kr}	%45
LQT3	SCN5A	3	I _{Na} α-altünitesi	↑ I _{Na}	%3-4
LQT4	Ankyrin-B	4	Na pompası ve Na/Ca değiştiricisi	↑geçI _{Na} ?	<% 1
LQT5	KCNE1(minK)	21	I _{Ks} β-altünitesi	↓ I _{Ks}	<% 1
LQT6	KCNE2(MiRP1)	21	I _{Kr} β-altünitesi	↓ I _{Kr}	<% 1
LQT7	KCNJ2	17	I _{Kir2.1}	↓ I _{Kir2.1}	<% 1
LQT8	CACNA1C	6	I _{Ca,L}	↑ I _{Ca,L}	<% 1
LQT9	CAV3 (caveolin)	3	Nav1,5	↑INa	<% 1
LQT10	SCN4B	11	SCN5A β-Alt Ünitesi	↑geçINa	<% 1
LQT11	AKAP9	7	A Kinaz ankor proteini	↓ IKs	<% 1
LQT12	SNTA1	20	Sodyum akımı (SCN5A) regülatörü	↑INa	<% 1

LQTS' de önemli yer tutan Na⁺ kanal proteini 4 homolog alandan oluşur (Şekil 1) [26]. Her birinde S1-6 olarak bilinen hidrofobik transmembran çukur bölgeleri bulunur. S4 sık

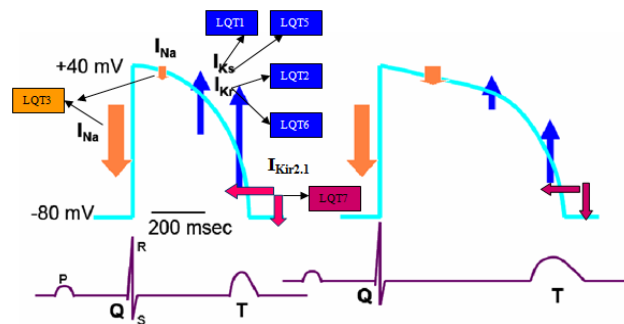
pozitif olmuş rezidüleri içerir ve kanal için voltaj sensörü olarak rol oynar. Na⁺ kanallarının hızlı inaktivasyonu 3. ve 4. alanlar ile ilişkili intraselüler bölgeler vasıtasıyla ayarlanmaktadır. Na⁺ kanalları ile ilgili ilk mutasyon 3 ve 4 bölgeler arasındaki bağlantıda yer alan 3 aminoasitte (lizin, prolin, glutamin) delesyon olarak rapor edilmiştir [8]. Bu mutant kanalda (SCN5A) içeri Na⁺ akımının bir kısmı inaktive olmadığından devamlı içe doğru olan akım repolarizasyonu yavaşlatarak QT uzamasına neden olur.

K⁺ iyon kanalı da Na⁺ kanalına benzer şekilde 6 transmembran çukur bölgesi ve bir voltaj sensörü içerir. 11. kromozomda bulunan KCNQ1 geni ile 21. kromozomda bulunan KCNE1 (min K) gecikmiş düzeltici K⁺ akımının yavaş komponentini (I_{Ks}) oluşturur. 7. kromozom üzerinde bulunan "Human Ether a go go relate" geni (HERG) ve 21. kromozom üzerinde bulunan KCNE2 (MIRP1) geni gecikmiş düzeltici K⁺ akımının hızlı komponentini oluşturur [11].



Şekil 1. Na⁺ iyon kanalının şematize edilmiş şekli (Ok ile gösterilen bölge LQT-3 de oluşan mutasyon bölgesidir).

HERG, KCNQ1, KCNE1 (Min K), KCNE2 genlerindeki mutasyonlar aksiyon potansiyelinin 2 ve 3. safhasında repolarize edici dışa doğru K⁺ akımının azalmasına; SCN5A genindeki mutasyonlar ise aksiyon potansiyelinin 2 ve 3. safhasında devamlı içe Na⁺ akımı fonksiyonunun artması ile repolarizasyonun uzamasına neden olur (Şekil 2). QT uzaması erken after depolarizasyona (EAD) zemin hazırlayarak Torsade de Pointesin ortaya çıkmasına neden olur. Jervell ve Lange-Nielsen sendromunda orta kulak stria vaskülarisinde de KCNQ1 geninin bulunduğu ve bu gendeki mutasyonun sağlığa neden olduğu gösterilmiştir [12].



Şekil 2. LQT genleri ve sorumlu oldukları iyonik akımlar.

17. kromozomda bulunan LQT 7 geni repolarizasyonun son fazında görev alan içeri düzeltici K⁺ akımını (I_{Kir 2,1}) sağlar. Bu akımdaki azalma ise kardiyak aksiyon potansiyelinin terminal fazında uzamaya ve Na/Ca değiştiricisine bağlı geç after depolarizasyon ve spontan aritmilerin indüklenmesine sebep olur [13]. Kalp ve iskelet kasındaki sarkolemmal iyon kanallarını etkileyen ve Andersen sendromu olarak ta bilinen bu hastalık otozomal dominant bir kalıtım sergilemekte olup, QTc uzamasına sebep olmakla birlikte dijital intoksikasyonu ve katekolaminerjik polimorfik VT de olduğu gibi

Ca⁺⁺ yüklenmesi nedeni ile ortaya çıkan aritmilere de sebep olur.

Sendromun bir diğer formu ise Timothy sendromu olarak bilinmektedir. LQT 8 geni (CACNA1C) L-Tipi kalsiyum kanallarının α -alt ünitesini (CaV1,2) kodlamaktadır [14]. LQT 8 genindeki mutasyonlar voltaj-bağımlı CaV1,2 kanalının inaktivasyonunu engelleyerek içe doğru olan Ca²⁺ akımının devamını sağlar. Aksiyon potansiyelinin plato fazında olan depolarize edici Ca²⁺ akımının devamı miyositlerde repolarizasyonun uzamasına neden olarak QT süresini uzatır [15].

Uzun QT sendromlarına sebep olan bir diğer gen ise LQT 4 genidir. Bu gen iyon kanalları ile doğrudan ilişkili olmaması sebebiyle diğer tiplerden ayrılır. Ankyrin-B proteinini kodlayan genlerde oluşacak missense mutasyonlar sonrasında Na⁺ pompası fonksiyonunun da bozulma meydana gelmekte ve sonuç olarak miyositlerdeki Ca⁺⁺ da artış gözlenmektedir [16]. Bunun sonucunda ise erken ve geç after depolarizasyonlar oluşur.

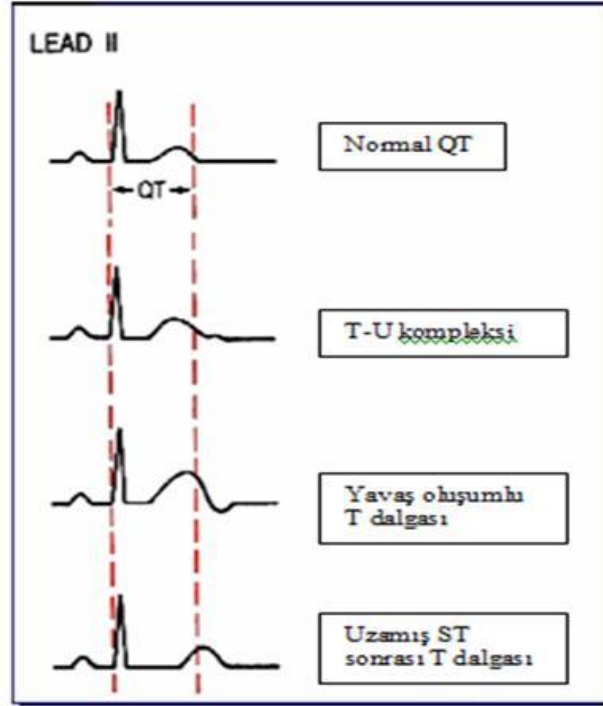
LQT9, membran kanallarını direkt olarak etkilemeyen caveolin-3 genindeki mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır [17]. SCN5A' nın β alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyon ise, geç sodyum akımında artışa neden olarak LQT10' a sebep olmaktadır [18]. LQT 11, KCNQ1' in bağlayıcı domaininde bulunan AKAP-9 proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucunda [19], LQT 12 ise sodyum akımının düzenleyicisi olan ve SCN5A ya bağlanan proteini kodlayan SNTA-1 genindeki mutasyon sonucunda oluşmaktadır [20].

Elektrokardiyografik Özellikler:

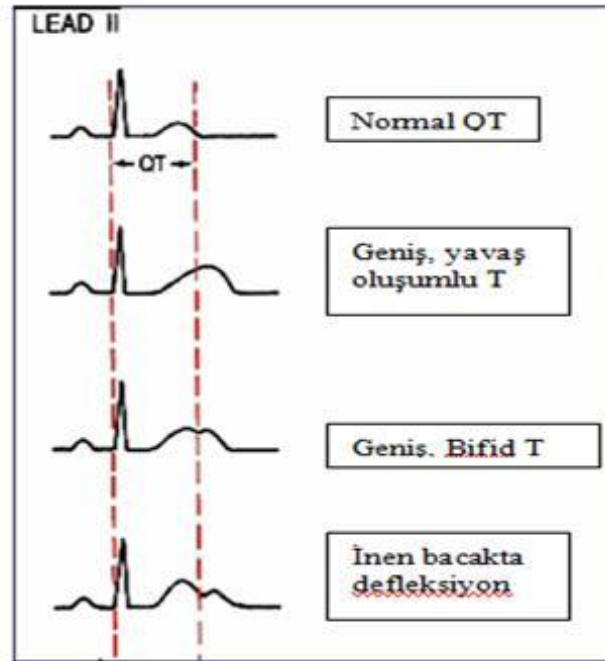
Tanımdan da anlaşılacağı üzere uzun QT sendromu EKG de uzamış QTc süresi ile karakterizedir. QTc süresinin hesaplamasında halen en sık kullanılan formül Bazett formülüdür ($QTc=QT \times RR^{1/2}$) (21). Atrial fibrillasyonlu (AF) vakalarda QTc ölçümü sorun olabilir. Bu vakalarda en uzun ve kısa RR aralıklarına ait QT ölçümlerinin ortalamasını almak uygundur. Geniş QRS kompleksinin varlığı durumunda ise 500 msn üstü uzamış olarak kabul edilebilir. Konjenital uzun QT sendromu olan hastaların büyük bir kısmında QTc süresi 440 ms den daha uzundur ancak hastaların %6-12' sinde QTc süresi normal sınırlarda, yaklaşık %30 unda ise QTc süresi 450-470 msn arasındadır [22,23].

Sıklıkla görülen diğer elektrokardiyografik özellikler ise QT dispersiyonunda uzama, T ve U dalga anormallikleridir (Şekil 3-4). T dalgaları genişlemiş, çentikli, hörgüçlü veya bifazik görünümlü olabilirler. T dalgalarında görülebilen bir diğer anormallik ise T dalga alternansıdır [24,25]. İstirahatte görülebilmemesine karşın sıklıkla stres durumlarında belirgin hale gelen T dalga alternansı yüksek riskli hastaların göstergesi ve Torsade de pointesin habercisidir. Hastalarda aynı zamanda değişik biçimli, belirgin U dalgaları ve U dalga alternansı gözlenebilir. QT uzamasının yanında QT süresindeki değişkenliğin ifadesi olan QT dispersiyonu da artmıştır [26]. LQT-1 tipinde uzamış T-dalga süresi, LQT-2 tipinde düşük amplitüdü ve çentikli T dalgaları, LQT-3 tipinde ise uzamış ST segmentini takiben geç oluşan T dalgaları bunlara örnek olarak verilebilir.

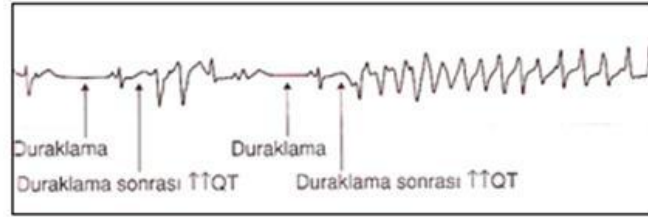
TDP genellikle uzun bir kompensatuar pause ile giden VPS ve ardından gelen belirgin QT uzaması ve bozuk şekilli T dalgası gösteren sinüzal vuru ile başlar (Şekil 5). Bu tasnif hem konjenital, hem de akkiz LQTS için geçerlidir fakat konjenital LQTS de her zaman olmayabilir. Bu tip aritmi ise elektrofizyolojik çalışma ile indüklenemez.



Şekil 3. T dalga morfolojileri.



Şekil 4. T dalga morfolojileri.



Şekil 5. LQTS de Torsades de pointes oluşma şekli [26].

Klinik

LQTS de klinik semptomlar TDP oluşmasına bağlı olarak, baş dönmesi ve nöbet benzeri hafif durumlardan senkop ve ani ölüme kadar değişen yelpazede karşımıza çıkar. Genellikle TDP kısa sürelidir ve kendi kendine sonlanır ancak ventriküler fibrillasyona dönüşerek ani kardiyak ölüme de sebep olabilir.

Konjenital uzun QT sendromlarında senkop ve ani kardiyak ölüm insidansı aileler arasında farklılık gösterir. Semptomlar genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıksa da, hayatın ilk günlerinden 5-6. dekatlara kadar değişen dönem arasında ortaya çıkabilir. Taşıyıcıların yaklaşık %30 unda hiçbir klinik bulgu saptanmaz. Semptomatik hastalarda ilk kardiyak olay %50 vakada 12 yaşa kadar, %90 vakada ise 40 yaşına kadar ortaya çıkar [12]

Yapılan bir analizde kardiyak olay yaşı uzun QT sendromunun tipleri arasında farklı bulunmuş olup, ortalama kardiyak olay yaşı LQTS-1 için 9, LQTS-2 için 12, LQTS-3 için ise 16 olarak bulunmuştur. Kardiyak olay gelişme oranları ise LQTS-1 (%63) ve LQTS-2 de (%46), LQTS-3'e (%18) oranla daha yüksektir [22]. Erkeklerde kardiyak olay riski, özellikle LQTS-1 ve LQTS-2 tiplerinde, daha kısa QT süresi nedeni ile kadınlara oranla daha azdır [27-29]. Ancak özellikle LQTS-1 de puberteye kadar olan dönem içerisinde kardiyak olay riski erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir [30]. Torsade de pointes gelişimi ve ani ölüm riski, diüurnal olarak QT süresinin üst sınırdaki olduğu sabah saatlerinde en yüksektir.

Konjenital uzun QT sendromunda Torsade de pointes gelişimi adrenerjik aktiviteye bağlı iken, sendromun akkiz tipinde ise bradikardi ve ekstra-sistol sonrası oluşan duraklamaya bağlıdır [31]. Artmış sempatik aktivite L tipi kanallardan içe doğru Ca^{++} akımında artışa yol açarak EAD ihtimalini artırır. LQTS-1 de ağır fiziki egzersiz sonrası yüksek kardiyak olay riski belirgindir, bu grupta egzersiz sonrası QT kısalması gözlenmez. LQTS-2 grubunda ise egzersizle QT kısalması %50 vakada gözlenir, bu grup daha ziyade yüksek ses gibi emosyonel aktiviteyi harekete geçiren faktörlere hassastır. LQTS-3 grubunda ise egzersizde belirgin QT kısalması nedeniyle olumsuz kardiyak olaylar egzersizle değil, daha ziyade uyku ve istirahat halindeyken yaşanır [12] (Tablo2). LQTS-3 de görülen bu durum uyku sırasında oluşan bradiaritmiler tarafından TDP'nin tetiklenmesi ile açıklanmaktadır.

Tablo 2. Konjenital LQTS de genetiklere göre klinik.

	LQT-1	LQT-2	LQT-3
İnsidans	Sık	Sık	Nadir
Başlangıç	Çocuk	Çocuk	Adolesan
Adrenerjik tetikleyiciler	++++	++	+ (Yavaş kalp hızı)
Adrenerjik tetikleyiciler	QT kısalmaz	QT kısalmaz (%50)	QT Belirgin kısalma

Konjenital uzun QT sendromunda tedavi görmeyen hastalarda mortalite ilk senkop atağını takip eden birinci yılda %20 olup 10 yılda %50'lere yaklaşır [32]. Düşük riskli aile üyelerinin ve semptomatik yeni hastaların katılımı sonucunda hesaplanan yeni veriler ışığında, yıllık mortalite oranının %1-2 civarında olduğu sanılmaktadır. QTc süresi ani

kardiak ölüm için bir risk faktörü olup, QTc süresi 440 msn den daha uzun olanlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Ani kardiyak ölümü öngören faktörler ise kardiyak arrest öyküsü, tekrarlayıcı senkop atakları, rölatif bradikardi, kadın cinsiyet, konjenital sağırılık, 600 msn den daha uzun QTc, ailede erken yaşta ani kardiyak ölüm öyküsü ve tedaviye refrakter durumlar olarak sıralanabilir [3].

Andersen sendromu olarak bilinen LQTS-7 de QTc uzaması dışında, periodik paralizi, düşük kulak, mikrognati ve klinodaktili gibi fiziksel anomalilerde dikkati çekmektedir. Bu tipte ventriküler aritmiler sık görülmesine rağmen, ani kardiyak ölüm bildirilmemiştir.

Otozomal resesif geçişli Jervell ve Lange-Nielsen sendromu konjenital sağırılıkla karakterizedir. Romano-Ward sendromu ise otozomal dominant kalıtım gösterir ve Kadın/Erkek oranı 2/1 dir. Her iki tipte de LQT-1 hakimiyeti olup, klinik durumlar arasındaki farklılıkların keşfedilmemiş modifiye edici genlerin mevcudiyetinden ileri geldiği düşünülmektedir.

Timothy sendromu olarak bilinen LQT-8 genotipi ise ağ şekilli ayak ve el parmakları, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalıkları, aralıklı gelişen hipoglisemi, bilişsel bozukluklar ve otizmin gözleendiği multiorgan disfonksiyonu ile karakterizedir [33].

Teşhis

Moleküler genetik tanıdaki tüm gelişmelere rağmen tanıda en önemli husus hasta ve ailesinin klinik durumunun ve elektrokardiyografik durumunun değerlendirilmesinden ibarettir.

Tanıda yardımcı olabilecek, Schwartz ve ark. tarafından geliştirilen skorlama sistemi tablo 3 de gösterilmiştir. Tablo vasıtasıyla hesaplanan puan ≤ 1 ise düşük olasılıkla, 2-3 ise orta olasılıkla, ≥ 4 ise yüksek olasılıkla QT sendromu öngörülebilir. Orta olasılıkla ki vakalarda QTc değerleri değişik zamanlarda farklılıklar gösterebildiği için, farklı zamanlarda çekilecek EKG ler faydalı olacaktır. Egzersiz testi, holter monitorizasyonu ve elektrofizyolojik çalışmalar teşhis ve risk sınıflamasında pek değerli gözükmese de holterde saptanan çentikli T dalgaları, LQTS-2'nin bulunduğu hastaların saptanmasında yararlı olabilir [34]. Arada kalınan vakalarda egzersiz testi, uzun QT sendromlu hastalarda dinlenme fazında meydana gelen anormal QT süresi uzamasını göstermek amacıyla kullanılabilir [35].

Tablo 3. Konjenital LQTS de tanısal kriterler [37].

	Puan	
EKG bulguları	QTc ¹ >480 ms	3
	460-470 ms	2
	450 (erkek) ms	1
	Torsade de pointes ⁰	2
	T dalga alternansı	1
	Çentikli T dalgası (3 derivasyonda)	1
	Düşük kalp hızı [§]	0,5
	Düşük kalp hızı [§]	0,5
Klinik Öykü	Senkop ⁰ stres ile oluşan	2
	Stres olmadan oluşan	1
	Konjenital sağırılık	0,5
Aile Öyküsü	Ailede LQTS [*]	1
	Ailede 30 yaşın altında ani kardiyak ölüm öyküsü	0,5

¹Bazzet formülüyle hesaplanan QTc

⁰Birbirini dışlayan

[§]İstirahat kalp hızı yaşa göre 2 persentilin altında

^{*}LQTS skoru >4 olan, kesin LQTS

Tedavi

Uzun süreli ve hemodinamik bozulmanın eşlik ettiği Torsade de pointes hallerinde akkiz formda olduğu gibi acil kardiyoversiyon yapılmalı, tekrar gelişimin önlenmesi için Mg-

SO4 verilmeli, gerektiği hallerde geçici kalp pili uygulanmalıdır. Akkiz formların tedavisinde kullanılan İsoptorenolün ise konjenital formlarda faydası görülememiştir.

Uzun dönem tedavide semptomatik hastaların tedavisi öngörülürken asemptomatik hastalarda görüş birliği sağlanamamıştır. Jervell ve Lange-Nielsen sendromu olanlarda, yenidoğan ve bebeklerde, ailenin açıklamalar karşısında tedavi isteğinin olması halinde, ailede ani kardiyak ölüm hikayesi olması durumunda, kanıtlanmış T dalga alternansı olanlarda ve QTc süresi 600 msn yada üzerinde olanlarda asemptomatik dahi olsalar tedavi önerilmektedir [36]. Asemptomatik hastalarda beta bloker tedavisi seçilmelidir.

β-Bloker tedavi

β-Bloker tedavisi uzun QT sendromlu semptomatik ya da asemptomatik hastalarda temel tedavi seçeneğidir. β-Bloker tedavisi ile mortalite oranlarında ciddi bir azalma olsa da senkop ve uzun QT sebebi ile oluşan kardiyak ölümler özellikle tedavi öncesinde semptomatik olan hastalarda devam eder. Tedaviye rağmen vakaların %25'inde senkop ve diğer kardiyak olaylar tekrarlar, β-Bloker tedavisi altında dahi 5 yıllık mortalite %10'dur. β-Blokerlerin LQTS-1 ve LQTS-2 de koruyucu olduğu gösterilmiş olsa da LQTS-3 de TDP oluşumuna zemin hazırlayabileceği de unutulmamalıdır [37]. β-Blokerler QTc süresinde belirgin bir kısalma oluşturmamakla beraber QT dispersiyonunda azalmaya neden olmaktadır [38]. LQTS-1 genotipinde bulunan erişkin erkek hastalarda β-Bloker tedavisi ile QTc süresinde ve QT dispersiyonunda belirgin azalma saptanmış ve LQTS-1 genotipinin β-Bloker tedavisinden maksimal fayda gören hasta grubu olduğu bildirilmiştir [39].

Sol servikal torasik sempatektomi

Sol servikal torasik sempatektomi β-Bloker tedavisini tolere edemeyen, β-Bloker tedavisine refrakter senkop atakları olanlar ile QT dispersiyonunda azalma gözlenmeyen yüksek riskli hastalarda, ICD takılması düşünülüyorsa kullanılacak diğer bir tedavi alternatifidir [40]. Sol servikal torasik sempatektomi yapılan 85 hastanın alındığı bir değerlendirmede 5 yıllık sürvi %94 olarak bulunmuştur [41].

Geçici kalp pili

İlaç tedavisine refrakter hastalarda, özellikle bradikardi nedenli kardiyak olay görülenlerde tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Geçici pacemaker uygulamasıyla bradikardi sırasında QT dispersiyonunda kötüleşmenin gözlemlendiği LQTS-3 tipinde fayda sağlanabilir [42]. Geçici pacemaker uygulaması tekrarlayan senkop ataklarını azaltsa da, tam manasıyla bir koruma sağlayabildiği söylenemez. Dolayısıyla ilaç ya da pacemaker uygulamasına refrakter kalınan durumlarda her ikisinin birden kullanılması önerilmektedir [43]

ICD

β-Bloker yada β-Blokeride içeren kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, tekrarlayıcı senkop atakları ve kardiyak arrest geçirenlerde kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. Resüsite kardiyak arrest geçirenlerde ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Tekrarlayan elektrikli şokları azaltmak için anti-adrenerjik diğer tedavi modaliteleri ile birlikte kullanılmasında fayda vardır.

Genotip spesifik tedavi

LQTS-2 tipinde K⁺ kanal aktivatörü kullanımı, LQTS-3 de Na⁺ kanal blokeri mexiletin, lidokain ve flekainid kullanımı gibi genotip spesifik tedaviler ile QTc süresinin kısaltıldığı gösterilmiş olsa da, bu tip tedaviler henüz geniş çaplı klinik çalışmalar ile desteklenmediği için şu an rutin tedavide yerleri yoktur. [40]

Akiz Uzun QT Sendromu

Akkiz uzun QT sendromları konjenital tipe oranla daha fazla görülmesine rağmen, insidansı tam olarak bilinmemektedir. Kardiyak ilaçlar sebep olarak sıkça görülmesine

rağmen, nonkardiak ilaçlarda da akkiz uzun QT sendromları görülebilmektedir. Akkiz LQTS de, konjenital tipte olan semptomlar görülür, yine bu hastalarda TDP ve sonrasında senkop ve ölüm görülebilmektedir.

Etyoloji ve Patogenez

Akkiz Uzun QT sendromunun en sık sebepleri olarak ilaç kullanımı ve elektrolit bozuklukları sayılabilir [44]. (Tablo 4)

Akkiz uzun QT sendromuna sebep olan ilaçların büyük çoğunluğu gecikmiş düzeltici K⁺ akımını (IK_r) bloke ederler. Bu şekilde etki eden ilaçlar M hücrelerinde ve purkinje liflerinde, diğer miyositlere oranla daha fazla aksiyon potansiyeli gecikmesine neden olarak QT dispersiyonunda artışa sebep olurlar, dolayısıyla da Torsades de Pointes (TDP) oluşumuna daha fazla sebep olurlar. Aksiyon potansiyelindeki gecikmenin daha uzun olduğu düşük kalp hızlarında bu ilaçların etkileri daha belirgin hale gelir.

İlaçlar içerisinde en çok suçlanılanları ise sınıf 1A (kinidin, prokainamid, disopiramid) ve sınıf 3 (sotalol, ibutilid, azimilide, dofetilide ve amiodoron) antiaritmik ilaçlardır. Sınıf 1B antiaritmik ajanlar TDP tipi aritmilere sebep olmazlar ve diğer nedenlere bağlı TDP gelişiminde tedavi amacıyla kullanılırlar. Sınıf 1C antiaritmik ajanlar QT süresini uzatmazlar dolayısıyla bu ajanlarda TDP gelişme riski oldukça azdır [45]. Sınıf 3 antiaritmik ajanlar aksiyon potansiyelinin süresini ve QT süresini dışa doğru K⁺ akımını bloke ederek uzatırlar ve TDP'ye neden olurlar [46,47]. Amiodaron QTc süresini uzatmasına karşın TDP'ye sebep olma oranı sotalol ve kinidine oranla daha düşüktür (<%1) [48]. Bunun sebebi ise amiodaronun EAD üzerinde etkili olan anti-adrenerjik özelliği ve ICa bloke etmesi olarak gösterilebilir [49-51].

Tablo 4. Akkiz Uzun QT sendromunun sebepleri.

İlaçlar

Kardiyak: Kinidin, procainamide, disopyramide, sotalol, ibutilide, azimilide, amiodaron, fenilamin, bepridil

Nonkardiyak: Eritromisin, grepofloksasin, moksifloksacin, pentamidine, amantadine, klorokin, trimetoprim-sulfametaksazol, fenotiazinler, haloperidol, TCA, terfenadine, astemizole, sisaprid ketokonazol, itrakonazol, probukol, ketanserine, papaverin, takrolimus, arsenik trioksit

Elektrolit bozuklukları: Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi

Toksinler: Kokain, organofosfat bileşikler

Bradikardi: Hasta sinüs sendromu, ileri derecede AV blok, hipotroidi, hipotermi

Diğer: Subaraknoid kanama, inme, miyokardial iskemi, otonomik nöropati, AIDS

Bazal QTc süresinin %25' inden daha fazla QT uzaması veya QTc süresinin 500 ms nin üzerinde olması ilaçlara bağlı TDP gelişme riskini anlamlı derecede arttırmaktadır [52, 53]. İlaça bağlı gelişen TDP' nin %90' ından fazlası QTc süresi 500 ms ve üzerideyken gelişmektedir. İlaçların geneli için TDP gelişim Riski=1,052X (X=QTc de 10 ms uzama) olarak ifade edilebilir [54]. İlaçların plazma düzeyi ile orantısız olarak QTc mesafesinde uzama birçok ilaçta görülmesine karşın, kinidin için bunu söylemek kolay değildir. Kinidin ile törapatik değerlerin altında TDP oluşumu gözlenirken, yüksek konsantrasyonlarda ise TDP riskinde belirgin bir azalma gözlenir. Bu ise kinidinin düşük konsantrasyonlarında gecikmiş düzeltici K⁺ kanallarını (IK_r) bloke etmesine, yüksek konsantrasyonlarda ise Na⁺ kanalları ile içe doğru oluşan akımı bloke etmesine bağlıdır.

Karaciğerdeki CYP3A4 enzimini bloke ederek diğer ilaçların metabolizmasını engelleyen antibiyotiklerin (eritromisin, ketakonazol), terfanidin, astemizol, ve sisaprid ile birlikte kullanımı oluşan etkinin daha fazla olmasına neden olur. Böbrek ve karaciğer yetmezlikleri de benzer şekilde sotalol gibi çeşitli ilaçların QT uzatıcı etkisini artırır. Sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal fibrosis gibi etkenlerde ilaca bağımlı QTc uzamasını kolaylaştırıcı faktörler olarak sayılabilir [44-49].

QTc mesafesindeki uzama hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları ile beraber de görülmektedir [55,56]. Hipokalemi gecikmiş düzeltici K⁺

akımını (IKr) ve Na⁺ pompasının etkinliğini azaltarak purkinje hücrelerinde daha belirgin olan aksiyon potansiyeli süresinin uzamasına neden olur [57-59]. Yetersiz alım, aşırı K⁺ kaybı ve çeşitli ilaçlar nedeni ile oluşan hipokalemi ilaca bağımlı TDP riskini daha da artırır, bu nedenle QT süresini uzattığı bilinen ilaçlar kullanılmadan önce serum K⁺ değerleri kontrol edilmeli ve hipokalemi varsa düzeltilmelidir.

Bradikardi M ve purkinje hücrelerinde aksiyon potansiyel süresini uzatarak, ve EAD' yi tetikleyerek ilaca bağımlı TDP gelişmesine zemin hazırlar [60,61]. TDP ye AV blok, hipotroidi, hipotermi veya hasta sinüs sendromunun eşlik ettiği bradikardilerde, eşlik eden başka bir rahatsızlığın olmadığı bradikardilere oranla daha sık rastlandığı da bilinen bir durumdur [62].

Hipoglisemi ve hiperglisemi QT sürelerini uzatarak diyabetik hastalarda ventriküler aritmilere yatkınlığı arttırabilirler. Hipoglisemi ATP üretimindeki azalma, hiperglisemi ise reaktif oksijen bileşiklerinde artma nedeni ile gecikmiş düzeltici K⁺ (IKr) akımını baskılayarak QT süresini uzatırlar [63].

Kadınlarda ilaca bağlı TDP gelişme oranı 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir [52,53]. Kadınlarda gözlenen bu artış daha küçük bedene sahip olmaları ve kullanılan ilaç dozları ile ilişkilidir, aynı zamanda menstruasyon ve ovulasyon dönemlerinde daha da artış gösteren QT süresi kadınlarda erkeklere oranla daha uzundur.

Akkiz Uzun QT sendromunda Genetik

İlaç uygulamaları sonrasında QT mesafesindeki uzamanın hastadan hastaya değişiklik göstermesi, ilaca bağlı LQTS ile konjenital LQTS-2 de etkilenen iyon kanalının aynı olması, ilaca ve hipokalemiye bağlı LQTS'ye yatkın olan hastalarda konjenital LQTS'nin subklinik bir formunun olduğunu düşündürmektedir [44,64]. Bu hastalardaki genetik bozukluğun da LQTS genlerindeki klinik olarak algılanamayan mutasyon ve polimorfizmden kaynaklandığı kanısı hakimdir [65-67]. Nitekim akkiz uzun QT sendromlu hastaların analizi sonucunda bu hastaların az bir kısmında (<%10) KCNQ1, HERG, KCNE1, KCNE2 ve SCN5A genlerinde mutasyonların olduğu konjenital LQTS'nin subklinik formları gözlenmiştir [68,69]. KCNE1 ve KCNE2 genlerindeki polimorfizmde kinidin ve eritromisinin sebep olduğu LQTS ile ilişkilendirilmiştir [70,71].

Risk Faktörleri

Tedavinin yönlendirilmesinden ve QT uzamasına sebep olabilen ilaçların kullanılmasından önce akkiz uzun QT sendromuna sebep olabilen risk faktörlerinin bilimesinde fayda vardır. Yukarıda ayrıntıları ile anlatılan bu durumlar Tablo 5'te özetlenmiştir [72].

Tablo 5. Akkiz LQTS de risk faktörleri.

- Konjenital uzun QT
- Bazal QTc nin uzun olması
- Kadın cinsiyet.
- Diüretik kullanımı
- Böbrek ve Karaciğer yetmezlikleri.
- CYP3A4 enzimini bloke eden ilaçların birlikte kullanımı
- İlaçların yüksek dozda veya hızlı IV infüzyon şeklinde verilmesi.
- Hipokalemi, hipomagnezemi, Hipokalsemi.
- Bradikardi
- İntraselüler Ca⁺⁺ artışı (sol ventrikül hipertrofisi, konjestif yetmezlik).
- İskemi
- AF nedeniyle yakın zamanda yapılan kardiyoversiyon.

Tedavi

Akkiz uzun QT sendromlarında tedavinin temelini, hastalığa sebep olan faktörlerin

ortadan kaldırılması (elektrolit düzensizlikleri, ilaçlar, bradikardi vb.) oluşturur. TDP gelişen hastalarda ise 1-2 gr İV Mg 5-10 dakikada serum düzeyini 2mg/dl üzerine çıkarmak amacıyla verilmeli, K⁺ 4,5 altında ise replase edilmelidir (1,5 gr/saat). Lidokain 1-2 mg/kg IV bolus sonrası 2-4 mg/dk infüzyon şeklinde gönderilmelidir. Özellikle bradikardik hastalarda, devam eden aritmi durumlarında kalp hızı >90/dk olacak şekilde geçici kalp pili uygulaması ya da konjenital LQTS ve iskemik kalp hastalığının dışlandığı durumlarda kalp hızı 100-120/dk olacak şekilde 1-4 µ/dk dan gidecek şekilde isoprotorenol infüzyonu yapılabilir. İsoptorenol adrenerjik etkileri nedeni ile konjenital LQTS' de kullanılmamalıdır. Atropinde isoprotorenol gibi kalp hızını artırarak QT mesafesini kısalttığından, bradikardik hastalarda TDP yi önlemek için kullanılabilir [40]. Kalp pili, özellikle TDP'nin pause veya bradikardi sebebiyle oluştuğu durumlarda etkilidir. Kalp pili uygulaması repolarize edici potasyum akımını sağlayarak QTc süresini kısaltır, aynı zamanda kalpte duraklamaların oluşmasını engelleyerek TDP'nin tekrarını engeller [73].

Senkop ve kardiyak arrest açısından şüpheli kişisel ya da aile öyküsü olan hastalarda konjenital uzun QT sendromları ekarte edilmelidir. Neden olan sebebin ortadan kaldırılması sonucunda QTc mesafesi normale döndüğünden akkiz uzun QT sendromlu hastalarda uzun dönem tedavi önerilmemektedir. Akkiz LQTS de uzun dönem tedavi sadece hasta sinüs sendromu ve AV blok nedeni ile oluşan TDP varlığında kalıcı kalp pili uygulamasından ibarettir.

Kaynaklar

1. Antselevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17: 43-51.
2. Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol* 1996; 19: 949-52.
3. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, Hall WJ, Weiskamp L, Vincent GM, Garson A Jr. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-44.
4. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-5.
5. Vincent GM. The molecular genetic of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med.* 1998; 49: 263-74.
6. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D, Salice P. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-14.
7. Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med* 2001; 110: 385-98.
8. Grand AO. Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001; 110: 296-305.
9. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252: 704-6.
10. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, Song LS, Haurogné K, Kyndt F, Ali ME, Rogers TB, Lederer WJ, Escande D, Le Marec H, Bennett V. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-9.
11. Tristani-Firouzi M, Chen J, Mitcheson JS, Sanguinetti MC. Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001; 110: 50-9.
12. Chern-En Chiang, Congenital and Acquired Long QT Syndrome: *Cardiology in Review* 2004; 12: 222-34.

13. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7(Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002; 110: 381-8.
14. Kass, R.S., and Sanguinetti, M.C. 1984. Calcium channel inactivation in the cardiac Purkinje fiber. Evidence for voltage-and calcium-mediated mechanisms. *J Gen Physiol* 1984 ;84 :705-26.
15. Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, Sanguinetti MC, Keating MT. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8089-96
16. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, duBell WH, Song LS, Haurogne K, Kyndt F, Ali ME, Rogers TB, Lederer WJ, Escande D, Le Marec H, Bennett V. Ankyrin B mutation causes type 4 long QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-9.
17. Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, Iturralde-Torres P, Itty A, Ye B, Valdivia C, Ueda K, Canizales-Quinteros S, Tusié-Luna MT, Makielski JC, Ackerman MJ. SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 116: 134-42
18. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, Makielski JC, Ughanze EE, Taylor EW, Tester DJ, Balijepalli RC, Foell JD, Li Z, Kamp TJ, Towbin JA. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006; 114: 2104-12.
19. Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, Sampson KJ, Ackerman MJ, Kass RS. Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 20990-5.
20. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, Ackerman MJ, Makielski JC. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 9355-60.
21. Murray KT, Roden DM. Kardiyak repolarizasyon bozuklukları:Uzun QT sendromları. *Crawford Kardiyoloji* 2003;2:4:15.1-15.10
22. Zareba W , Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-5.
23. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, Shen J, Splawski I, Priori SG, Compton SJ, Yanowitz F, Benhorin J, Moss AJ, Schwartz PJ, Robinson JL, Wang Q, Zareba W, Keating MT, Towbin JA, Napolitano C, Medina A. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome:ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849-55.
24. Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, Tester DJ, Vatta M, Farrugia G, Ackerman MJ, Makielski JC. Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 9355-60.
25. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation 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.
26. Priori SG, Napolitano C, Diehl, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval: a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 23: 296-301.
27. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart RT, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am coll Cardiol* 1997; 29: 93-9.

28. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-7.
29. Kawasaki R, Machado C, Reinoehl J, Fromm B, Baga JJ, Steinman RT, Lehmann MH. Increased propensity of women to develop torsade de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1032-8.
30. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome. Findings from the international LQTS registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-44.
31. Agabeyldskov JA, Lux RL. Mechanisms in adrenergic dependent onset of torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 88-94.
32. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109: 399-411.
33. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31.
34. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Demay L, Richard P, Hainque B, Vaksman G, Klug D, Leenhardt A, Maillard G, Coumel P, Guicheney P. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQT 2 (HERG) mutations. *Circulation* 2001; 103: 1095-101.
35. Swan H, Toivonen L, Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J*. 1998; 19: 508-13.
36. Schwartz PJ the long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 297-351
37. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 778-86.
38. Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, Inagaki M, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, Aihara N, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Kamakura S. Differential effects of beta blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1984-91.
39. Conrath CE, Wilde AA, Jongbloed RJ, Alders M, van Langen IM, van Tintelen JP, Doevendans PA, Opthof T. Gender differences in the long Qt syndrome: effects of beta-adrenoreceptor blockade. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 770-6.
40. Moss AJ. Long QT syndromes. *Curr treat options Cardiovasc Med* 2000; 2: 317-22.
41. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503-11.
42. Viskin S. Cardiac pacing in the long Qt syndrome: review of available data and practical recommendations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 593-600.
43. Dorostkar PC, Eldar M, Bellhassen B, Scheinmann MM. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431-6.
44. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 102: 1216-31.
45. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
46. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple

- mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS *Circulation* 1996; 15; 94:1996-2012.
47. Carmeliet, E.; Mubagwa, K. Antiarrhythmic drugs and cardiac ion channels: mechanisms of action. *Prog Biophys Mol Biol* 1998; 70-1.
 48. Lazzara R. Amiodorone and torsade de pointes. *AnnIntern Med* 1989; 111: 549-51.
 49. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86:1376-82.
 50. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res* 1997; 35:13-29.
 51. Hondeghem LM, Snyders DJ, et al. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation*. 1990; 81:686-90.
 52. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-7
 53. Bednar MM, Harrigan EP, Ruskin JN. Torsades de pointes associated with non-antiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1316-9
 54. Webster R, Leishman D, Walker D. Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsade de pointes. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2002; 5: 116-26.
 55. Cury P, Fitchett D, Stubbes W, Kirkler W, Ventriküler arrhythmias and hypokalemia. *Lancet* 1976; 2: 231-3.
 56. Mineoi K, Matsuoka H, Sumimoto T, Kawada H, Hamada M, Hiwada K, Kondoh T, Ochi T. Torsade de pointes induced by hypocalcemia in a postoperative patient with thyrotoxicosis. *Jpn Heart J* 1992; 33: 735-8.
 57. Roden DM, George AL Jr. Structure and function of cardiac sodium and potassium channels. *Am J Physiol* 1997; 273:11-25.
 58. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
 59. Gennari, F. Hypokalemia. *N Engl J Med*. 1998; 339: 451-8.
 60. Nattel, S. Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 567-77.
 61. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 115-72.
 62. Ishida S, Takahashi N, Nakagawa M, Fujino T, Saikawa T, Ito M. Relation between QT and RR intervals in patients with bradyarrhythmias. *Br Heart J* 1995; 74: 159-62.
 63. Zhang Y, Han H, Wang J, Wang H, Yang B, Wang Z. Impairment of human ether-a-go-go-related gene (HERG) K⁺ channel function by hypoglycemia and hyperglycemia. Similar phenotypes but different mechanisms. *J Biol Chem* 2003; 278: 10417-26.
 64. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 12329-33.
 65. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA. MiRP1 forms (IKr) potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-87.
 66. Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-74.
 67. Kubota T, Shimizu W, Kamakura S, Horie M. Hypokalemia-induced long QT

- syndrome with an underlying novel missense mutation in S4-5 linker of KCNQ1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1048-54.
68. Yang, P. et al. 2002. Allelic variants in long QTdisease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 105: 1943-8.
 69. Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, Doevendans PA, Verhasselt P, Smeets HJ, Schulze-Bahr E, Haverkamp W, Breithardt G, Cohen N, Aerssens J. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med* 2004 82:182-8.
 70. Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, Priori SG, Roden DM, George AL Jr, Goldstein SA. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10613-8.
 71. Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-87.
 72. Roden DM. Taking the 'idio' out of 'idosyncratic'. Predicting torsades de pointes. *PACE* 1998; 21: 1029-34.
 73. Damiano BP, Rosen MR. Effects of pacing on triggered activity induced by early after depolarizations. *Circulation* 1984; 69: 1013-25.