



Ani kardiyak ölümlerin araştırılması ve korunma yöntemlerine güncel yaklaşımlar

Current approaches to the investigation and protection methods of sudden cardiac deaths

Fırat Aydınç1, Seyhan Hıdıroğlu2, Ahmet Topuzoğlu3, Melda Karavuş3

¹⁾ Muradiye İlçe Devlet Hastanesi, Dr., Van

²⁾ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doç. Dr., İstanbul

³⁾ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Prof. Dr., İstanbul

İletişim adresi:

Dr. Fırat Aydınç
firataydinci332@gmail.com

Geliş tarihi: 02.10.2018

Kabul tarihi: 14.12.2018

Yayın tarihi: 25.12.2018

Alıntı Kodu: Aydınç F., Hıdıroğlu S., Topuzoğlu A., Karavuş M. Ani kardiyak ölümlerin araştırılması ve korunma yöntemlerine güncel yaklaşımlar
Jour Turk Fam Phy 2018; 09 (4): 104-113. Doi: 10.15511/jtfp.18.00404.

Özet

Ani kardiyak ölüm (AKÖ) önemli bir halk sağlığı sorunu olup, her yıl milyonlarca insanın ölümüne sebep olmaktadır. Ani kardiyak ölüm genel olarak kardiyak bir hastalığa bağlı, semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlanmıştır. Yaş gruplarına göre baktığımızda 40 yaş üstü popülasyonda ani kardiyak ölüm sebepleri arasında koroner arter hastalığı ve miyokardiyal enfarktüs, 35 yaş altı popülasyonda ise yapısal, kalıtsal ve aritmojenik kalp hastalıkları öne çıkmaktadır. Aritmojenik sağ ventriküler kardiomyopati, Brugada sendromu, hipertrofik kardiomyopati, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, idiyopatik ventriküler fibrilasyon bu hastalıklardan bazılarıdır. Son yıllara kadar ani kardiyak ölüm nedenleri, primer korunma stratejileri ve ani kardiyak ölüm vakalarının nasıl araştırılması gerektiği konusunda ülkeler arasında farklılıklar vardı. Fakat Avrupa ve Amerika'da yayımlanan yeni güncellenmiş kılavuzlar ile bu konular hakkındaki farklılıkların azaldığını düşünüyoruz. Bu derlemede de yakın zamanda yapılmış araştırmalarda ani kardiyak ölüm ile ilgili ortaya çıkarılan risk faktörleri, olası etyolojiler, primer korunma stratejileri ve ani kardiyak ölümün nasıl araştırılması gerektiği hakkında önemli bilgileri paylaştık.

Anahtar kelimeler: ani kardiyak ölüm, primer korunma, araştırma, kardiyak hastalıklar

Summary

Sudden cardiac death (SCD) is a major public health problem that causes several million deaths every year. Sudden cardiac death is defined as a death occurring usually within an hour of the onset of symptoms, due to an underlying cardiac disease. When we look at different age groups, we see that the leading causes of SCD in the elderly are coronary artery disease and myocardial infarction where as in the young structural, inherited cardiac diseases and cardiac channelopathies take the lead. Such diseases include arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Brugada syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and idiopathic ventricular fibrillation. Till recent years there used to be differences between countries regarding the causes of SCD and the ways of investigation of SCD cases. But after the launch of new guidelines for SCD both in Europe and the USA these differences decreased. In this review we shared new information, that recently turned up about risk factors, possible etiologies of SCD and new methods and concepts about SCD investigation.

Keywords: sudden cardiac death, primary prevention, investigation, cardiac diseases.

Giriş

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), toplumsal ve aile bazında çok olumsuz etkileri olan, görülme sıklığı yüksek bir kardiyovasküler komplikasyondur. Ani kardiyak ölüm kardiyak bir hastalığa bağlı olarak semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlanmıştır. AKÖ'nün halk sağlığı ve mali açıdan yükü diğer ölüm nedenleri ve kanser türlerinin önündedir. ABD'de her yıl 350 bin insan bu nedenle ölmektedir. Her ne kadar vakaların çoğu ileri yaş gruplarında olsalar da; 40 yaşın altındaki popülasyonda da AKÖ vakaları önemli bir orana sahiptir. Bu da AKÖ'nün araştırılmasında ve önlenmesinde neler yapılabilir sorusunu ortaya çıkartmaktadır.

AKÖ Nedenleri:

AKÖ'nün önde gelen sebepleri koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsüdür (MI). Fakat daha genç vakalarda bu sebepler daha çok yapısal kalp hastalıklarına (hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati), kardiyak kanalopatilere (Brugada sendromu, idiyopatik ventriküler fibrilasyon, uzun QT sendromu, kısa QT sendromu) ve kalıtsal kalp hastalıklarına (katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati) kaymaktadır.⁽¹⁾

Örneğin ABD, İspanya, İtalya ve Danimarka'da yapılan bazı gözlemsel araştırmalarda 35 yaşından büyük veya küçük atletlerin AKÖ nedenlerinin ayrılması gerekliliğine vurgu yapılmıştır. Bunun sebebi yaş arttıkça erken koroner arter hastalık oranının artışıdır. Bu yüzden atletlerde yapılan taramaların 35 yaş altında kardiyomiyopati ve kanalopati gibi kalıtsal hastalıklara, üstünde ise koroner arter hastalığına odaklanması önerilmiştir.

Farklı popülasyonlarda yapılan moleküler çalışmalar

her hastalığın yüzlerce farklı patojenik mutasyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. MYH7 ve MYBPC3 gibi sarkomerik genlerdeki farklı patojenik mutasyonlar bazı kardiyomiyopatiler ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, aynı gendeki mutasyonun aynı ailedeki farklı hastalarda bile farklı fenotiplerle ifade olabileceği bulunmuştur.

Yapılan bazı araştırmalarda ise; uzun QT sendromunun farklı tiplerinde kardiyak aritmiyi tetikleyen olayların farklı olduğu gösterilmiştir. Örneğin tip 1'de adrenerjik olaylar aritmiyi tetiklerken, tip 2'de işitsel uyarıların aritmiyi tetiklediği, tip 3'te ise parasempatik substratların aritmiye sebep olduğu bulunmuştur.

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT) adrenerjik olayların ölümcül aritmi tetikleme riskinden ötürü bu hastalığa sahip kişilere sportif faaliyetlerden uzak durmaları önerilmiştir.⁽²⁾

Kasım 2017'de yayınlanmış Toplumlarda Ateroskleroz Riski (ARIC) adlı çalışmada diğer kardiyovasküler nedenlere bağlı olan ölümlerden AKÖ vakaları ayırt edilmiş ve artmış vücut kitle endeksi (VKİ), artmış kalp tepe atımı ve düşük serum albümini sadece AKÖ riskini arttıran nedenler olarak bulunmuştur.^(3,4)

Ocak 2017'de yayınlanmış bir prospektif vaka-kontrol çalışmasında, SCN5A geninin yaygın bir intronik varyantının ilk defa ST eleve miyokardiyal enfarktüs (STEMI) geçiren vakalarda yüksek ventriküler fibrilasyon (VF) riskine neden olduğu bulunmuştur. SCN5A'nın kodlamayan bölgelerindeki varyasyonlarla ilişkili fonksiyonel anomalilere yönelik yapılacak çalışmaların STEMI vakalarındaki VF'ye yatkınlık ile alakalı önemli bilgiler sağlayabileceği belirtilmiştir.⁽⁴⁾

Aralık 2016'da yayınlanmış bir prospektif vaka-kontrol çalışmasında, aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatinin (ARVC) ölümcül aritmiye neden olduğu

vakalar incelenmiş ve ölümcül aritmi riskinin 21-40 yaş arasında zirve yaptığı gözlemlenmiştir. Atrial fibrilasyon, senkop, ağır egzersiz, erkek cinsiyet ve hemodinamik olarak tolere edilen inatçı monomorfik ventriküler taşikardinin uzun vadede ölümcül aritmilere gittiği görülmüştür.⁽⁵⁾

Ağustos 2016'da yapılmış toplum bazlı bir vaka-kontrol çalışmasında Tpeak-Tend interval (Tpe) zamanının Bazett (TpecBa) veya Fridericia formülüyle kalp ritmine göre düzeltilmiş halinin AKÖ riskinin hesaplanmasında bağımsız bir prediktif değeri olduğu bulunmuştur. TpecBa zamanının 90 ms üzerine çıkmasının AKÖ riskini 3 kat arttırdığı görülmüştür.⁽⁶⁾

Ağustos 2016'da yayınlanmış prospektif bir nested vaka-kontrol çalışmasında serum HbA1c seviyelerinin AKÖ riski ile ilişkisi ortaya konmuştur. Bu ilişki özellikle bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayanlarda diyabet durumlarının kontrol edilmesinden sonra dahi belirgin görülmüştür. Bu bilgiler hipergliseminin diyabetli hastalarda AKÖ riskini arttırdığı hipotezini desteklemektedir.⁽⁷⁾

Ekim 2016'da yayınlanmış tanımlayıcı bir çalışmada, başlangıçta idiyopatik ventriküler fibrilasyon (IVF) tanısı alan hastaların 5'te 1'inde uzun süreli takip sonunda farklı bir tanı konulmuştur. Bu da genetik testler dahil olmak üzere ek diyagnostik testlerin spesifik hastalıkların tanısını koymadaki katkısını ve IVF tanısı almış hastaların yeniden değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.⁽⁸⁾

Ani açıklanamayan ölüm vakalarının değerlendirildiği bir genetik çalışmada, vakaların %40'ında kardiyomyopatiler ile ilişkili genlerde olası fonksiyonel etkisi olan varyantlar, %60'ında ise kanalopatiler ile ilişkili genlerde olası fonksiyonel etkisi olan varyantlar tespit edilmiştir. Vakaların bir kısmında ise fonksiyonel etkisi bilinmeyen varyantlar olduğu bildirilmiştir.

Bu da bu vakalarda yaştan bağımsız bir şekilde ayrıntılı genetik incelemenin yapılmasını tanısal bilgimizin artması perspektifinden destekler niteliktedir.⁽⁹⁾

10318 hastanın katıldığı bir meta-analizde 261 tesadüfi AKÖ vakası değerlendirilmiş (ortalama takip süresi 9,1 yıl) ve yüksek serbest T4 seviyelerinin tiroid fonksiyonu normal olsa bile artmış AKÖ riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet ve duyarlılık analizlerinde yapılan düzeltmelerle de riskte anlamlı bir değişim olmamıştır. Ötiroid hastaların 10 yıllık kesin AKÖ riski artan serbest T4 ile %1'den %4'e yükselmiştir. Bu da izole serbest T4 artışının AKÖ risk taramasında kullanılabileceğini göstermektedir.⁽¹⁰⁾

2016 Ağustos'ta yayınlanan REGARDS araştırması sonuçlarına göre, albümin kreatinin oranıyla tanı konulan düşük seviyeli böbrek hasarı AKÖ riskini arttırmaktadır.⁽¹¹⁾ 2016 Ağustos'ta yayınlanan toplum bazlı bir kohorta göre ise, EKG'de sağ prekordiyal elektrotlarda görülen ST segment elevasyonu (STERP) orta yaş grubunda artmış AKÖ riski ile ilişkilendirilmiştir.⁽¹²⁾

Temmuz 2016'da yayınlanan bir araştırmaya göre, ölümcül aritmi geçirip hayatta kalan varyant anjina hastalarının prognozu normal varyant anjina hastalarına göre daha kötü bulunmuştur.⁽¹³⁾

Mayıs 2016'da yayınlanan bir vaka raporunda, incelenen Prinzmetal anjina hastasında elektrofizyolojik çalışma yapılmış ve hastanın ventriküler aritmi duyarlılığının asemptomatik, miyokardiyal iskemi ve vazospazm olmayan evrelerde de devam ettiği görülmüştür. Bunun üzerine hastaya ICD implante edilmiştir. Bu vaka literatürdeki boşluğu göstermiş, her ne kadar ateroskleroz hastalarında ölümcül aritmilerin ve AKÖ olaylarının iskemiye bağlı olduğu düşünülse de, öyle olmayabileceğini ve elektrofizyolojik çalışmanın olası AKÖ vakalarında ICD endikasyonu ve risk değerlendirmesindeki önemini göstermiştir.⁽¹⁴⁾

AKÖ Primer Korunma Önlemleri:

Primer korunma, hiç MI geçirmemiş fakat AKÖ riski olan insanlarda AKÖ'yü engellemektir. Primer korunma AKÖ riski olan bireylerin belirlenebilmesi ile mümkündür. Şimdiye kadar yapılan araştırmalar göstermiştir ki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %30-35'in altında olan bireyler en büyük AKÖ riskine sahiptir. Fakat şu da bilinen bir gerçektir ki; AKÖ vakalarının büyük çoğunluğu daha önce bilinen bir kalp hastalığı olmayan bireylerdir.

Güncel kılavuzlar ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35'in altında olan, iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiopati hastalarında primer AKÖ korunumu için implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisini önermektedir. Fakat 2015 Mayıs ayında yayınlanmış bir makaleye göre de, kardiyak bir hastalığa sahip olup olmadığı belirlenmemiş devasa sayıda hastayı ve çok sayıda EF'si %35'in üstünde olan post-MI hastasını dışlamaktadır.¹⁵

Kılavuzlara alternatif olarak yaratılan primer AKÖ korunma stratejileri bu makalede şöyle tarif edilmiştir:

Halk Sağlığı Yaklaşımı: Bu yaklaşım üçüncü bir kişi tarafından yapılan kardiyopulmoner resusitasyonu ve halka açık otomatik eksternal defibrilatörü (AED) içermektedir. Kollapstan sonraki üç dakika içinde uygulandığı takdirde AED'nin AKÖ vakalarının hayatta kalma oranını %74'e çıkardığı gösterilmiştir. Halka Açık Defibrilasyon çalışmasının sonuçları da AKÖ vakalarında erken kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) ve AED uygulanmasının hayatta kalma oranlarını arttırdığını göstermiştir.⁽¹⁵⁾

Evde AED Yaklaşımı: Bu yaklaşım yüksek AKÖ riskine sahip hastalarda evde AED ve KPR uygulanmasıdır. Her ne kadar halka açık AED'de etkile-

yici sonuçlar alınsa da bu yaklaşımın etkisi sınırlıdır, çünkü araştırmalar göstermektedir ki; hastane dışında olan AKÖ olaylarının %80'i evde olmaktadır. 2008'de yayınlanan Evde AED çalışması (HAT-Home AED Trial) bir aile üyesi tarafından uygulanan KPR ve AED'nin ölüm oranlarını azaltmadaki etkisinin geleneksel yöntemle göre daha düşük olduğunu (% 6,4 vs %6,5) gösterdi. Yazarlara göre çalışmadaki fayda yokluğunun sebebi çalışmaya sadece EF'si %35'den yüksek post-MI hastaların dahil edilmiş olmasıdır.¹⁵

1996 yılında sonuçları yayınlanan Çok Merkezli Otomatik Defibrilatör İmplantasyon (MADIT) çalışması ICD tedavisinin koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda profilaktik rolünün gösterildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ICD tedavisi alan hastaların mortalite oranları, geleneksel farmakolojik tedavi alan hastalara göre anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bu da Avrupa ve Amerika kılavuzlarında değişime yol açmış ve ICD tedavisinin primer AKÖ korunumu için birinci sınıf önerilere girmesine (B kanıt düzeyi ile) neden olmuştur.¹⁶

MADIT çalışmasının sonuçları 700'den fazla, koroner arter hastalığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında, spontan inatçı olmayan ve elektrofizyolojik çalışmayla uyarılabilen VT'si olan hastanın katıldığı Çok Merkezli Sürekli Olmayan Taşikardi Çalışması (MUSTT) tarafından da desteklenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre üç gruba ayrılan hastalardan sadece ICD takılan grupta hayatta kalma süresi uzamıştır. ICD tedavisi olmadan sadece farmakolojik antiaritmik tedavi gören hastaların hayatta kalma süresi hiç tedavi almayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Yazarlar sadece ICD tedavisi alan yüksek riskli KAH hastalarında AKÖ riskinin düştüğünü bildirmişlerdir.¹⁶

Sigara bırakma, kan yağlarının (kolesterol, trigliseritler) düşürülmesi, diyabet ve esansiyel hipertansiyon

tedavisi gibi primer KAH korunum önlemleri AKÖ insidansını azaltacaktır.¹⁷

AKÖ Sekonder Korunma Önlemleri:

2017 Mart ayında yayınlanmış bir makalede orta derecede egzersiz kardiyovasküler açıdan sağlıklı bir aktivite olduğu ve AKÖ riskini azalttığı fakat uzun süre yapılan şiddetli egzersizin AKÖ riskini arttırdığı bildirilmiştir. Her ne kadar söz konusu makalede şiddetli egzersiz için bu söylene de, bu bağlamda AKÖ nadirdir.

Makaleye göre atletler için katılım öncesi değerlendirme endikedir ve AKÖ vakalarının azaltılmasında etkili olabilir; fakat bu tip taramaların ülkelere göre değişkenliği fazladır ve genetik değerlendirme sadece spesifik vakalarda gereklidir. Bu makalede yarışma sporları yapmanın adolesan ve genç aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopati (ARVC) hastalarında AKÖ riskini 5 kat arttırdığı bildirilmiştir.

Makalede fiziksel aktivitenin veya egzersiz sonrası artmış vagal tonusun Brugada sendromu hastalarında pro-aritmik etkisinin olabileceği, fakat bunun kesin olmadığı ve bu yüzden Kuzey Amerika kılavuzlarında bu hastalara kesin bir spor restriksiyonu önerilmediği bildirilmiştir. Bunun aksine katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT) hastalarında fiziksel aktivitenin aritmi ile ilişkisinin oturmuş olduğu ve uluslararası kılavuzlarda bu hastalara kesin spor restriksiyonu önerildiği bildirilmiştir.

Makalede aynı zamanda Marfan sendromu ve diğer dissekan aort anevrizması yapan hastalıklar (ailevi torasik aort anevrizma hastalığı ve Ehlers-Danlos sendromu) ile ilgili bulgular verilmiştir. Bu bulgulara göre aort çapının 50 mm altında olması aort diseksiyonu ve ani ölüm riski için sınır değerdir. Aort çapının 50 mm üstüne çıkması bu hastalarda profilaktik operasyon seçeneğini gerekli kılmaktadır.²

2017 Eylül ayında güncellenen Avrupa Kardiyovasküler Patoloji Birliği kılavuzuna göre, tip 1 uzun QT sendromu (LQTS) hastalarında adrenerjik olaylar aritmiyi tetikliyor, bu yüzden tip 1 LQTS hastalarına spordan uzak durmaları öneriliyor. Tip 2'de işitsel stimülasyonların (mesela yeni doğum yapmış bir annenin bebeğinin ağlaması) aritmiyi tetiklediği bildirilmiştir. Tip 3'te ise parasempatik bir substratın aritmiyi tetiklediği bildirilmiştir. Gelecekte yapılacak araştırmaların tip 1 harici LQTS tiplerinde bir korunma stratejisi geliştirilmesi için bilgi sağlayacağını düşünüyoruz.¹⁸

2017 Ocak'ta yayınlanmış bir meta-analize göre, tip 1 ve tip 2 LQTS vakalarında nadololün kardiyak olay, aritmi ve AKÖ vakalarını azaltmada etkisinin olduğu bildirilmiştir. Tip 3 için ise bilgi eksikliğinden ötürü kesin bilgi verilememiştir.¹⁹

2017 Mart'ta yayınlanmış geriye dönük çalışılmış bir vaka serisinde İsviçre gibi, koroner arter hastalığının yarışma sporları ile ilişkili birinci AKÖ nedeni olduğu bölgelerde, katılım öncesi tarama önerilerine ek olarak kardiyovasküler risk faktörlerinin taranmasının sessiz koroner arter hastalığının tespitinde ve AKÖ insidansını azaltmada etkili olabileceği belirtilmiştir.²⁰

2017 Ekim'de yayınlanmış çağdaş klinik araştırmaların kullanıldığı bir meta-analizde, tüm nedenlere bağlı mortalite sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) dahil olmak üzere çeşitli klinik faktörler vasıtasıyla öngörülebilmiştir. Fakat diğer yandan uygun şokların azalmış LVEF ve iskemik kardiyomyopati ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Bundan dolayı primer profilaktik ICD tedavisi almaya uygun hastaların seçilebilmesi için, ileride uygun şoklar için LVEF harici risk faktörlerinin belirlenebilmesini sağlayacak prospektif araştırmaların yapılması gerekmektedir.²¹

2017 Ocak'ta yayınlanmış gözlemsel bir çalışmaya göre, yüksek riskli ARVC hastalarında inatçı ventriküler taşikardi/ventriküler fibrilasyon nüksetme oranı yüksek olup, AKÖ korunumu için ICD takılan ARVC hastalarının prognozunda iyileşme görülmüştür.²²

2016 Eylül'de yayınlanmış retrospektif bir vaka kontrol çalışmasının sonuçlarına göre, subkütan ICD implantasyonu konjenital bir kalp hastalığına sahip yetişkinler için uygundur. Her ne kadar çoğu vaka tek ventrikülü etkileyen kalp hastalığına, ICD yerleşimi için sınırlı transvenöz seçeneklere ve anatomik varyasyonlara sahip olsa da; bu çalışma tetiklenen ventriküler aritmilerin başarılı konversiyonunun ve hasta takibinde iyi bir ritim ayırımı yapılabildiğinin bir göstergesidir.²³

2016 Temmuz'da yayınlanmış bir derlemede, epileptik ani beklenmeyen ölümün (SUDEP) inatçı epilepsisi olan hastalarda en yaygın ölüm nedeni olduğu ve konvülsiyonların kontrolünün iyileştirilmesinin bu ölümlerin bir kısmını önleyebileceği bildirilmiştir. Derlemede bu olayın risk faktörlerine, sebeplerine ve buna karşı alınabilecek önlemlere yönelik ileride yapılacak araştırmaların yararlı olacağı belirtilmiştir.²⁴

AKÖ Vakalarının Araştırılması:

Merhum hakkında olabildiğince çok bilgi toplamak, özellikle ani ölümün açıklanamadığı vakalarda, ölüm nedenini belirlemek için yapılan ilk araştırmanın kritik bir aşamasıdır. Böyle bir araştırma, senkop nöbetleri, efor semptomları, başka hastalığa karışan hastalıklar, yakın zamandaki ilaç tedavileri, önceki EKG'ler ve diğer ilgili tetkikleri kapsayan bir premorbid tıbbi hikayeyi içermelidir. Bu araştırma ayrıca aile geçmişi içindeki kardiyak hastalıklara, prematüre ani ölümlere veya ani bebek ölümü vakaları, deneyimli yüzücülerin sığ sularda boğulması, tek başına araç kullanırken trafik kazası gibi şüpheli ölümlere odaklanan geniş bir 3 nesillik soyağacı içermelidir. Diğer ilgili aile geçmişi bilgisi, epilepsi hastası aile üyelerini, senkop geçmi-

şi olanları ve anormal semptomu veya klinik prezentasyonu olanları kapsayabilir. Ek olarak AKÖ'nün meydana geldiği koşulların; ölüm zamanındaki aktivite, fiziksel aktivitenin seviyesi ve ölümden hemen önceki semptomların araştırılması önemlidir. Bu çoğunlukla ambulans ve polis raporlarına dayanır.

İdeal olarak, tüm ani ölüm vakalarında uzman bir kardiyak patoloj tarafından tam bir postmortem muayene yapılmalıdır. Buna kalbin detaylı değerlendirmesi ve kardiyak patolojilere odaklanmadan önce non-kardiyak ölüm nedenlerini - mesela pulmoner emboli - belirleme amacı ile diğer önemli organların değerlendirilmesi dahildir. Kalbin postmortem değerlendirmesi ve kardiyak boyutların spesifik ölçümleri yaşayan bireylerdeki ekokardiyografik bazlı değerlerden ziyade otopsi bazlı referans değerleri ile karşılaştırılmalıdır.

AKÖ vakalarında postmortem kan örneği alınması HRS/EHRA kılavuzları tarafından önerilmekte olup, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi birkaç ülkede zorunludur. Önceden de belirtildiği gibi, postmortem kan örneklerinin olması genetik testlerin yapılmasına fırsat tanımakta ve aileye değerli bilgilerin verilebilmesini sağlamaktadır.

En iyi çabalarımıza rağmen, bireydeki AKÖ nedeni belirlenemeyebilir. Sıklıkla olay hastalığın ilk prezentasyonudur veya bazı vakalarda asla doğru bir şekilde değerlendirilmemiş non-spesifik semptomlar vardır. Dahası, ölümler çoğunlukla tanıksız olur ve ambulans ve polis raporları ölümün olduğu koşullara çok az ışık tutarlar. Polis ve diğer otoriteler için standardize edilmiş soruların kullanımı bazı ülkelerde oturmuştur ve daha kesin premorbid detayların öğrenilmesine yardımcı olabilirler. Postmortem araştırma, vakaların %30'unda ölüm nedenini belirleyemez. Önemli olarak, ölüm nedeni belli olsa da olmasa da, altta yatan kalıtsal bir kardiyak genetik hastalık ihtimali birçok vakada, mesela bir primer aritmojenik hastalığın

tüm SADS vakalarında ve ailelerinde vardır. Ayrıca bilinmelidir ki; son yapılan çalışmalar, gerçek SADS vakalarına ek olarak postmortem muayenelerin, sınıflandırılmamış kardiyomegali veya minör kardiyak histopatolojik değişimler gibi klinik önemi belli olmayan non-spesifik değişimleri ortaya çıkarabildiğine işaret ediyor. Ayrıca, bu belirsiz ‘borderline’ vakalarda altta yatan bir primer aritmojenik sendrom olma ihtimali, gerçek SADS vakaları ile neredeyse eşittir.¹

Ani Kardiyak Ölümün Araştırılmasında Yeni Gelişen Yaklaşımlar:

Yakın geçmişte, bireylerde AKÖ’nün klinik ve genetik yönden araştırılmasına yönelik yeni yaklaşımlar ortaya çıktı. Bu ilerlemeler hem ölüm nedeninin belirlenme olanaklarının gelişmesine, hem de riskli aile üyelerinin belirlenmesi ve uygun koruma stratejilerinin oluşturulmasına imkan sağladı. Üç yeni ilginç ilerleme AKÖ’lü ailelerin bakım modeline katkı sağlama konusunda olumlu bulgular gösterdi.⁽¹⁾

Tüm-Ekzom Moleküler Otopsi:

Yakın zamana kadar, moleküler otopsi LQTS, BrS ve V CPVT’nin 4 hedef genine sınırlıydı. Yeni jenerasyon sekans teknolojilerindeki son gelişmeler, eş görülmemiş olanaklarla ve düşük maliyetli biçimde, devamlı büyüyen gen panellerinin (200 gene kadar olan kardiyak gen panelleri) görece az miktarda DNA ile yeniden oluşturulabilmesine olanak tanıdı. 22.000 civarı genin protein kodlayan ekzonlarının (mesela ekzom veya tüm genom) sekanslanması buna dahildir. Böylece yeni nesil sekans teknolojileri, tüm ekzom moleküler otopsi teknolojisini sunmakta ve potansiyel olarak tüm majör hastalıklar ile ilişkili genlerin ve herhangi bir hastalıkla daha nadiren ilişkili olan genlerin testine imkan tanımaktadır.

Bu tüm ekzom yaklaşımı yakın zamanda bir ani aritmik ölüm sendromu (SADS) vaka serisinde uygulandı.

Sıkı patojenisite kriterleri kullanılarak, vakaların %32’sinde olası bir patojenik varyant belirlendi. Dahası, ekzom donesi yeni hastalık bağlantıları için değerlendirilmek üzere birçok gen varyantı ve SADS ile bağlantılı yeni genler karakterize edildikçe araştırılacak bir genotip arşivi sağladı. Başka bir ani ölüm vakasında raporlanan bir tüm-ekzom moleküler otopsisinde, 16 yaşında bir kızda miyozin ağır zincir (MYH7) gen mutasyonu saptandı, ki bu da moleküler otopsinin genetik temellerini genişletmenin olanaklarını gösterdi.

Bu tür gelişmeler; devasa miktarda genetik data’nın analizi, merhumdaki hiçbir fenotipi olmayan hangi DNA değişimlerinin patojenik olma ihtimali, bazı varyantların kümülatif olarak hastalığa katkı sağlayabildiği ve tesadüfi ve sekonder bulguların kaçınılmaz klinik implikasyonlarının, yeni ortaya çıkan çok genli hastalık modeli anlayışı tarafından dengelenmek zorundadır. Ayrıca verilen onamın seviyesi, araştırmanın sık gri bölgeleri vs. klinik testler ve genetik test sonuçlarının nasıl raporlanması gerektiği ile ilgili sorunlar vardır. SADS araştırmasına yönelik tüm ekzom ve genom yaklaşımlarına ihtiyatla yaklaşılmalı ve araştırma titizlikle değerlendirilmelidir ki; moleküler otopsinin tespit oranındaki potansiyel artışla, klinikte nedensel bir gen mutasyonu olarak tanımlanan fakat ölümden hiçbir rolü olmayan DNA varyantları arasındaki alışverişi anlayabilelim. Bu ‘önemi belirsiz varyantlar’ (VUS) aşamalı genetik testlerde asla kullanılmamalıdır, çünkü patojenisiteleri bilinmemektedir ve zaman içinde tekrar iyi huylu veya patojenik olarak sınıflandırılabilirler.⁽¹⁾

Postmortem BT ve Kardiyak MRG’nin Rolü:

Her ne kadar geleneksel postmortem değerlendirme ani ölüm vakalarının araştırılmasında köşe taşı olarak kalsa da, diğer görüntüleme modalitelerinin non-invaziv modelde diyagnostik isabetliliği arttırdığı ve aileler tarafından dini, lojistik, kişisel ve kül-

türel nedenlerle postmortem önüne koyulan engelleri aşabildiğine dair artmakta olan kanıtlar mevcuttur. Bu modaliteler BT ve KMRG'dir. Postmortem görüntülemenin alternatif olarak kullanıldığı minimal invaziv otopsi öne sürülmüştür.

Postmortem KMR görüntülemenin isabetliliğini değerlendiren bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların çoğu, fetal ve neonatal ölümlere odaklanmıştır. Yakın zamanda yapılan iki çalışma, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati (HOCM) ve ARVC gibi genetik kalp hastalıklarına sahip genç yetişkinler dahil, yetişkinlerin ani ölüm nedenini belirlemede BT ve KMRG kullanımında büyük ilerleme göstermiştir. Her ne kadar araştırmalardaki genç ani ölüm vaka sayısı düşük olsa da, AKÖ nedenini aydınlatmak için ek diyagnos-

tik araçların olma ihtimali önemli bir gelişmedir.¹

Sonuç

AKÖ her yaş grubunu etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl dünyada milyonlarca ölüme sebep olmaktadır. Farklı yaş gruplarında ve dünyanın farklı bölgelerinde önde gelen AKÖ nedenleri farklıdır. Bu da dünya genelindeki AKÖ vakalarının bölge, yaş, komorbiditeler ve genetik yatkınlıklara göre farklı değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bunun sağlanabilmesi için de özellikle AKÖ riskini arttıran komorbiditeler ve genetik yatkınlıklar hakkında daha fazla araştırma yapılması ve bilgi toplanması gerekmektedir. Çünkü AKÖ'nün nasıl olduğu, nedenleri ve AKÖ'yü nelerin tetiklediği hakkında çok fazla bilgi eksikimiz vardır.

Kaynaklar

1. Christopher S, Jodie I, Arthur AMW. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *European Heart Journal* 2015;36: 1290–6. doi:10.1093/eurheartj/ehv063.
2. Ricardo S, Juan Pablo T, Anderson DS, Arsonval LJ, Lorenzo MI. Genetic evaluation, familial screening and exercise. *ArqBrasCardiol* 2017;108(3): 0.
3. Ryan JK, Faye LN, Ankit M, Mary R, Elsayed ZS, Alvaro A, et als. Predictors of sudden cardiac death in atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *PLoS One* 2017; 12(11): e0187659.
4. Reza J, Charlotte G, Javad J, Bjarke R, BoGregers W, ChristianJuhl T, et all. A Common Variant in SCN5A and the Risk of Ventricular Fibrillation Caused by First ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, *PLoS One* 2017;12(1): e0170193.
5. Andrea M, Kevin N, Alessandro F, Riccardo M, Elena C, Nicoletta O, et all. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Clinical course and predictors of arrhythmic risk. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.951>. sayfasından 23.09.2018 tarihinde erişilmiştir.
6. Kelvin CMC, Carmen R, Kyndaron R, Audrey U, Harpriya C, Karen G, et all. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: a more precise measure of increased sudden death risk. *Heart Rhythm*. 2016;13(11):2181-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.08.022.
7. Patel RB, Moorthy MV, Chiuve SE, Pradhan AD, Cook NR, Albert CM. Hemoglobin A1c level sand risk of sudden cardiac death-a nested case-control study, *Heart Rhythm* 2017; 14(1):72–8.
8. Visser M, Van der Heijden JF, Van der Smagt JJ, Doevendeans PA, Wilde AA, Loh P, et all. Long-termoutcome of patients initially diagnosed with idiopathic ventricular fibrillation.. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9(5). pii: e003817.
9. Christiansen SL, Hertz CL, Ferrero-Miliani L, Dahl M, Weeke PE, LuCamp, et all. Genetic investigation of 100 heart genes in sudden unexplained death victims in a forensic setting, *Eur J Hum Genet* 2016;24(12):1797-802.
10. Chaker L, van den Berg ME, Niemeijer MN, Franco OH, Dehghen A, Hofman A, et all. Thyroid function and sudden cardiac death. *Circulation* 2016;134:713–22.
11. Deo R, Khodneva YA, Shlipak MG, Soliman EZ, Judd SE, McClellan WM, et all. Albuminuria, kidney function and sudden cardiac death: findings from the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Heart Rhythm* 2017;14(1): 65–71.
12. Tsuneoka H, Takagi M, Murakoshi N, Yamagishi K, Yokoyama Y, Xu D, et all. Long-Termprognosis of Brugada-type ECG and ECG with atypical ST-segment elevation in the right precordial leads over 20 years: results from the circulatory risk in communities study (CIRCS). *J Am-HeartAssoc* 2016;5(8): e002899.
13. Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, Cho YR, Suh J, Shin ES, et all. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):137-45.
14. Polytrachou K, Vouliotis AI, Kappos K, Antonis SM. Primary prevention of sudden cardiac death in Prinzmetal angina: The role of electrophysiology study in risk stratification. *Hellenic Journal of Cardiology* 2016;57(3):205-9.
15. Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death – Challenge the guidelines. *Indian Heart J* 2015; 67(3):203-6.
16. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et all. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.
17. Kirchhof P, Breithardt G, Eckardt L. Primary prevention of sudden cardiac death. *Heart* 2006; 92(12):1873-8.
18. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d’Amati G, et all. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch* 2017;471(6):691-705.
19. Ahn J, Kim HK, Choi JK, Lee NL, Shim J, Ahn H, et all. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(10): e0185680.
20. Asatryan B, Vital C, Kellerhals C, Medeiros-Domingo A, Grani C, rachel LC, et all. Sports-related sudden cardiac deaths in the young population of Switzerland. *PLoSOne* 2017; 12(3): e0174434.
21. Bergau L, Tichelbäcker T, Kessel B, Lühje L, Fisher TH, Friede T, et all. Predictors of mortality and ICD shock therapy in primaryprophylactic ICD patients. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(10): e0186387.
22. Yin K, Ding L, Li Y, Hua W. Longterm follow-up of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an ICD for prevention of sudden cardiac death. *Clin Cardiol* 2017 Apr;40(4):216-221.
23. Moore JP, Mondésert B, Lloyd MS, Cook SC, Zaidi AN, Pass RH, et all. Clinical experience with the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in adults with congenital heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016 Sep;9(9). pii: e004338.
24. Scorza FA, Cavalheiro EA, da Costa JC. Sudden cardiac death in epilepsy disappoints, but epileptologists keep faith. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2016;74(7):570-3.

Alıntı Kodu: Aydınç F, Hıdıroğlu S, Topuzoğlu A., Karavuş M. Ani kardiyak ölümlerin araştırılması ve korunma yöntemlerine güncel yaklaşımlar *Jour Turk Fam Phy* 2018; 09 (4): 104-113. Doi: 10.15511/jtfp.18.00404.