



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜLER KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA  
UYGUN İMPLANTABL KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR TEDAVİSİ İÇİN  
RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN BELİRLENMESİ:  
TEK MERKEZLİ DENEYİM**

**Dr. Naresh MAHARJAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2014**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜLER KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA**  
**UYGUN İMPLANTABL KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR TEDAVİSİ İÇİN**  
**RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN BELİRLENMESİ:**  
**TEK MERKEZLİ DENEYİM**

**Dr. Naresh MAHARJAN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Kudret AYTEMİR**

**ANKARA**  
**2014**

## TEŞEKKÜR

Teorik ve pratik bilgi ve becerilerimi geliştirmemde büyük emeği olan, tez çalışmam boyunca tecrübeleri ve fikirleriyle bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kudret Aytemir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın hasta alımı ve izlemi sürecinde büyük katkıları olan Prof. Dr. M. Ali Oto, Doç. Dr. Barış Kaya, ve Yrd. Doç. Dr. Hikmet Yorgun'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve becerilerini paylaşan ve her konuda bana destek olarak rahat bir çalışma ortamı sunan değerli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin yürütülmesinde önemli katkıları olan Uzm. Dr. Uğur Canpolat ve Dr. Muhammet Dural ve tezin her aşamasında bana fikirleriyle yol gösteren ve uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteği ve sabrını esirgemeyen Dr. Ş. Görkem Fatihoglu ve Dr. Uğur Karakulak'a teşekkür ederim.

Beş yıl boyunca birlikte çalışmanın zevkini yaşatan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu uzun süre boyunca beraber çalıştığımız anabilim dalı, kateter ve servisin tüm personeli, teknisyen ve görevlilerine teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Hakan Çakır'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında kayıtsız ve şartsız bana destek olan ve sabır gösteren aileme en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Maharjan N., Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati Hastalarında Uygun İmplantabl Kardiyoverter Defibrilatör Tedavisi İçin Risk Faktörleri ve Öngördürücülerinin Belirlenmesi: Tek Merkezli Deneyim, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2014.** Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy [ARVC]) genellikle sağ ventrikül, ancak bazen de sol ventrikül miyokardın yağ ve fibröz dokusuyla yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Özellikle genç hastalarda ani kardiyak ölüme neden olabilmesi bu hastalığı önemli kılmaktadır. Ani kardiyak ölümden korunmak için en etkili yol implantabl kardiyoverter defibrilatör (Implantable Cardioverter Defibrillator [ICD]) implantasyondur. Ancak ARVC olan tüm hastalara ICD implantasyon yapmak mantıklı değildir. Dikkatlice yapılan risk değerlendirme sonucu ani kardiyak ölüm için yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve sadece bu hastalara ICD implantasyon yapılması en doğru yaklaşımdır. Bu çalışmanın amacı ICD implantasyon yapılan ARVC hastaların takibinde uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaları belirlemek ve bu iki grup hastalar arasında demografik, klinik, elektrokardiyografik (EKG), sinyal ortalamalı EKG (Signal Averaged ECG [SAECG]), ekokardiyografik (EKO) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) parametreler açısından fark olup olmadığını saptamaktır. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında takipte olan 32 ARVC hasta (23'ü erkek) alındı. Hastaların tanı sırasındaki yaşları, toplam takip süreleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve ilk başvuru şikayetleri belirlendi. Daha sonra hastaların EKG, SAECG, EKO ve MRG bulguları araştırıldı. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalar belirlendi. Ortanca 37 aylık takip süresi boyunca 32 hastadan 10 hastanın (%31,3) uygun ICD tedavisi aldığı gözlemlendi. ICD implantasyon ile uygun ICD tedavisi arasındaki ortanca süresi 25 ay olarak bulundu. Aktif olarak sigara içen hastalarda uygun ICD tedavisi daha fazla gözlemlendi (%50'e karşı %9,1,  $p=0,019$ ). Klinik hikayesinde senkopun bulunması ICD tedavisi için anlamlı parametre olarak saptandı (%80'e karşı %40,9,  $p=0,040$ ). İki hasta grubun EKG parametreleri istatistiksel olarak benzer saptandı. Ancak epsilon dalgası ve fragmente QRS komplekslerinin varlığı uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha fazla bulundu ( $p$  değerleri sırasıyla 0,013 ve 0,018). EKO bulgularından uygun ICD tedavisi alan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) daha düşük bulundu (%51±6,7'ye karşı %61,41±7,0,  $p=0,001$ ).

Ayrıca, LV sistolik disfonksiyonun (LVEF < %50) uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha fazla gözlemlendi (p=0,038). PLAX penceresinden ölçülen sağ ventrikül çapı (RVD PLAX) ve apikal penceresinden ölçülen RV çaplarından olan RVD3, uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha geniş saptandı (p değerleri sırasıyla 0,017 ve 0,031). Uygun ICD tedavisi alan hastalarda Doku doppler ile elde edilen RV sistolik velositesi ICD tedavisi almayanlara göre daha düşük bulundu (p=0,025). SAECG'de geç potansiyellerin saptanması uygun ICD tedavisi açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Benzer şekilde Holter monitörizasyonunda ventriküler ekstrasistol yükü veya programlı ventriküler sitmülasyonda (PVS) VT indüklenmesi de iki hasta grup arasında benzer oranda saptandı. Sürekli olmayan ventriküler taşikardi (Non-Sustained Ventriküler Taşikardi [NSVT]) uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha fazla gözlemlendi (%60'e karşı %22,7, p=0,04). MRG bulguları açısından sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (RVEF) uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha düşük saptandı (%31'e karşı %49,5, p=0,003). Geç gadolinyum kontrastlanma (Late Gadolinium Enhancement [LGE]) da uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha fazla bulundu (%60'e karşı %9,1, p=0,005). Tek değişkenli analizinde sigara kullanımı, EKG'de epsilon dalgası ve fragmente QRS'nin bulunması, LVEF'nin < %50 olması, NSVT varlığı, MRG'de LGE saptanması ve MRG'de hesaplanan RVEF'nin düşük olması anlamlı saptanırken çok değişkenli analizinde sadece hastanın aktif olarak sigara kullanıyor olması ve MRG'de LGE bulunması anlamlı saptandı.

Sonuç olarak, ARVC hastalarda aktif sigara kullanım öyküsünün olması, EKG'de epsilon dalgası veya fragmente QRS'in olması, LV sistolik fonksiyonunun bozuk olması, NSVT bulunması, MRG'de LGE saptanması ve RVEF'nin düşük saptanması uygun ICD tedavisi için anlamlı birer risk faktörleri olarak gözlemlenirse de uygun ICD tedavisini öngörmek için bu parametrelerden sadece sigara kullanımı ve MRG'de LGE olması anlamlı bulundu.

Anahtar kelimeler: Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomyopati, Ani kardiyak ölüm, Risk değerlendirme, Uygun implantabl kardiyoverter defibrilatör tedavisi

## ABSTRACT

**Maharjan N., Determination of Risk Factors and Predictors of Appropriate Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Experience of a Single Center, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2014.** Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) is a genetic disease characterized by replacement of usually the right ventricular myocardium, but sometimes of the left ventricular myocardium, by fibrofatty tissue. This disease is significant since it can lead to sudden cardiac death (SCD), especially in the young. The most effective strategy of prevention from SCD is implantation of an implantable cardioverter defibrillator (ICD). However, ICD implantation in all ARVC patients is not meaningful. Careful stratification of patients at high risk for SCD and implantation of ICD in only these patients may be the most practical management strategy. The objective of this study is to identify ARVC patients in terms of those receiving and not receiving appropriate ICD therapy, and to define, if any, differences in demographic, clinical, electrocardiographic (SAECG), signal averaged ECG (SAECG), echocardiographic, and magnetic resonance imaging (MRI) characteristics between the two groups. A total of 32 ARVC patients (23 males) who were being followed in the department of Cardiology of Hacettepe University, Faculty of Medicine, were included in this study. The age of the patients at diagnosis, total follow-up duration, cardiovascular risk factors and first presenting symptoms were determined. ECG, SAECG, echocardiographic and MRI features of these patients were noted. Patients receiving and those not receiving appropriate ICD therapy were identified. During a median follow-up duration of 37 months, appropriate ICD therapy was observed in 10 of the 32 patients (31.3%). Median time from ICD implantation to appropriate ICD therapy was 25 months. Active smokers were significantly more likely to receive appropriate ICD therapy than non-smokers (50% vs 9.1%,  $p=0.019$ ). Patients receiving appropriate ICD therapy presented with syncope more frequently than those not receiving appropriate ICD therapy (80% vs 40.9%,  $p=0.040$ ). ECG features were statistically similar in the two groups. However the presence of epsilon waves and fragmented QRS complexes was more frequent in those with appropriate ICD therapy ( $p$  values of 0.013 and 0.018 respectively). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly lower in patients receiving appropriate ICD therapy ( $51.6\pm 6.7\%$  vs

61.41±7.0%,  $p=0.001$ ). Besides, LV systolic dysfunction (LVEF < 50%) was more frequent in patients with appropriate ICD therapy ( $p=0.038$ ). Right ventricular diameter measured from the parasternal long axis (RVD PLAX) and RVD3, measured from the the apical view was greater in patients with appropriate ICD therapy ( $p$  values of 0.017 and 0.031 respectively). RV systolic excursion velocity (RVs') obtained by tissue Doppler was significantly lower in patients associated with appropriate ICD therapy ( $p=0.025$ ). Presence of late potentials as identified by SAECG did not reach statistical significance for predicting appropriate ICD discharge. Similarly, ventricular extrasystole burden as measured by Holter monitorization and VT inducibility in programmed ventricular stimulation (PVS) were both present in similar proportions in both groups. Nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) was more frequently found in patients with appropriate ICD therapy (60% vs 22.7%,  $p=0.04$ ). Among the MRI characteristics, right ventricular ejection fraction (RVEF) was significantly lower in patients with appropriate ICD therapy (31% vs 49.5%,  $p=0.003$ ). Late gadolinium enhancement (LGE) was significantly more frequently present in patients with appropriate ICD therapy (60% vs 9.1%,  $p=0.005$ ). Univariate analysis was significant for active smoking, presence of epsilon waves or fragmented QRS in the ECG, LVEF < 50%, presence of NSVT, LGE in MRI, and low RVEF as calculated from MRI while multivariate analysis was significant for only active smoking and the presence of LGE in MRI.

In our cohort of ARVC patients, active smoking, presence of epsilon waves or fragmented QRS in the ECG, LV systolic dysfunction, presence of NSVT, LGE in MRI, and low RVEF as calculated from MRI were found to be risk factors for appropriate ICD therapy; however, only active smoking and presence of LGE in MRI were found to be useful as predictors of appropriate ICD therapy.

Keywords: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Sudden cardiac death, Risk stratification, Appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tanım.....	4
2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.3. Patogenez.....	5
2.4. Genetik.....	7
2.5. Tanı.....	13
2.5.1. Tanı araçları .....	18
2.5.1.1. Elektrokardiyografi:.....	18
2.5.1.2. Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi:.....	19
2.5.1.3. Ekokardiyografi: .....	19
2.5.1.4. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme: .....	20
2.5.1.5. Sağ ventrikül anjiyografisi:.....	21
2.5.1.6. Sağ ventrikül biyopsi: .....	21
2.5.1.7. Bilgisayarlı tomografi: .....	21
2.5.1.8. Radyonükleid ventrikülografi: .....	21
2.6. Risk değerlendirmesi .....	22
2.7. Tedavi .....	26
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	30
3.1. Hastalar.....	30
3.2. Demografik bilgileri ve klinik.....	30



3.3. Elektrokardiyografi .....	31
3.4. Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi .....	34
3.5. Transtorasik ekokardiyografi .....	34
3.6. Holter .....	35
3.7. Manyetik rezonans görüntüleme .....	36
3.8. ICD kontrolü / sorgulanması.....	36
3.9. Etik.....	36
3.10. İstatistiksel değerlendirme.....	36
4. BULGULAR .....	38
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	38
4.2. Elektrokardiyografik bulguları .....	40
4.3. Ekokardiyografik bulguları .....	42
4.4. Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi bulguları.....	44
4.5. Holter ve programlı ventriküler stimülasyon bulguları .....	45
4.6. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları .....	47
4.7. Uygun ICD tedavisini öngören parametreler .....	48
4.7. Komplikasyonlar.....	50
5. TARTIŞMA .....	51
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI .....	59
7. SONUÇLAR .....	60
8. KAYNAKLAR.....	62

## KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü (Converting) Enzim

AKÖ: Ani Kardiyak Ölüm

AP4C: Apical 4-chamber (Apikal 4-boşluk)

ARB: Anjiyotensin Reseptör Bloker

ARVC: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy)

ATP: Anti-Taşikardik Pacing

C/EBP: CCAAT-enhancer-bağlayan proteinleri

DES: Desmin

DSC: Desmokollin

DSG: Desmoglein

DSP: Desmoplakin

EF: Ejeksiyon Fraksiyon

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

fQRS: Filtre edilmiş QRS

frQRS: Fragmente QRS

İCD: İmplantabl Kardiyoverter Defibrilatör (Implantable Cardioverter Defibrillator)

JUP: Plakogloblin

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

LAS: Düşük amplitüd sinyal (Low Amplitude Signal)

LBBB: Sol dal bloğu (Left Bundle Branch Block)

LGE: Late Gadolinium Enhancement (Geç kontrastlanma)

LMNA: Lamin A/C

LV: Sol Ventrikül (Left Ventricle)

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ms: milisaniye

NSVT: Sürekli olmayan (Non-Sustained) Ventriküler Taşikardi

PKP: Plakofilin

PLAX: Parasternal Long Axis (Parasternal uzun aks)

PLN: Fosfolamban

PPAR: Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör

PVS: Programlı Ventriküler Stimülasyon

RBBB: Sağ dal bloğu (Right Bundle Branch Block)

RMS40: QRS son 40 milisaniyesinde kök ortalama kare (Root Mean Square) voltajı

RV: Sağ Ventrikül (Right Ventricle)

RVD: Sağ ventrikül çapı

RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyon

RV s': Sağ ventrikül sistolik ekskürsion velositesi

RVOT: Sağ ventriküler çıkış yolu (Right Ventricular Outflow Tract)

SAECG: Sinyal ortalamalı Elektrokardiyografi (Signal Averaged Electrocardiography)

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Excursion Velocity

TGEB3: Transforming büyüme faktörü  $\beta$ -3

TMEM43: Transmembran protein 43

TTN: Titin

VF: Ventriküler Fibrilasyon

VT: Ventriküler Taşikardi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ARVC’de aritmik risk değerlendirme piramidi ve ICD implantasyonu endikasyonları.....	28
Şekil 3.1. Bir hastadan epsilon dalgası örneği. ....	32
Şekil 3.2. Bir hastada fragmente QRS örneği. V5 ve V6 derivasyonlarda fragmentasyonu gösteren çentikleme (oklar) görülmektedir. ....	32
Şekil 3.3. Terminal aktivasyon süresinin hesaplanması. Ölçüm S dalgasının en derin noktasından QRS kompleksinin bitişine kadar yapılmıştır. ....	33
Şekil 4.1. Sigara ve LGE’ye göre ilk uygun ICD tedavisinin kümülatif oranını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.....	49

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (ARVC)'de moleküler genetik .....	13
Tablo 2.2. Gözden geçirilmiş Çalışma Grubu Kriterleri .....	16
Tablo 4.1. Çalışma grubunun temel demografik ve klinik özellikleri .....	38
Tablo 4.2. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların temel demografik ve klinik özellikleri .....	40
Tablo 4.3. Tüm hasta grubunda elektrokardiyografik bulgular .....	41
Tablo 4.4. Uygun İCD tedavisi alan ve almayan hastaların elektrokardiyografik özellikleri .....	42
Tablo 4.5. Toplam hasta popülasyonunun ekokardiyografik bulguları .....	43
Tablo 4.6. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların ekokardiyografik özellikleri .....	44
Tablo 4.7. Toplam hasta popülasyonunun SAECG bulguları .....	45
Tablo 4.8. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların SAECG özellikleri .....	45
Tablo 4.9. Toplam hasta popülasyonunun Holter ve PVS bulguları .....	46
Tablo 4.10. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların Holter ve PVS özellikleri .....	46
Tablo 4.11. Toplam hasta popülasyonunun MRG parametreleri .....	47
Tablo 4.12. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların MRG özellikleri .....	47
Tablo 4.13. Uygun ICD tedavisini öngören parametreler .....	49
Tablo 4.14. ICD implantasyon sonrası uzun dönemde gözlenen komplikasyonlar .....	50

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyomiyopatiler, genellikle uygunsuz ventriküler hipertrofi veya dilatasyon ile seyreden ve yapısal ve/veya elektriksel bozukluğa neden olan, miyokardın heterojen bir hastalık grubudur. Kardiyomiyopatiler, tutulduğu organlara göre primer ve sekonder olarak iki majör sınıfa ayrılabilir (1). Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatisi [Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC)], genetik olan primer kardiyomiyopati sınıfında yer alan bir hastalıktır (2). Bu hastalık miyokardiyumda fibröz ve yağ dokunun ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Primer olarak sağ ventrikülü etkilese de bazı hastalarda sol ventrikülün tutulumu da söz konusu olabilir (3). Biventriküler kalp yetersizliğine ve/veya ventriküler aritmiler sonucu ani kardiyak ölüme (AKÖ) neden olabildiği için bu hastalık özellikle genç hasta grubunda son derece önemlidir (4).

ARVC'nin patogenezinde miyosit hücrelerin yerine yağ ve fibröz doku infiltrasyonun olduğu bilinse de bunu başlatan mekanizma bilinmemektedir. Başlangıçta sağ ventriküler miyokardın gelişimsel bir bozukluğu olarak düşünülmüşse de daha sonra bu hastalığın edinsel olduğu kanıtlanmıştır (5). Genetik bir bozulmanın sonucu olarak desmozomal proteinlerin mutasyonlarının saptanmasıyla ARVC patogenezinde yeni bir sayfa açılmıştır. Bugüne kadar ARVC'ye neden olan 12 patojenik mutasyon tanımlanmıştır; bunlardan 5'i desmozomu kodlayan proteinlerin mutasyonuyken 7'si desmozomal dışı proteinlerin mutasyonudur. Hastaların %35-40'ında ise aday genlerinde nedensel bir mutasyon tespit edilememektedir (6).

ARVC'nin en tipik kliniği adölesan çağındaki veya genç kişilerde çarpıntı, senkop, kardiyak arest veya AKÖ'dür. Genellikle 2. - 4. dekatlarda semptomlar ortaya çıkmaya başlar ancak daha geç yaşlarda prezentasyon da görülebilmektedir. ARVC şüphesi olan kişilerin rutin tanısal işlemlerinde klinik ve ailesel hikayesinin alınması, fizik muayene, göğüs grafisi, 12-derivasyonlu

elektrokardiyografi (EKG), 24-saatlik ambulator EKG, sinyal ortalamalı EKG [Signal Averaged ECG (SAECG)], stres test ve 2-boyutlu ekokardiyografi (EKO) yer almaktadır (3). Klinik semptom ve bulguların non-spesifik olması nedeniyle erken dönemlerinde tanı koymak zor olabilmektedir. ARVC tanısı koymak için duyarlı ve özgül olan tek bir altın kriter olmadığı için farklı tanısal tetkiklerden elde edilen bilgiler kullanılmaktadır. Bu amaçla ilk olarak 1994 yılında yapısal, histolojik, elektrokardiyografik, aritmik ve ailesel özellikler kullanılarak uluslararası tanı kriterleri geliştirilmiştir (7). Ancak ilerleyen yıllarda EKG, görüntüleme yöntemleri ve genetik alanlarda izlenen gelişmeler sonucunda bu tanı kriterleri 2010 yılında gözden geçirilmiştir ve günümüzde ARVC tanısı bu Çalışma Grubu tanı kriterine göre konmaktadır. Tanı kriterlerinde 6 farklı kategoride majör ve minör kriterler bulunmaktadır. “Kesin tanı” 2 majör kriter veya 1 majör ve 2 minör veya 4 minör kriterin bulunmasıyla konmaktadır. “Borderline tanı” ise 1 majör ve 1 minör veya 3 minör kriterin bulunmasıyla konulurken “olası tanı” 1 majör veya 2 minör kriterin bulunmasıyla konulmaktadır (8).

ARVC hastalarında kardiyovasküler ölüm genellikle yaşlılarda progresif kalp yetmezliği nedeniyle gerçekleşirken özellikle genç hastalarda ventriküler taşiaritmiler ve AKÖ şeklinde olmaktadır. Dolayısıyla, ARVC tanısı konulduktan sonra en önemli tedavi stratejisi AKÖ'nün engellenmesidir. AKÖ'nün engellenmesinde tek etkili yol implatabl-kardiyoverter defibrilatör (Implantable Cardioverter Defibrilator [ICD]) implantasyondur. Bununla birlikte implantasyon esnasında komplikasyonlar görülebilmekte ve ICD varlığı hastanın hayat kalitesini ciddi bir şekilde etkileyebilmektedir. Dahası ICD implantasyonu sağlık sistemine maddi bir yük de getirmektedir (9). Dolayısıyla, her ne kadar ICD implantasyonu AKÖ'nün önlenmesinde en etkili tedavi şekli olsada bütün hastalar için uygulanabilir değildir. Daha önce kardiyak arrest veya hemodinamiyi bozan ventriküler taşikardi (VT) hikayesi bulunan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda ICD implantasyonun yapılması hastalığın doğal seyrine ve hastanın



sağkalımı üzerine olumlu etkiye neden olmaktadır (10-12). Diğer hastalarda ise ICD'nin rolü tartışmalıdır ve bu hasta grubunda ICD implantasyonu öncesinde risk faktörleri dikkatlice değerlendirilmelidir.

ARVC hastalarda AKÖ riskini belirlemek için birçok parametre tanımlanmıştır. Bunlar arasında en yaygın olanları senkop varlığı, EKG bozuklukları, VT öyküsü, sağ ventrikül (RV) disfonksiyonu varlığı, elektroanatomik voltaj haritalaması ve programlı ventriküler stimülasyon (PVS)'da VT /ventriküler fibrilasyon (VF) indüklenebilirliğidir (9). Ancak bu risk faktörleri retrospektif çalışmalar sonucu belirlenmiş olan parametrelerdir; dolayısıyla ARVC hastalarda yapılan risk değerlendirmesi genellikle ampiriktir (13).

ARVC'nin Türkiye'deki durumuna bakıldığında veriler çok kısıtlıdır. Literatüre bakıldığında sadece olgu sunumlarına rastlanmaktadır. Herhangi bir olgu serisi de bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda takipte olan ve ICD implante edilen ARVC hastalarının demografik, klinik, elektrokardiyografik ve görüntüleme yöntemlerindeki özelliklerini belirlemek ve uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların özelliklerini karşılaştırarak uygun ICD tedavisine aday hastalar için risk faktörlerinin ve öngördürücülerinin belirlenmesinde yararlı olabilecek parametreleri saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Kardiyomiyopatiler, genellikle uygunsuz ventriküler hipertrofi veya dilatasyon ile seyreden ve yapısal ve/veya elektriksel bozukluğa neden olan, miyokardın heterojen bir hastalık grubudur. Birçok nedene bağlı olabilsede bu grup hastalığın etyolojisi sıklıkla genetikdir. Kardiyomiyopatiler, tutulduğu organlara göre primer ve sekonder olarak iki majör sınıfa ayrılabilir. Primer kardiyomiyopatiler tek başına veya baskın olarak kalp kasını tutmakta ve genetik, non-genetik veya edinsel olabilmektedir. Sekonder kardiyomiyopatilerde ise sistemik (çoklu organ) hastalığın bir parçası olarak miyokardiyal tutulum gözlenmektedir (1).

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopatisi [Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC)], genetik primer kardiyomiyopati sınıfında yer alan bir hastalıktır (1). İlk başta sağ ventriküler miyokardın gelişim bozukluğu olarak düşünülüp 'displazi' denilse de ARVC'nin desmosomal bir hastalık olarak keşfedilmesi ve patogenezinde doğum sonrası başlayan progresif hücre ölümü ile karakterize miyokardiyal atrofinin sorumlu olduğunun anlaşılması üzerine bu hastalık artık "kardiyomiyopati" grubunda yer almaktadır (2,3).

ARVC, miyokard dokusunun yerine fibröz ve yağ dokusunun ortaya çıkmasıyla karakterize genetik bir hastalıktır. Primer olarak sağ ventrikülü etkilese de bazı hastalarda sol ventrikülün tutulumu da söz konusu olabilir. Biventriküler kalp yetersizliğine ve/veya ventriküler aritmiler sonucu ani kardiyak ölüme (AKÖ) neden olabildiği için bu hastalık özellikle genç hastalarda son derece önemlidir (3,4).

## 2.2. Epidemiyoloji

ARVC'nin genel popülasyondaki prevalansı 1:1000 ile 1:5000 arasında değişmektedir. Hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir ve erkek:kadın görülme oranı 3:1 olarak tahmin edilmektedir (14,15). ARVC, genç hastalarda, özellikle de atletlerde AKÖ'nün %11 – 22'sinden sorumlu tutulmaktadır (16,17).

ARVC'nin genetik ve fenotipik heterojenitesinden dolayı, özellikle farklı etnik gruplarda, değişik klinik tablolarla kendini gösterebilmektedir. Bu nedenle hastalığın tanısı zorlaşmakta ve görülme sıklığı gerçek prevalansından daha düşük olabilmektedir (4).

## 2.3. Patogenez

Sağ ventrikül miyokardın sadece yağ veya yağ ve fibröz dokusuyla yer değiştirmesi progresif bir süreçtir. Sadece yağ dokusunun gözlendiği tipte değişiklik, sağ ventrikülün anterolateral ve infundibular bölgesinin epikardı veya miyokardının orta kısmından başlamakta ve nihayetinde endokardı da tutulup transmural olmaktadır. Bu süreçte inferoposterior duvar etkilenmemektedir. Bu tipte sağ ventrikülün duvar kalınlığı da artabilmektedir. Yağ ve fibröz dokusunun gözlendiği tipte ise değişiklikler tipik olarak, 'displazi üçgeni' olarak da bilinen, sağ ventrikülün inferiyor, apikal ve infundibular duvarlarında gözlenmekte ve duvar kalınlığı azalmaktadır. Bu hastaların önemli bir kısmında incelmış duvarda anevrizma oluşumu, sol ventrikül tutulumu ve interventriküler septum tutulumu gözlenebilmektedir. Sağ ventrikülün yağ ve/veya fibröz doku ile tutulumu çoğunlukla diffüz olurken çok az bir hasta grubunda segmental olmaktadır (5,18).

Miyokardın histolojik incelemesine bakıldığında fibröz ve yağ dokusu arasında canlı ve atrofi sürecinde olan miyosit adacıkları ve inflamatuvar hücre infiltratları görülmektedir ve bu durum miyokardiyal atrofinin konjenital olmayıp edinsel olduğunun bir kanıtıdır. İnflamatuvar infiltratlar CD43+ ve CD45+

lenfositlerden oluşmaktadır (5,18,19). Dolayısıyla sağ ventrikülün infiltre olan bölgelerindeki süreç epikarttan başlayarak endokarda doğru ilerleyen bir yara iyileşme sürecine benzemektedir.

ARVC'deki tipik patolojik ve histolojik bulgularına neden olan etken bilinmemektedir. İlk başta ARVC, Uhl anomalisinde olduğu gibi sağ ventriküler miyokardın gelişim bozukluğu sonucu oluşan konjenital, 'displazik' bir hastalık olarak düşünülse de etkilenen hastaların her yaş grubundan olabilmesi (genellikle 15-65 yaşları arasında), epikard ve endokardın birbirleriyle yapışmamış olup aralarında korunmuş bir aralık olması ve miyositlerin apoptotik sürecinin farklı aşamalarında inflamatuvar hücreler ve fibroadipöz dokusu ile birlikte görülmesi, bu hastalığın edinsel olduğunu desteklemektedir (5). İnflamatuvar hücrelerin, miyosit ölümü sonucu mu yoksa enfektif veya immün mekanizmaların sonucu mu biriktiği bilinmemektedir (20). Kalp dokusuna, özellikle de sağ ventrikül miyokardına afinitesi olan virüsler bilinmekte ve bu durum enfektif bir patogeneze olasılığını düşündürmektedir (21,22).

Genetik bozulma sonucu desmozomal proteinlerin mutasyonlarının saptanmasıyla ARVC'nin patogenezinde yeni bir hipotez ortaya çıkmıştır. Desmozomlar, hücrelerarası bağlantı ve haberleşmeyi sağlayan, simetrik, kompleks, multiprotein bir yapıdır. Folliküler/interfolliküler epidermiste bol miktarda bulunmakla beraber miyokardiyumda, lenf nod foliküllerindeki dentritik retikulum hücrelerinde ve menengial dokuda da bulunmaktadır. Desmozomlar, üç farklı gen super-ailesinin ürünüdür: desmozomal kadherinler, armadillo ailesi proteinleri ve plakinler (23). Desmozomal kadherinler, hücre zarına yapışıklığını sağlayan transmembran proteinleri içermektedir. Armadillo ailesi, armadillo tekrarlamalı domainleri içermektedir ve plakin ailesi ise desmozomları aktin ve desmin gibi ara filamanlarına bağlayan proteinleri içermektedir. Kadherin ailesi, üç desmoglein ve üç desmoglein proteinleri içermektedir; bunlar farklı oranlarda deri ve kalpte bulunmaktadır. Kalpte en çok bulunan türler DSC2 ve DSG2'dir. Desmozomların merkezi yapısını oluşturan armadillo ailesi plakoglobin ve

plakofilin proteinleri içermekte ve bu proteinlerin ayrıca haberleşme işlevinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Plakin ailesi desmoplakin, envoplakin, periplakin, plektin ve pinin proteinleri içermektedir. Desmozomal işlevlerdeki bozukluk miyositlerin ayrışmasına, ölümüne ve takibinde fibröz ve yağ dokunun infiltrasyonuna neden olabilmektedir (24). Miyosit hücrelerinin yerine fibroadipöz dokusunun yer almasının nedeni olarak armadillo proteinlerin mutasyonu sorumlu tutulmuştur. Kanonik Wnt/ $\beta$ -katenin haberleşme yolu miyogenez ve adipogenezi kontrol eden regülatördür. Bu haberleşme yolu  $\beta$ -katenin tarafından uyarıldığında miyogenez gerçekleşirken adipogenezi sağlayan transkripsiyon faktörler C/EBP $\alpha$  ve PPAR $\gamma$  inhibe olmaktadır. Plakoglobin ise Wnt/ $\beta$ -katenin yolunu baskılamaktadır; dolayısıyla mutasyon sonucu aşırı plakoglobin ekspresiyonunun olması, Wnt/ $\beta$ -katenin yolunun baskılanmasına ve adipogenezin uyarılmasına neden olmaktadır ve adiposit proliferasyonu gerçekleşmektedir (25-27). Wnt haberleşme yolu ayrıca sağ ventrikül ve sağ ventrikül çıkış yolunun gelişiminde önemli rol oynamaktadır; dolayısıyla bu yolun plakoglobin tarafından baskılanması sağ ventrikülün gelişimini etkilemektedir (28). Kısaca, kanonik Wnt haberleşme yolunun desmozomal bir protein olan plakoglobin tarafından baskılanması, ARVC'de görülen adipogenezi ve sağ ventrikül tutulumunu açıklamaktadır.

#### **2.4. Genetik**

ARVC sıklıkla ailesel olarak görülmektedir (29). Hastaların yaklaşık %50'sinde ailesel bir etkileşim söz konusudur ve genetik aktarım genellikle otozomal dominant şeklinde olmaktadır. Genetik penetransı değişkendir ve yaşa bağlı olabilmektedir (30). Otozomal ressesif şeklinde aktarım nadir olmakla birlikte bazı ailelerde rastlanmıştır (31-33). Genel olarak bakıldığında, ARVC hastalarının %60-65'inde belli bir gende mutasyon tespit etmek mümkündür; dolayısıyla, son olarak 2010'da gözden geçirilen Çalışma Grubu Kriterlerinde genetik test de bir tanı aracı olarak yer almaktadır. Genetik test, hastaların

akrabalarının taranması amaçlı kullanılabilmekte ve böylelikle hastalık gelişim ve AKÖ riski olan diğer genetik taşıyıcılar tanınabilmektedir (8,30).

Patogeneizde de bahsedildiği gibi, ARVC'ye neden olan etiyolojilerden biri hücre-hücre bağlantısını sağlayan yapılardaki mutasyondur. Üç farklı yapı miyositler arası bağlantıyı sağlamaktan sorumludur: Desmozomlar, adherens junction ve gap junction. Bu yapılardan herhangi birisinin genetik modifikasyonu hücrelerarası bağlantıyı bozabilir; ancak ARVC'ye neden olan mutasyonların sadece desmozomal proteinleri kodlayan genlerde olduğu gözlenmiştir. Şimdiye kadar toplam 12 gende 800'den fazla genetik varyantlar saptanmışsa da sadece 300 kadarı ARVC'ye neden olabilen zararlı tiptedir (34). ARVC ile ilişkili 12 genden 5'i desmozomal proteinleri (desmoplakin –DSP-, plakofilin-2 –PKP2-, desmoglein-2 –DSG2-, desmokollin-2 –DSC2-, ve plakogloblin –JUP-) kodlarken 7'si desmozomal olmayan proteinleri (desmin –DES-, transmembran protein 43 –TMEM43-, transforming büyüme faktörü  $\beta$ -3 –TGFB3-, lamin A/C –LMNA-, titin –TTN-, fosfolamban –PLN-, ve  $\alpha$ T-katenin –CTNNA3-) kodlamaktadır. Hastaların çoğunda desmozomal proteinlerini kodlayan genlerin patojenik mutasyonu saptanmıştır. Hastaların yaklaşık %35-40'ında PKP2 geni sorumlu tutulurken %15-20'sinde DSP, DSG2 ve DSC2 genlerinde mutasyon tespit edilmiştir (6,34,35).

## I. Desmozomal genler

### 1. Plakofilin-2:

ARVC'nin en sık görülen tipi (tip 9) plakofilin-2 protein'i kodlayan PKP2 geninin mutasyon sonucu oluşmaktadır. PKP2 yapısının mutasyon sonucu işlev görmemesi, özellikle mekanik stres sonrası miyositler arasındaki bağlantının bozulmasına neden olmaktadır (36). PKP2 geninde hastalığa neden olan 150'den fazla patojenik mutasyon saptanmıştır. Bu gende en sık küçük delesyon/insersyon sonucu 'frameshift' mutasyonu olmaktadır (%40). Hastaların %25'inde nonsense mutasyon saptanırken %20'sinde missense mutasyon ve

%15'inde patojenik 'splice site' mutasyon saptanmaktadır (34). PKP2 gen mutasyonu görülen hastaların çoğunda kalıtım otozomal dominant şeklindeyken (34) 2006 yılında ressesif bir kalıtım şekil de tanımlanmıştır (33).

## 2. Desmokollin-2:

Desmokollin proteinlerinden en çok bulunan tipi DSC2 genin kodladığı DSC2'dir (37). ARVC'ye neden olan ilk DSC2 gen mutasyonu (tip 11) 2006'da tanımlanmıştır (38). DSC2'nin yaklaşık 50 patojenik mutasyonu ARVC ile ilişkili bulunmuştur; bunların %50'si missense mutasyon şeklindeyken geri kalanı nonsense mutasyon ve delesyon/insersyon sonucu olan 'frameshift' mutasyonlardır. Ayrıca hastalığa neden olan 4 'splice site' mutasyon da tanımlanmıştır (34).

## 3. Desmoglein-2:

Desmoglein proteinlerinden sadece DSG2 isoformu kardiyak miyositlerde bulunmaktadır (39). İlk olarak 2006'da ARVC'ye neden olan patojenik DSG2 mutasyonunun (tip 10) saptanmasından sonra 50'den fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır (40,41). Bunlardan yaklaşık %60'i missense mutasyon iken %20'si delesyon/insersyonun neden olduğu 'frameshift' mutasyonu ve %20'si 'splice site' mutasyondur (34). Bu gen mutasyonunun aktarım şekli çoğunlukla otozomal dominant şeklinde olurken bir ressesif patern de tanımlanmıştır (41).

## 4. Desmoplakin:

DSP genin kodladığı desmoplakin, desmozomlarda en fazla bulunan proteindir ve iki isoform şeklinde bulunmaktadır: Desmozomların majör bileşimini oluşturan ve kardiyak dokuda bulunan majör isoform olan isoform I ve kalpte değişken oranda bulunan isoform II (42). İlk olarak 2002'de ARVC'ye neden olan DSP gen mutasyonu (tip 8) keşfedildikten sonra bu gende yaklaşık 100 patojenik mutasyon saptanmıştır (43). Bunların %40'ı missense mutasyon iken %30'u nonsense mutasyon ve geri kalanı da delesyon/insersyon ve 'splice site'

şeklindeki mutasyonlardır (34). DSP geninin heterozigotik mutasyonları ARVC dışında dermatolojik fenotipin de ön plana çıktığı, ARVC'nin kardiyokütanöz şekli olan Carvajal Sendromuna neden olmaktadır. Carvajal Sendromu otozomal resessif olarak kalıtılan, sol ventrikül tutulumunun ön planda görüldüğü ve palmoplantar keratoderma ve yünlü saçlar ile karakterize bir sendromdur (32,44).

#### 5. Plakoglobin:

Plakoglobin, JUP gen tarafından kodlanan bir gen olup ARVC ile de ilişkilidir (tip 12). Aslında ARVC ile ilişkili bulunan ilk genetik mutasyon JUP gen delesyonudur. Bu mutasyon sonucu ortaya çıkan tabloya da Naxos Hastalığı denir. Otozomal resessif olarak kalıtılan Naxos Hastalığı epidermolitik olmayan palmoplantar keratoderma, yünlü saçlar ve sağ ventrikül tutulumunun ön planda olmasıyla karakterizedir (31). ARVC'ye neden olan yakalşık 20 patojenik mutasyon JUP geninde tespit edilmiştir; bunların %50'si missense mutasyon iken geri kalanı delesyon/insersyon ve 'splice site' mutasyondur (34).

#### II. Desmozomal olmayan genler

Desmozomal genlerin mutasyonu ARVC hastaların büyük çoğunluğunun nedeni ise de desmozomu kodlamayan 7 gen ARVC ile ilişkili bulunmuştur. ARVC hastaların sadece %10'unda desmozomal olmayan gen mutasyonu hastalıktan sorumludur.

#### 1. Desmin:

Desmin iskelet ve kalp miyositlerinin ana ara filaman proteindir. DES-ilişkili miyopati klinik olarak heterojen bir grup hastalıkları içermektedir. Bunun içinde kardiyomiyopatiler, diğer miyopatiler, ileti hastalıkları ve bunların birlikte görüldüğü hastalıklar bulunmaktadır (45). ARVC ile ilişkili DES gen mutasyonu ilk olarak 2009'da tanımlanmıştır (46). Daha sonra bu gende 10'a yakın



patojenik mutasyon daha saptanmıştır. Mutasyonun %90'ı missense şeklindeyken sadece küçük bir kısmı delesyon şeklindedir (34).

#### 2. Transforming büyüme faktörü $\beta$ -3 (TGF $\beta$ 3):

Transforming büyüme faktörü  $\beta$ -3, TGF ailesinin bir üyesidir. TGF  $\beta$ 1, 2 ve 3 olmak üzere 3 isoformu bulunmakta olup TGF $\beta$ 3, fibrozis'i indükleyen ve desmozomal genleri düzenleyen sitokin, TGF $\beta$ 3 proteini kodlamaktadır (47). İlk olarak ARVC ile ilişkili iki farklı TGF $\beta$ 3 mutasyonu (tip 1) 2005'te tanımlanmıştır (48); bunun dışında başka patojenik mutasyon tanımlanmamıştır.

#### 3. Transmembran protein 43 (TMEM43):

Transmembran protein 43 proteini kodlayan TMEM43 genin işlevi tam olarak bilinmemekteyse de adipogenik yolağında bir rol aldığı düşünülmektedir. Bu adipogenik yolağının disregülasyonu ARVC hastalarında (tip 5) miyokardiyal adipofibröz infiltrasyonu açıklayabilmektedir (49). Bu gende, ARVC'ye neden olan toplam 5 patojenik mutasyon keşfedilmiştir (6,50). TMEM43 gen mutasyonu bulunan erkek ARVC hastaların daha erken yaşta etkilendiği ve prognozun da daha kötü olduğu gösterilmiştir (51).

#### 4. Lamin A/C (LMNA):

LMNA gen, lamin A ve lamin C olmak üzere iki farklı proteini kodlamaktadır ve her ikisi hücre çekirdeğinin laminası ve bütün ara filamanların yapısının önemli elemanlarıdır (6,52). LMNA gen mutasyonu, 'laminopatiler' olarak da adlandırılan heterojen bir grup hastalıklarla ilişkilidir (6). ARVC ve LMNA gen mutasyonunun ilişkisi ise 2012 yılında ilk olarak tespit edilmiştir (53).

#### 5. Titin (TTN):

Titin genin kodladığı TTN protein miyositlerde bulunmaktadır ve bu protein sarkomer yapısının korunmasından sorumludur. TTN protein ayrıca, sarkomer kasılmasındaki gerginlik sırasında moleküler bir zemberek gibi davranarak

esneklik sağlamaktadır (54). Mekanik hareket üzerinde çok önemli bir görev üstlendiği için yapısal kalp hastalığı açısından kritik bir sorumlu gen olsa da TTN ile ilgili yeterli genetik test yapılmamaktadır çünkü TTN çok uzun bir gendir ve genetik analizi teknik açıdan zordur (6). Bu nedendir ki ARVC-ilişkili TTN gen ancak 2011'de ilk defa tanımlanabilmiştir (55). ARVC hastalarında bu gen yeterli kadar analiz edilirse daha fazla ARVC-ilişkili TTN mutasyonlarının saptanacağı tahmin edilmektedir (6).

#### 6. Fosfolamban (PLN):

PLN geni küçük bir fosfoprotein olan PLN proteinini kodlamaktadır ve bu protein kardiyak sarkoplazmik retikulum  $Ca^{2+}$  (SERCA2a) pompasının önemli bir düzenleyicisi olup kalp kasında  $Ca^{2+}$  homeostazını sağlamaktadır. Dolayısıyla PLN proteini, kardiyak kasılma ve gevşeme işlevinde belirleyici rol oynamaktadır (56,57). Dilate kardiyomyopati olan hastalarda birçok PLN mutasyonları tanımlanmışsa da ARVC ile ilişkili sadece bir patojenik PLN mutasyonu (p.R14del) saptanmıştır. p.R14del mutasyon aslında iki farklı fenotip şeklinde kendini göstermektedir: Dilate kardiyomyopati veya ARVC. Dolayısıyla bu mutasyonun ARVC, sol tutulumun hakim olduğu aritmojenik kardiyomyopati ve dilate kardiyomyopatinin aritmojenik türlerini kapsayan 'aritmogenik kardiyomyopati' ile ilgili olduğu düşünülmektedir (58).

#### 7. $\alpha$ T-katenin (CTNNA3):

CTNNA3 geni  $\alpha$ T-katenin proteinini kodlamaktadır.  $\alpha$ T-katenin proteini, kadherin-katenin kompleksini birleştirerek doku bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir rol oynar (59). ARVC ile ilişkili iki missense CTNNA3 gen mutasyonu tanımlanmıştır (60).

ARVC hastalarının %35 - 40'ünün aday genlerinde nedensel bir mutasyon tespit edilememektedir. ARVC'ye neden olan yeni genler ile ilgili araştırmalar sürmektedir ve aday genler arasında desmozom, adherens junction ve gap

junction proteinleri kodlayan genler bulunmaktadır (6). Tablo 2.1.'de etkilenen genlerine göre ARVC tipleri özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (ARVC)'de moleküler genetik.

ARVC tipi	Aktarım şekli	Kromozom yerleşimi	Gen
ARVC-1	Otozomal dominant	14q24	TGF- $\beta$ 3
ARVC-2	Otozomal dominant	1q42-q43	RyR2
ARVC-3	Otozomal dominant	14q12-q22	?
ARVC-4	Otozomal dominant	2q32	?
ARVC-5	Otozomal dominant	3p23	TMEM43
ARVC-6	Otozomal dominant	10p14-p12	?
ARVC-7	Otozomal dominant	10q22.3	?
ARVC-8	Otozomal dominant	6p24	DSP
ARVC-9	Otozomal dominant	12p11	PKP-2
ARVC-10	Otozomal dominant	18q12.1-12.2	DSG-2
ARVC-11	Otozomal dominant	18q12.1	DSC-2
ARVC-12	Otozomal dominant	17q21	JUP
Naxos Hastalığı	Otozomal resesif	17q21	JUP
Carvajal Sendromu	Otozomal resesif	6p24	DSP

\* Paul ve ark. (61)'dan uyarlanarak alınmıştır.

## 2.5. Tanı

ARVC'nin en tipik kliniği adölesan çağındaki veya genç kişilerde çarpıntı, senkop, kardiyak arest veya AKÖ'dür. Genellikle 2. – 4. dekatlarda semptomlar ortaya çıkmaya başlamakta ancak daha geç yaşlarda prezentasyon da görülebilmektedir. Hekimler tarafından ayırıcı tanıda ön planda görülmemesi nedeniyle yaşlı popülasyonda ARVC tanısı genellikle atlanmaktadır (3). Sol dal bloğu (LBBB) morfolojili VT'nin saptanması ARVC şüphesini uyandıran en önemli nedendir. Kardiyolojik muayene sırasında çekilen EKG'de V1-V3 derivasyonlarında ters T dalgasının görülmesi veya LBBB morfolojili ventriküler ekstrasistollerin (VES) saptanması da tanıya ulaşmada ilk işaret olabilir. Dilate kardiyomiyopatiyi taklit eden konjestif kalp yetersizliği kliniğine ise daha az rastlanmaktadır (13).

ARVC'nin ayırıcı tanısında idiyopatik sağ ventriküler çıkış yolu (RVOT) taşikardisi, sarkoidoz, miyokardit, dilate kardiyomiyopati, Chagas hastalığı, sağ ventrikül (RV) infarktüsü, Brugada Sendromu, sağ boşluk yüklenmesine neden olan Ebstein anomalisi, atriyal septal defekt, parsiyel venöz dönüş anomalisi, Uhl hastalığı gibi konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyona neden olan etyolojiler yer almaktadır (3). ARVC, sarkoidoz ile sanıldığından çok daha sık karıştırılmaktadır. Bu iki hastalığı birbirlerinden ayıran özellikler sol ventriküler (LV) tutulum ve histolojik bulgulardır (62). ARVC'nin ayırıcı tanısında en çok zorlanılan klinik durum idiyopatik RVOT taşikardisidir. İdiyopatik RVOT taşikardisi benign, ailesel olmayan bir durum iken ARVC öldürücü olabilen bir hastalıktır. EKG'de depolarizasyon / repolarizasyon bozukluklarının olmaması, RV'de yapısal değişikliklerinin olmaması, programlı ventriküler stimülasyonda kaydedilen VT'nin tek morfolojide olması veya VT indüklenmemesi ve voltaj haritalamasının normal olması RVOT kaynaklı VT lehine bulgulardır (13,63). Fiziksel egzersiz sonucu ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ARVC'nin tanısını zorlaştırabilmektedir. Dayanıklık sporu yapan atletlerde egzersiz sırasında artmış hemodinamik yüke bağlı olarak RV genişlemesi, EKG değişiklikleri ve aritmiler yaygın olarak görülmektedir (64-66). Fizyolojik ventriküler genişleme yerine gerçek ARVC'yi gösteren morfolojik kriterler arasında global RV sistolik disfonksiyonu ve anevrizmatik genişleme gibi bölgesel duvar hareket bozuklukları bulunmaktadır. RV'de yapısal değişikliklerin yokluğunda sık VES'ler ve prekordiyal derivasyonlarda ters T dalgaları benign kabul edilmektedir. Ancak bu bulguları atlet kalbine bağlamadan önce hayatı tehdit edebilen ARVC tanısını atlamamak için ileri non-invazif testlerin yapılması önerilmektedir (67,68).

ARVC'nin üç klinik evresi tanımlanmıştır: Gizli (concealed) evre, aşikar veya elektriksel (overt) evre ve son-dönem (end-stage) evre. Gizli evre subklinik evre olup yapısal değişiklikler henüz ortaya çıkmamıştır ancak AKÖ bu evrede de hastalığın ilk bulgusu olarak görülebilmektedir. Aşikar evre klasik evredir ve çarpıntı, senkop, ventriküler aritmiler ve yapısal değişiklikler görülmektedir. Son-

dönem evre ise ileri evredir ve bu evrede hastalık diffüz olup ciddi yapısal değişiklikler, genişleme ve sistolik disfonksiyon görülmekte ve dilate kardiyomiyopatiye benzemektedir (69). Eskiden LV tutulumun ileri evre hastalıkta görüldüğü düşünülse de yeni bilgiler, LV tutulumun hastalığın başlangıç veya erken evresinde de görülebildiğini göstermektedir (13).

ARVC şüphesi olan kişilerin rutin tanısal işlemleri tıbbi ve ailesel özgeçmiş sorgulanması, fizik muayene, göğüs grafisi, 12-derivasyonlu EKG, 24-saatlik ambulatuar EKG (Holter), sinyal-ortalımalı EKG [Signal Averaged ECG (SAECG)], stres testi, ve 2-boyutlu ekokardiyografiyi içermektedir (3,70). Non-invazif değerlendirmenin yetersiz olduğu durumlarda hastalarda kontrastlı kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), RV anjiyografi ve endomiyokardiyal biyopsi ile ileri değerlendirme yapılması gerekebilmektedir. Hastaların takibi yılda bir kez veya semptom geliştiğinde veya hastanın klinik durumu kötüleştiğinde önerilmektedir. Takiplerde EKG (dinlenim ve egzersiz), Holter monitörizasyonu ve ekokardiyografi gibi seri non-invazif testler yapılmalıdır (3).

ARVC'nin erken dönemlerinde tanı koymak zor olabilmektedir çünkü klinik semptom ve bulgular non-spesifiktir. ARVC tanısı koymak için tek başına yeterli ve spesifik bir altın kriter olmadığı için farklı tanısal tetkiklerden elde edilen bilgileri kullanmak daha mantıklı gözükmektedir. ARVC tanısı ile ilgili ilk olarak 1994 yılında yapısal, histolojik, elektrokardiyografik, aritmik ve ailesel özellikler kullanılarak uluslararası tanı kriterleri geliştirmiştir (7). ARVC ile olan özgülüğüne göre bulgular majör ve minör kategoriye ayrılmıştır. Bu tanı kriterlerine komplet ve inkomplet sağ dal bloğu (RBBB) gibi EKG bozuklukları spesifik olmamaları nedeniyle alınmamıştır. Ayrıca, ARVC'de sık görülen sağ prekordiyal derivasyonlarda ters T dalgaları anterior iskemi ve RV hipertrofi gibi diğer durumlarda da görülebildiği için minör kriter olarak sayılmıştır. Yine RV kaynaklı aritmiler, idiyopatik RVOT taşikardide de görülebildiği için minör kriter olarak yer almıştır. Bunun dışında, 1994 tanı kriteri sadece RV tutulumuna

odaklanmıştır ve LV tutulumun olmadığını varsaymıştır. 1994'teki tanı kriteri semptomatik hastalar ve AKÖ olguları (aşkar hastalık) üzerindeki klinik çalışmalar sonucu geliştirilmiştir. Dolayısıyla çok spesifik olmasına karşın erken ve ailesel hastalık için yeteri kadar duyarlı olmamıştır. Takip eden yıllarda yeni EKG bulguları önerilmiş ve hastalıkla ilgili genetik açıdan çok önemli bilgiler elde edilmiştir. Kontrast ekokardiyografi, 3-boyutlu ekokardiyografi, geç kontrastlanmanın (Late Gadolinium Enhancement [LGE]) değerlendirildiği kardiyak MRG ve elektroanatomik voltaj haritalaması gibi yeni görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı 2010 yılında eski tanısal kriterlerin spesifitesini koruyup tanısal duyarlılığı yükseltmeye hedeflenerek ve tanısal modalitelerindeki yenilikler ve yeni genetik bilgiler de dahil edilerek tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiştir. Yeni tanı kriterlerinde de (Çalışma Grubu Kriterleri) bulgular 1994 tanı kriterlerinde olduğu gibi yapısal, histolojik, elektrokardiyografik, aritmik ve genetik özelliklerine göre majör ve minör kriterlere ayrılmıştır (8). Çalışma Grubu Kriterlerine göre, farklı kategorilerden 2 majör veya 1 majör ve 2 minör veya 4 minör kriterin bulunması halinde 'kesin ARVC', 1 majör ve 1 minör veya 3 minör kriterin bulunması halinde 'borderline ARVC' ve 1 majör veya 2 minör kriterin bulunması halinde 'olası ARVC' tanısı konmaktadır.

Tablo 2.2. Gözden geçirilmiş Çalışma Grubu Kriterleri.

I. Global veya bölgesel disfonksiyon ve yapısal değişiklikler	
<b>Majör</b>	2-boyutlu ekokardiyografi ile: - Bölgesel RV akinezi, diskinezi veya anevrizma VE aşağıdakilerden biri: # PLAX RVOT $\geq 32$ mm (vücut boyutu için ayarlanmış [PLAX/BSA] $\geq 19$ mm/m <sup>2</sup> ) # PSAX RVOT $\geq 36$ mm (vücut boyutu için ayarlanmış [PSAX/BSA] $\geq 21$ mm/m <sup>2</sup> ) # veya, fraksiyonel alan değişikliği $\leq$ %33 MRG ile: - Bölgesel RV akinezi, diskinezi veya dessenkron RV kasılması VE aşağıdakilerden biri: # RV diyastol sonu hacmi/BSA $\geq 110$ ml/m <sup>2</sup> (erkeklerde) veya $\geq 100$ ml/m <sup>2</sup> (kadınlarda) # veya, RVEF $\leq$ %40

	RV anjiyografi ile: - Bölgesel RV akinezi, diskinezi veya anevrizma
<b>Minör</b>	2-boyutlu ekokardiyografi ile: - Bölgesel RV akinezi veya diskinezi VE aşağıdakilerden biri: # PLAX RVOT $\geq 29$ ama $< 32$ mm (vücut boyutu için ayarlanmış [PLAX/BSA] $\geq 16$ ama $< 19$ mm/m <sup>2</sup> ) # PSAX RVOT $\geq 32$ ama $< 36$ mm (vücut boyutu için ayarlanmış [PSAX/BSA] $\geq 18$ ama $< 21$ mm/m <sup>2</sup> ) # veya, fraksiyonel alan değişikliği $> \%33$ ama $\leq \%40$ MRG ile: - Bölgesel RV akinezi, diskinezi veya deszenkron RV kasılması VE aşağıdakilerden biri: # RV diyastol sonu hacmi/BSA $\geq 100$ ama $< 110$ ml/m <sup>2</sup> (erkeklerde) veya $\geq 90$ ama $< 100$ ml/m <sup>2</sup> (kadınlarda) # veya, RVEF $> \%40$ ama $\leq \%45$
<b>II. Duvarın doku özelliği</b>	
<b>Majör</b>	- Endomiyokardiyel biyopside en az bir örnekte, morfometrik analiz ile rezidual miyositler $< \%60$ (tahmini ise $< \%50$ ) ve adipöz dokusu ile birlikte veya adipöz dokusu olmadan, RV serbest duvar miyokardın fibröz dokusu ile yer değiştirmesi
<b>Minör</b>	- Endomiyokardiyel biyopside en az bir örnekte, morfometrik analiz ile rezidual miyositler $\%60-75$ (tahmini ise $\%50-65$ ) ve adipöz dokusu ile birlikte veya adipöz dokusu olmadan, RV serbest duvar miyokardın fibröz dokusu ile yer değiştirmesi
<b>III. Repolarizasyon anomaliler</b>	
<b>Majör</b>	- $> 14$ yaşındaki kişilerde sağ prekordiyel derivasyonlarda (V1, V2 ve V3) veya daha sonraki derivasyonlarda ters T dalgası (komplet RBBB yokluğunda)
<b>Minör</b>	- $> 14$ yaşındaki kişilerde V1 ve V2 derivasyonlarda (komplet RBBB yokluğunda) veya V4, V5 veya V6'da ters T dalgası - $> 14$ yaşındaki kişilerde komplet RBBB varlığında V1, V2, V3 ve V4'te ters T dalgası
<b>IV. Depolarizasyon/İletim anomaliler</b>	
<b>Majör</b>	- Sağ prekordiyel derivasyonlarda (V1-V3 arasında) epsilon dalgası (QRS kompleksinin bitimi ile T dalgasının başlangıcı arasında düşük voltajlı sinyaller)
<b>Minör</b>	- SAECG'da 3 parametrelerden $\geq 1$ 'inin bulunmasıyla tespit edilen geç potansiyeller (standart EKG'sinde QRS süresi $\geq 110$ ms olmayanlarda) # Filtre edilmiş QRS süresi (fQRS) $\geq 114$ ms # Terminal QRS'de $< 40$ $\mu$ V sinyal süresi (düşük amplitüd sinyal süresi) $\geq 38$ ms # Terminal 40 ms'nin kök ortalama kare [Root Mean Square (RMS)] voltajı $\leq 20$ $\mu$ V - S dalgasının en derin noktasından QRS bitimine kadar ölçülen QRS'in terminal aktivasyon süresi $\geq 55$ ms (V1, V2 veya V3'te R' dahil ve komplet RBBB yokluğunda)

<b>V. Aritmiler</b>	
<b>Majör</b>	- Superiyor aks ve LBBB morfolojide (DII, DIII ve aVF'de negatif veya indeterminat QRS ve aVL'de pozitif QRS) sürekli olmayan veya sürekli ventriküler taşikardi
<b>Minör</b>	- RV çıkış yolu konfigürasyonda, inferiyor aks ve LBBB morfolojide (DII, DIII ve aVF'de pozitif QRS ve aVL'de negatif QRS), veya aksı belli olmayan sürekli olmayan veya sürekli ventriküler taşikardi - 24 saatte (Holter) > 500 ventriküler ekstrasistoller
<b>VI. Aile hikayesi</b>	
<b>Majör</b>	- Birinci derecede akrabada yeni tanı kriterleriyle ARVC tanısı doğrulanmış - Birinci derecede akrabada patolojik olarak otopsi veya cerrahi ile ARVC tanısı doğrulanmış - Değerlendirilen hastada ARVC-ilişkili veya olasılıkla ARVC-ilişkili patojenik mutasyonun belirlenmesi
<b>Minör</b>	- Birinci derecede akrabada ARVC hikayesi olup bu aile üyesinin yeni tanı kriteri ile ARVC tanısı karşılayıp karşılamadığını belirlemek mümkün değil - Birinci derecede akrabada şüpheli ARVC sonucu erken ani ölüm (< 35 yaş) - İkinci derecede akrabada patolojik olarak veya yeni tanı kriteriyle ARVC doğrulanmış
Diyagnostik tanımlamalar → kesin tanı: farklı tanı kategoriden 2 majör veya 1 majör, 2 minör veya 4 minör kriterler; borderline tanı: farklı tanı kategoriden 1 major, 1 minör veya 3 minör kriterler; olası tanı: farklı tanı kategoriden 1 majör veya 2 minör kriterler	

\* Marcus ve ark. (8)'den alınmıştır.

## 2.5.1. Tanı araçları

### 2.5.1.1. Elektrokardiyografi:

ARVC hastalarının yaklaşık %90'ında bir EKG bozukluğu saptanmaktadır. En sık görülen EKG bulgularından biri V1-V3 derivasyonlarında S dalgası çıkış süresinin uzamasıdır (> 55 ms). Bu bulguyu V1-V3 derivasyonlarında ters T dalgaları takip etmektedir (71). QRS süresinin, özellikle de V1 derivasyonunda uzaması (> 110 ms) diğer bir EKG bulgusudur (72,73). Depolarizasyon anomalisini gösteren ve QRS kompleksin sonunda belirgin şekilde görülen epsilon dalgası hastaların %30-33'ünde görülebilmekte ve büyük olasılıkla RV depolarizasyonun gecikmesine bağlı oluşmaktadır. Epsilon dalgası genellikle V1 ve V2 derivasyonlarında düşük amplitüdü pozitif bir dalga şeklinde



görülmektedir. Amplitüdü büyük olduğunda ise V5 veya V6 derivasyonlarında resiprokal epsilon dalgası görülebilmektedir. LBBB morfolojili VES'ler veya paroksizmal VT epizodları da sık görülen EKG bulgularındandır ve VES'lerin orijini genellikle 'displazi üçgen'indeki üç bölgeden birisidir (74).

### **2.5.1.2. Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi:**

SAECG geç potansiyelleri tespit ederek gecikmiş RV depolarizasyonu göstermektedir. Zaman-bazlı analiz ile üç ayrı parametre kaydedilmektedir: Filtre edilmiş QRS süresi (fQRS), 40  $\mu$ V'tan daha düşük amplitüd sinyal (LAS) süresi ve QRS'in son 40 ms'deki kök ortalama kare (Root Mean Square [RMS40]) voltajı. Patolojik değerler fQRS  $\geq$  114 ms, LAS süresi  $\geq$  38 ms, ve RMS40  $\leq$  20  $\mu$ V olarak kabul edilmektedir. Bu üç parametrelere en az ikisinin anormal olması SAECG'yi anormal kılmaktadır (75). Ancak gözden geçirilmiş son Çalışma Grubu Kriterlerinde bu üç parametreden sadece bir tanesinin bile anormal olması geç potansiyeller açısından anlamlı kabul edilmektedir (8).

### **2.5.1.3. Ekokardiyografi:**

RV'nin yapısal bozukluklarını tespit etmek için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi non-invazif olması, ucuz olması ve yaygın olarak bulunması nedeniyle TTE'dir. ARVC açısından anlamlı olabilecek bulgular arasında RV genişlemesi, anevrizma oluşumu, RV akinezisi ve diskinezisi, RV yetersizliği, septumun paradoksik hareketi ve triküspit yetersizliği gibi fonksiyonel anomaliler bulunmaktadır (4). Bölgesel RV anomalileri genellikle inferoposterior duvarda lokalizedir. Hastaların çoğunda RVOT genişlemesi görülmektedir (76). TTE ile yapısal anomaliler, aşikar evrede olan hastalarda kolaylıkla tespit edilebilse de asıl sorun gizli evredeki hastaların tespit edilmesindedir. Bu evrede ekokardiyografik anomaliler ya yoktur ya da çok düşük düzeydedir. Hastalığın ileri evresinde LV tutulumu ve biventriküler yetersizlik bulguları görülebilmektedir (3,4).

#### **2.5.1.4. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme:**

ARVC şüphesi olan kişilerde tanıyı desteklemek için kardiyak MRG yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Kardiyak MRG ile bölgesel veya global ventriküler genişlemesi, ventriküler disfonksiyonu, intramiyokardiyal adipöz dokusu, anevrizmatik genişleme ve fibrozis tespit edilebilmektedir. RV'nin adipöz doku ile infiltrasyonunun ARVC için tanısız olmadığı unutulmamalıdır. Normal kalpte de, özellikle yaşlı ve obezlerde, yağ infiltrasyonu sık görülmektedir (77). Ayrıca, son gözden geçirilmiş Çalışma Grubu Kriterlerine göre genişlemiş RV tek başına tanı için yeterli değildir çünkü RV genişlemesi sarkoidoz ve amiloidoz gibi infiltratif hastalıklarda, konjenital kalp hastalıklarında ve pulmoner hipertansiyonda da görülebilmektedir. Tanı için, RV ejeksiyon fraksiyonunun (EF) azalması veya RV genişlemesinin yanında RV'de akinezi, diskinezi veya anevrizmanın da bulunması gerekmektedir. Kardiyak MRG'ın, tanı kriterlerine göre ARVC tanısı konamayan erken ve gizli evredeki hastaların saptanmasında potansiyel bir rolü vardır. Yapısal olarak ciddi hastalık olanlarda tüm kardiyak görüntüleme yöntemleri anormal bulgular tespit edebilmekte ve bu hastalarda kardiyak MRG tanıya ek katkı sağlamamaktadır. Bunun aksine, kardiyak MRG, ARVC'nin en erken bulgusu olabilen küçük, bölgesel ve diyastolik ventriküler disfonksiyonu tespit edebilmektedir (3). Ayrıca, gadolinium kullanılarak çekilen kontrastlı kardiyak MRG ile intramiyokardiyal fibrozisi işaret eden geç kontrastlanma (Late Gadolinium Enhancement [LGE]) saptanabilmektedir ve bu bulgu RV'deki fonksiyonel anomalilerden daha önce ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla hastalığın tespiti daha erken evrede yapılabilmektedir (78,79). Kontrastlı kardiyak MRG ile gösterilen geç kontrastlanma şu an için tanı kriterleri arasında yer almasa da önümüzdeki yıllarda yeni bir tanı kriteri olma yolunda umut vaat etmektedir (78).

#### **2.5.1.5. Sağ ventrikül anjiyografisi:**

Sağ ventrikül anjiyografisi, bazı hastalarda RV akinezi, diskinezi veya anevrizmayı göstermek için kullanılabilen invazif bir tetkiktir. Spesifitesi %90'ın üzerinde olsa da bu test operatöre bağımlıdır.

#### **2.5.1.6. Sağ ventrikül biyopsi:**

ARVC tanısı için RV biyopsisi çok spesifik olmasına karşın duyarlı değildir çünkü fibroadipöz infiltrasyon tüm RV'yi aynı şekilde etkilememektedir. Hastalık epikardiyumdan endokardiyuma doğru ilerlemekte ancak biyopsilerin çoğu hastalıktan sıklıkla etkilenmeyen ventriküler septumdan alınmaktadır. Dolayısıyla ARVC tanısının doğrulama işlemi biyopsi ile genellikle yapılmamaktadır. 2010 Çalışma Grubu Kriterlerinde bir veya daha fazla RV serbest duvar biyopsi örneğinde adipöz doku infiltrasyonundan bağımsız olarak ve fibröz doku infiltrasyonu ile birlikte rezidü miyositlerin %60'tan daha az olması majör kriter olarak kabul edilmektedir (8).

#### **2.5.1.7. Bilgisayarlı tomografi:**

ARVC'nin tanısında yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Radyasyon ve kontrasta maruziyet olması bu yöntemin kısıtlılığıdır. Kardiyak MRG için kontrendikasyon bulunan hastalarda alternatif bir test olarak kullanılabilir. Ancak ARVC olan hastalarda kardiyak MRG bilgisayarlı tomografiye göre daha üstün bir tetkiktir (4).

#### **2.5.1.8. Radyonükleid ventrikülografi:**

Çok seyrek kullanılan yöntem olmakla birlikte bölgesel ve/veya global RV disfonksiyonu göstermek için kullanılabilen bir yöntemdir.

## 2.6. Risk değerlendirmesi

ARVC'nin doğal seyrinde VES'lerden sürekli (sustained) ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF)'a uzanan geniş bir yelpazede aritimi görülebilir. ARVC hastalarında birçok morfolojide ventriküler aritmiler görülebilirse de tipik olarak LBBB morfolojisi göstermektedir ve bu da aritminin RV'den kaynaklandığına dair bir işarettir. QRS aksı da aritminin başlangıç noktasını belirlemek için yararlıdır; RVOT'tan kaynaklanıyorsa inferiyor aks söz konusuysen RV inferiyor duvar veya apeksten kaynaklanıyorsa superiyor aks görülmektedir (3,13).

ARVC hastalarda AK'nn nedeni genellikle VF veya hemodinamiyi bozan VT'dir. VF'nin neden olduğu kardiyak arestin sıklığı %0.08 - 3.6 / yıl arasında değişmektedir (70,80). Bu değişkenlik farklı çalışmalarda farklı populasyonların ele alınmasına bağlıdır. Hem primer hem sekonder korunma amaçlı ICD implante edilen hastaların alındığı bir çalışmada yıllık kardiyak mortalite %0.9 olarak saptanmıştır (81). Ventriküler aritmilerin patofizyolojisi hastalığın fazına bağlı olarak değişmektedir. Genç ve genellikle asemptomatik hastalarda ventriküler aritmi, sıklıkla VF şeklinde görülmektedir. Bunun nedeni de aktif veya sıcak fazda (Faz I) olan akut miyosit ölümü ve reaktif inflamasyondur (3,5). Buna karşın hastalığı stabil seyreden daha yaşlı hastalarda ventriküler aritmiler genellikle monomorfik VT şeklinde görülmektedir ve nedeni de miyokardiyal skar (Faz II) etrafında gelişen reentri halkasıdır (3,82). Ayrıca fibroadipöz skar oluşumundan önce gap junction ve iyon kanallarında olan yeniden şekillenmenin de Faz I'de gelişen ventriküler aritmiler için alternatif substratlar olabileceği deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (83-87).

ARVC tanısı konulduktan sonra en önemli tedavi stratejisi AK'nn engellenmesidir. Ventriküler aritmileri baskılayan antiaritmik ilaçlar ve aritmik substratını ortadan kaldıran kateter ablasyon AK'nn engellenmesinde yetersizdir. Dolayısıyla AK'nn engellenmesinde tek etkili yol ICD

implantasyondur. ARVC hastalarının bir grubunda AKÖ'nün öngörülemez olması, neden tüm hastalara hiçbir risk değerlendirmesi yapılmadan ICD implante etme eğiliminin olduğunu açıklamaktadır. Birçok çalışmada ICD'nin sağkalım üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir (9,13). Bununla birlikte ICD implantasyonu masum bir işlem değildir ve birçok komplikasyona neden olmanın yanı sıra hastanın hayat kalitesini de ciddi bir şekilde düşürebilmektedir. Ayrıca her hastaya ICD implante edilmesi ciddi bir mali yükü de beraberinde getirmektedir (9). ARVC hastalarda ICD'nin sekonder korunmadaki etkinliği belirgin bir şekilde ıspatlanmıştır. Birçok çalışmada kardiyak arest veya hemodinamiyi bozan VT öyküsü olan hastalarda ICD implantasyonunun yaşam süresini uzattığı ve hastalığın doğal seyrini olumlu yönde değiştirdiği gösterilmiştir (10-12). Dolayısıyla bu hasta grubunda ICD implantasyonu herkes tarafından kabul gören bir yaklaşımdır. Asıl sorun düşük AKÖ riski olan hastaların nasıl tedavi edilmesi gerektiğidir. Bu hasta grubunda ICD'nin rolü hala tartışmalıdır ve dünyada farklı yaklaşım şekilleri görülmektedir. Genel olarak, düşük riskli grupta ICD implantasyonu için Amerika'daki öneriler Avrupa'dakine göre daha 'agresif' niteliktedir (9). Bu hasta grubunda ICD implantasyon için genel olarak önerilen yöntem, risk faktörlerin dikkatlice değerlendirmesidir. Klinik ve patolojik serilerin retrospektif analizi, AKÖ için birkaç risk faktörü tanımlamıştır. Ancak bu risk faktörlerin prognostik değeri prospektif olarak değerlendirilmemiştir, dolayısıyla ARVC hastalarda yapılan risk değerlendirmeleri genellikle ampiriktir (13).

AKÖ riskini belirlemek için birçok parametre tanımlanmıştır. Retrospektif çalışmaların belirlediği AKÖ risk parametreleri arasında en yaygın olanları senkop, EKG bozuklukları, VT, RV disfonksiyonu, elektroanatomik voltaj haritalaması ve PVS'da VT/VF indüklenabilirliğidir (9).

Senkopun AKÖ için risk faktörü olabileceği ilk olarak Marcus ve ark. tarafından belirtilmiştir (88). Takip eden yıllarda bunu destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır (70,89-91). Ancak bunun aksini söyleyen çalışmalar da

mevcuttur. John Hopkins ARVC kohortunda doğru ICD tedavisi alanların büyük çoğunda senkop hikayesi bulunmamaktadır (92). Ancak bu çalışmada senkop ile ilgili olarak çok önemli bir bulgu saptanmıştır. Yakın zamanda (ICD implantasyondan 6 ay önce) açıklanamayan senkop öyküsü olanlar senkop hikayesi daha eski olanlara kıyasla daha fazla ICD tedavisi almaktadır. Dolayısıyla senkop hikayesi yeni olan hastalar ventriküler aritmiler açısından daha yüksek risktedir. ARVC hastaların senkop etyolojisinin çoğunun ventriküler aritmilere bağlı olması bu hastalığı, senkop nedeni vazo-vagal olan veya aritmik olmayan diğer genetik kardiyomiyopatiler ve kanalopatilerden ayırmaktadır (13).

Elektrokardiyografik parametreler arasında sağ prekordiyal derivasyonlarda QRS süresinin uzun olması ve QRS dispersiyonu, ARVC hastalarda artmış aritmi risk ile ilişkili bulunmuştur. QRS süresinin uzun olması veya S dalgası çıkış (upstroke) süresinin  $\geq 55$  ms olması AKÖ riski veya PVS'da VT indüklenebilirliğini arttırmaktadır (74,89). Ayrıca, QRS dispersiyonun  $> 40$  ms olması da AKÖ riski artmış hastaları yüksek spesifitesi ile belirlemektedir (89).

VF/VT olan hastalarda AKÖ riskinin yüksek olduğu tartışılmaz olsa da aynı durum sürekli olmayan (non-sustained) VT (NSVT) ve sık VES'ler için geçerli değildir. Çalışmaların çoğu, Holter monitörizasyonda NSVT varlığı veya VES sayısı  $\geq 1000$  / 24 saat olan hastalarda VT tekrarlama riskinin yüksek olduğunu göstermektedir ancak bu parametreler "hayatı tehdit eden VF riskini" öngörmekte yetersizdir (91,92).

RV genişlemesi veya disfonksiyonu ve LV tutulumu da kötü prognostik göstergeler arasında yer almaktadır. RV yetersizliği ve LV tutulumunun kardiyovasküler ölüm açısından bağımsız risk faktörleri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (93,94). Yaygın RV disfonksiyonu, uygun ICD şok için de bağımsız bir öngördürücüdür (95,96).

PVS'nin risk değerlendirme amaçlı kullanılması, düşük prediktif değer nedeniyle tavsiye edilmemektedir. DARVIN II çalışmasında PVS'de VT

indüklenen veya indüklenmeyen hastalar arasında uygun ICD tedavisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (91). Bunun aksine, Bhonsale ve ark.'ın çalışmasında ise PVS'de VT indüklenmesinin uygun ICD tedavisi için güçlü bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (92).

Fibroadiyöz infiltrasyonun neden olduğu skar, reentran ventriküler taşiaritmiler için bir substrat hazırlamaktadır. Elektroanatomik haritalama RV'de skar dokusunu simgeleyen düşük voltajlı bölgeleri tespit edebilen bir görüntüleme tekniğidir. Elektroanatomik haritalamanın aritmik olaylar için bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur (97). Ancak bu tekniğin invazif ve pahalı olması yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Dolayısıyla elektroanatomik skarın yaygınlığı ve skara bağlı aritmik olayı öngören, noninvazif EKG parametreleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. EKG'de ters T dalgalarının yaygınlığı bu konuda anlamlı bulunmuştur. EKG'deki ters T dalga yaygınlığı hem elektroanatomik skar tespitinde hem de aritmik olay öngörmede güçlü bir parametre olarak saptanmıştır (98). Son zamanlarda EKG'de görülen fragmente QRS (frQRS) kompleksleri de miyokardiyal skar göstergesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. frQRS ile ilgili ilk çalışmalar koroner arter hastalığı olanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir ve bu hastaların EKG'lerinde frQRS'in saptanması yüksek ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (99). Primer veya sekonder profilaksi amaçlı ICD implantasyon yapılan iskemik ve non-iskemik kardiyomyopati hastalarının yüzeysel EKG'sinde frQRS'in bulunması yüksek aritmik olaylar için bir öngördürücü olarak saptanmıştır (100). Ancak bunun aksini söyleyen çalışmaların da mevcut olması ve ayrıca ölüm üzerinde anlamlı etkisi bulunmaması nedeniyle frQRS, kardiyomyopati hastalarda ICD'ye uygun hasta seçimi için kullanılmamaktadır (101,102). ARVC hastalar üzerinde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda ise frQRS'in aritmik olayları öngörmek için yararlı olduğu saptanmıştır ancak risk değerlendirmede kullanılabilmesi için daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (103,104).

## 2.7. Tedavi

ARVC'nin tedavisinde yaşam tarzı değişikliğinin yanı sıra antiaritmik ilaçlar, kateter ablasyon ve ICD kullanılmaktadır. Aşırı efor gerektiren spor ARVC hastalarda AKÖ riski 5 kat arttırmaktadır. Aşırı efor sırasında akut hacim yükü sonucu RV gerilimi ve sempatik sinir sistem stimülasyonu hayatı tehdit eden ventriküler aritmileri tetikleyebilmektedir (105). Ayrıca mekanik stres miyokardiyal hasarı büyüterek hastalık progresyonunu hızlandırabilmektedir (3). Dolayısıyla, ARVC hastaların rekabete dayanan sporlardan ve aşırı fiziksel aktivitelerden uzak durması tavsiye edilmektedir. Spora başlamadan önce yapılan tarama sonucu İtalya'da genç atletlerde AKÖ oranının yılda 3.8/100,000'den yılda 0.4/100,000'a düştüğü gözlenmiştir ve bu azalma ARVC dahil kardiyomiyopati olan hastaların saptanması ve spora izin verilmemesiyle gerçekleşmiştir (106).

Gebelik sırasında artmış plazma hacmi ve kardiyak debi sonucu kardiyovasküler sistemde gerçekleşen değişiklikler de hastalık progresyonunu hızlandırmaktadır. ARVC olan kadınların, gebeliği iyi tolere ettiği düşünülse de bununla ilgili çalışmalar son derecede azdır ve gebelerin, özellikle son trimesterde ve doğumdan hemen sonraki dönemde artmış ventriküler aritmi riski nedeniyle yakından takip edilmesi önerilmektedir (107).

Antiaritmik ilaçlar, aritmileri azaltmak veya engellemek ve ICD olan hastalarda uygun veya uygunsuz ICD şoklarını azaltmak için kullanılmaktadır. ARVC'de antiaritmik ilaçlar ile ilgili veriler tek merkezli retrospektif analizlere dayanmaktadır. Antiaritmik ilaçlar veya beta-blokerlerin VT/VF episodlarını engellemede etkili olmadığını gösteren çalışmalar varsa da diğer çalışmalarda sotalolün 320-480 mg/gün dozda %68 akut etkinlik oranıyla en başarılı ilaç olduğu gösterilmiştir (108-110). Amiodaronun tek başına veya beta-bloker ile kombinasyon şeklinde kullanımı da etkili bir tedavi seçeneğidir ancak amiodaronun sistemik yan etkilerinin olması kullanımını sınırlandırmaktadır.



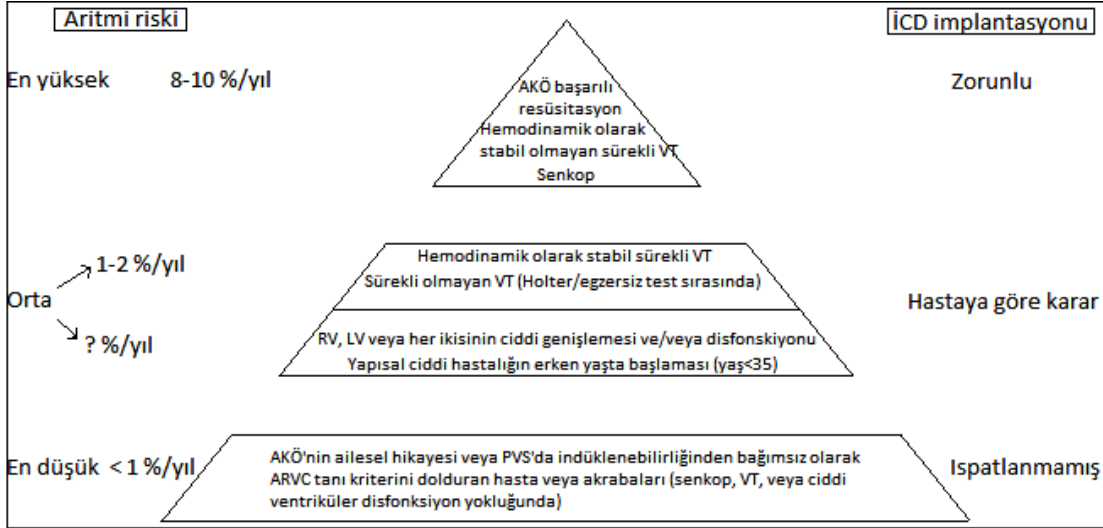
Diğer ilaçlar arasında verapamil, beta-blokerler ve sınıf I antiaritmik ilaçların etkinliği daha düşüktür (108,109). İlacın hasta üzerindeki etkinliği elektrofizyolojik çalışma ile veya Holter monitörizasyon ve egzersiz testinin kombinasyonu ile değerlendirilmesi önerilse de bu yaklaşım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (108).

Kateter ablasyon, ilaca dirençli sürekli VT veya ICD implantasyonu sonrası sık VT epizotları olan,veya tek morfolojide spontan veya indüklenebilen VT olan hastalarda önerilmektedir. Hastalık seyrinin ilerleyici tipte olması, lezyon lokalizasyonun birden çok yerde olması, birden fazla morfolojide VT'nin olması kateter ablasyon tedavisinin küratif olmayıp palyatif olduğunu desteklemektedir. Kateter ablasyonunun başarısı yapılan merkez ve işlem stratejisi ve haritalama teknikleriyle değişkenlik göstermektedir. Dolayısıyla rekürrens oranı birinci yılda %23 – 75 arasında değişmektedir (111,112). Ayrıca çalışmalar, endokardiyal ablasyona oranla epikardiyal ablasyonun daha başarılı olduğunu göstermektedir (113-115).

ICD implantasyonu AKÖ için yüksek riskte olan ARVC hastaların uzun-dönem prognozu ve sağkalımını olumlu yönde etki etmektedir. Ancak, risk değerlendirme bölümünde bahsedildiği gibi, uygunsuz ICD tedavileri, ICD implantasyon ile ilgili akut ve uzun dönem komplikasyonlar ve hasta üzerindeki psikolojik etkisi nedeniyle aday hastaların çok dikkatlice seçilmesi önerilmektedir (13). Özellikle hastalığı yokken sadece kardiyak MRG bulgularına dayanarak ARVC tanısı (yanlış) konan hastalarda dikkat edilmelidir (116).

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak ve hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere karşı uygulanan uygun ICD tedavisinin sıklığına göre ARVC hastalarının aritmik risk değerlendirmesi ve ICD endikasyonları Şekil 2.1.'de gösterilen piramit ile özetlenebilir. ICD implantasyonu için en iyi adaylar daha önce kardiyak arrest hikayesi olan hastalar ve hemodinamik olarak stabil olmayan (senkop veya ICD tedavisi ile ilişkili) VT olan hastalardır. Ayrıca

kardiyak olmayan nedenler ve vazovagal mekanizmalar dışlandıktan sonra etyolojisi hala açıklanamayan senkoplar da AKÖ için önemli öngördürücüdür ve ICD implantasyonu için bir endikasyondur (82). Bu yüksek riskli hastalarda ventriküler aritmilere karşı uygun ICD tedavi sıklığı %8 – 10 / yıl arasındadır ve 36 aylık takipte ölüm oranında azalma %24 – 35 arasında değişmektedir (91).



\*Corrado ve ark. (82)'den uyarlanarak alınmıştır

Şekil 2.1. ARVC'de aritmik risk değerlendirme piramidi ve ICD implantasyonu endikasyonları.

Primer korunma amaçlı ICD implantasyonu için ise endikasyonlar tartışmalıdır. DARVIN II çalışması sonucuna göre ailesel AKÖ hikayesi veya PVS'de aritmi indüklenebilirliği olsun veya olmasın, sürekli VT/VF olmayan asemptomatik ARVC hastaları veya akrabaları profilaktik ICD implantasyonundan fayda görmemektedirler. Bu hastaların uzun dönem takibinde aritmi riski düşüktür (İCD tedavi sıklığı < %1 / yıl) ve cihaz ilişkili komplikasyonlar ve uygunsuz ICD tedavileri sık görülmektedir (91). Sürekli VT'yi iyi tolere eden hastalar veya Holter veya egzersiz testinde sürekli olmayan VT saptanan hastalar aritmi için orta risk grubundadır (uygun ICD tedavi sıklığı %1 – 2 / yıl). Bu grupta ICD implantasyonu için kesin ortak bir endikasyon bulunmamaktadır ve kararın hasta temelli alınması önerilmektedir. ICD

implantasyonundan önce bu hastalarda antiaritmik ilaç ve beta-bloker tedavisi ve/veya kateter ablasyonu ilk tercih edilebilecek tedavi yaklaşımlarıdır. Senkop veya ventriküler aritmi yokluğunda RV, LV veya her ikisinin ciddi genişlemesi ve/veya disfonksiyonu olan ve yapısal olarak ciddi hastalığı erken yaşta (< 35 yaş) başlayan hastalarda profilaktik ICD implantasyonu gerekliliği bilinmemektedir (82).

ARVC hastalarda, özellikle genç hastalarda, kardiyovasküler ölümün en yaygın nedeni ventriküler aritmilerin neden olduğu AKÖ iken yaşlı hastalarda kardiyovasküler ölüm genellikle progresif kalp yetersizliği şeklinde görülmektedir. Kalp yetersizliği ve kalp yetersizliği nedenli ölüm sıklığı farklı serilerde değişkenlik göstermektedir (9). Tedavide diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, dijitaller ve bazı hastalarda antikoagülanlar kullanılmaktadır (3). RV anevrizması olan, sol kalp tutulumunun hakim olduğu ve biventriküler tutulum olan hastalarda tromboembolizm riski yüksektir ancak bu hasta grubunda profilaktik antikoagülasyon tedavisi ile ilgili net öneri bulunmamaktadır (117). Medikal tedaviye dirençli kalp yetersizliği olan hastalarda veya sürekli olarak elektriksel fırtınada olup tedavi edilemeyen hastalarda son tedavi seçeneği kalp transplantasyondur (118).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında takip edilen, 2010'da gözden geçirilmiş Çalışma Grubu Kriterleri kullanılarak ARVC tanısı alan toplam 32 hasta alındı. Hastaların hastane kayıtlarından temel demografik özellikleri, semptom ve bulguları, EKG ve TTE bulguları, 24 saatlik Holter, SAECG ve MRG bulguları toplandı. ICD şoku alan hastaların kontrolünde tedavisinin uygun olup olmadığı ICD sorgulaması yapılarak belirlendi. Daha sonra uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalar yukarıda belirtilen parametreler açısından karşılaştırıldı ve uygun ICD tedavisini öngören anlamlı parametreler belirlenmeye çalışıldı.

#### 3.2. Demografik bilgileri ve klinik

Hasta kayıtlarından hastaların tanı anındaki yaşı ve cinsiyeti belirlendi. Ayrıca her hasta için 31/12/2013 tarihine kadar olan takip süreleri hesaplandı.

Hastalarda ilk başvuru sırasında çarpıntı ve senkopun olup olmadığı belirlendi. Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü ve tanı almış ARVC olan birinci derece akrabaların olup olmadığı incelendi. Ayrıca kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı ve sigara kullanımı belirlendi.

Çarpıntı, hastanın kalp atımlarını belirgin ve rahatsız edici şekilde hissetmesi olarak tanımlandı. Senkop tanımı güncel kılavuzlara göre yapıldı. Ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, herhangi bir aile bireyin < 35 yaşında kardiyak nedenli ölüm olarak tanımlandı. ARVC açısından pozitif aile hikayesi birinci derecede akrabada Çalışma Grubunun gözden geçirilmiş tanı kriterine uyan akrabanın olması olarak tanımlandı.

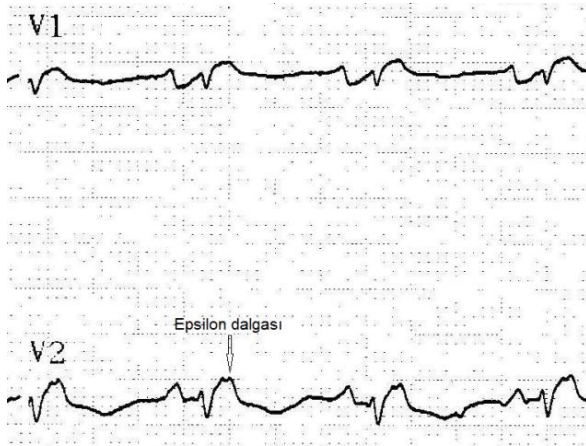
Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi güncel kılavuzlara göre tanımlandı. Kronik böbrek hastalığı, ilk başvuru anı ve takiplerinde glomerüler filtrasyon hızının  $< 60$  ml/dk olması olarak tanımlandı.

Sigara kullanımı değerlendirirken ICD implantasyonu sırasındaki durumu dikkate alındı. Geçmişte sigara kullanmış olanlar ancak ICD implantasyonu sırasında sigara bırakmış olan hastalar sigara kullanmayan hasta grubuna konuldu. Ancak ICD implantasyonu sırasında sigara kullanmayan veya bırakmış hastaların uygun ICD tedavisi almaları durumunda sigara kullanımı tekrar gözden geçirildi ve bu arada sigara başlamış olanlar sigara kullananlar grubuna alındı.

### **3.3. Elektrokardiyografi**

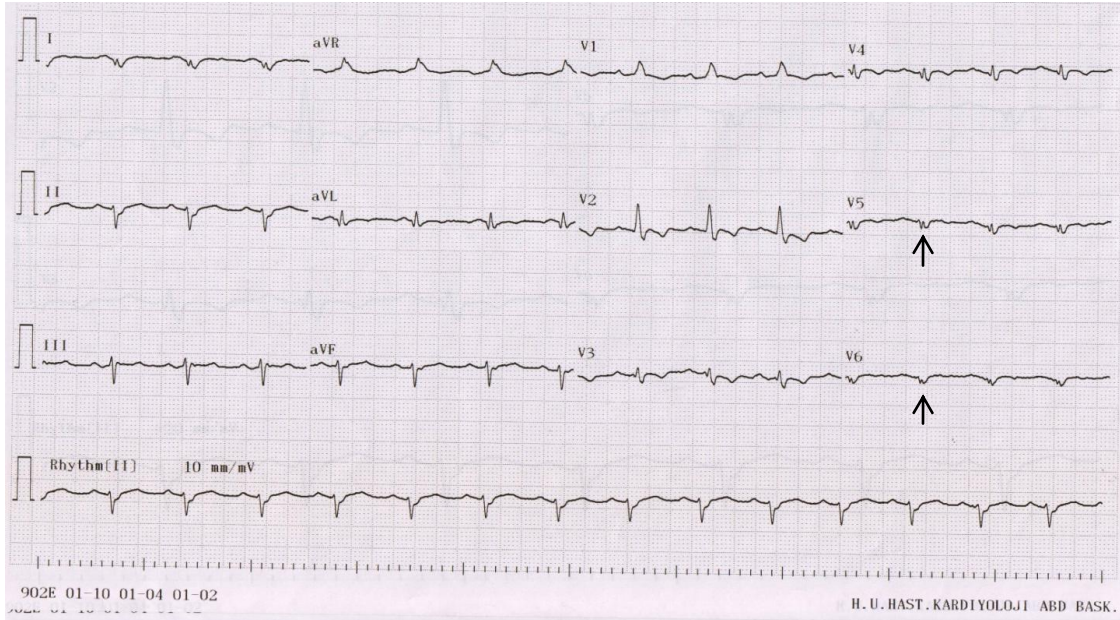
Hastaların ilk başvuruda 25 mm/saniye hızında ve 10 mm/V amplitüdünde çekilen 12-derivasyonlu EKG'lerinden ve ilk başvuruda olmayanlarda ICD kontrol için geldikleri sırada 50 mm/saniye ve 20 mm/V'de çekilen EKG'lerinden ters T dalgasının yaygınlığı, epsilon dalgasının varlığı ve fragmente QRS komplekslerinin varlığı belirlendi. Ayrıca her hastada terminal aktivasyon süresi ve QT dispersyonu EKG kaliper kullanılarak hesaplandı. T dalgası düzleşmesi ters T dalgası olarak değerlendirilmedi.

Epsilon dalgası, sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1 - V3) QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümde düşük amplitüdü sinyaller olarak tanımlandı. Standardı olan 25 mm/s ve 10 mm/mV EKG'sinde epsilon dalgası belli olmayan hastaların 50 mm/s ve 20 mm/mV EKG'sinde doğrulama işlemi yapıldı.



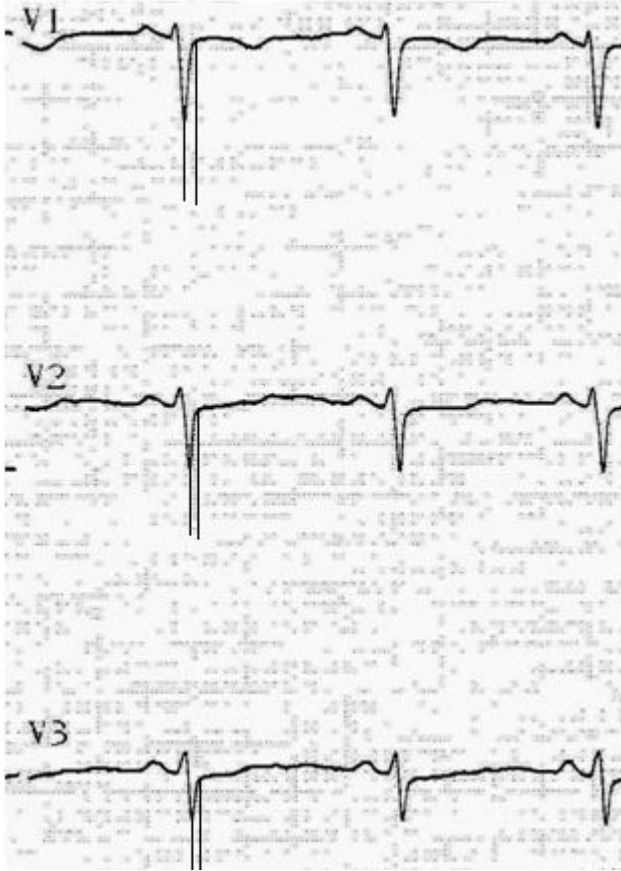
Şekil 3.1. Bir hastadan epsilon dalgası örneği.

Fragmente QRS (frQRS), sağ prekordiyal derivasyonlardan birinde veya diğer derivasyonlardan en az ikisinde QRS kompleks başlangıcında veya R dalgasının tepesinde veya S dalgasının en derin noktasında çentiklenme olması olarak tanımlandı.



Şekil 3.2. Bir hastada fragmente QRS örneği. V5 ve V6 derivasyonlarda fragmentasyonu gösteren çentikleme (oklar) görülmektedir.

Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V1 - V3) S dalgasının en derin noktasından QRS kompleks bitimine kadar olan süre ölçüldü ve bunlardan en uzun olanı terminal aktivasyon süresi olarak tanımlandı. Ayrıca her hastada terminal aktivasyon süresinin  $\geq 55$  ms olup olmadığı not edildi.



Şekil 3.3. Terminal aktivasyon süresinin hesaplanması. Ölçüm S dalgasının en derin noktasından QRS kompleksin bitişine kadar yapılmıştır.

QT dispersyonu belirlemek için öncelikle tüm hastaların EKG'sinde 12 derivasyonda da QT mesafesi ölçüldü. Daha sonra en uzun QT mesafesinden en kısa QT mesafesi çıkarıldı ve sonuç QT dispersyonu olarak tanımlandı.

### 3.4. Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi

SAECG, General Electric MAC 5000 Resting ECG Analysis System cihaz ile elde edildi. Standardı olan X, Y ve Z ortogonal derivasyonlardan gelen QRS sinyalleri cihaz tarafından öncelikle yüksek geçirgenlik filtrelemesi yapılarak toraksta solunum hareketlerine bağlı düşük frekanslı bazal artefakt ve sapmalar ortadan kaldırıldı. Daha sonra elektrik güç kaynaklarından ortaya çıkabilecek parazitleri azaltmak için 50 Hz'lik band-stop filtreleme yapıldı. Son olarak çeşitli gürültü düzeylerinde (0,05  $\mu$ V – 0,20  $\mu$ V) 40-250 Hz'lik band-pass filtreleme ile SAECG verileri elde edildi. Geç potansiyelleri tespit etmek için cihaz tarafından öncelikle 10 uyarıdan oluşan QRS kompleks şablonu (template) oluşturuldu. Daha sonra gürültü düzeyinin en düşük olduğu 250 QRS kompleksleri otomatik olarak değerlendirildi.

Filtre edilmiş QRS (fQRS)  $\geq 114$  ms olması, 40  $\mu$ V'den daha düşük amplitüd sinyal (LAS) süresinin  $\geq 38$  ms olması ve QRS kompleksin son 40 ms'de kök ortalama kare (Root Mean Square [RMS]) voltajı  $\leq 20$   $\mu$ V olması anormal değerler olarak kabul edildi. Bu anormal değerlerden birinin olması hastada geç potansiyellerin varolduğu kabul edildi.

### 3.5. Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, 2 boyutlu, M - mod ve doku Doppler yöntemleriyle, hasta sol lateral pozisyondayken parasternal uzun aks (PLAX), apikal 4-boşluk (AP4C) ve apikal 2-boşluk pencerelerden yapıldı. TTE ile aşağıdaki ölçümler alındı:

i. RV çapı: Öncelikle RV çapı PLAX penceresinden ölçüldü. Daha sonra AP4C penceresinden 3 ayrı RV çapları ölçüldü: Triküs pit anülüs (bazal) düzeyinde (RVD1), RV orta düzeyinde (RVD2) ve RV apekten triküs pit anülüs ortasına kadar olan RV çapı (RVD3).



ii. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE): TAPSE'yi belirlemek için AP4C pencereden elde edilen görüntüde M-modu triküspit lateral anülüse yerleştirildi ve pik sistol sırasında anülüsün uzun eksenindeki hareket mesafesi ölçüldü.

TAPSE, sistol sırasında RV anülüsün uzun eksenindeki hareket mesafesini ifade eder ve RV'nin sistolik fonksiyonunun bölgesel değerlendirilmesi için kullanılan bir parametredir. Sistol sırasında RV anülüs uzun ekseninde ne kadar fazla hareket ederse RV sistolik fonksiyonun da o kadar iyi olduğu varsayılır. Amerikan ve Avrupa ekokardiyografi cemiyetleri TAPSE'nin normal değerini  $\geq 16$  olarak kabul etmektedir (119).

iii. RV sistolik velosite (RV s'): RV s' değeri belirlemek için doku Doppler kullanıldı. AP4C doku Doppler görüntüde pulsed Doppler örnek hacmi triküspit anülüse yerleştirildi ve pik sistol sırasındaki velosite belirlendi.

RV s' normal değeri  $\geq 10$  cm/s olarak kabul edilmektedir. RV s'  $< 10$  cm/s olması, RV sistolik fonksiyonunda bozukluk olduğunu göstermektedir (119).

iii. RA alanı: RA alanı, AP4C'den elde edilen görüntüde planimetri kullanılarak hesaplandı. RA alanı çizilirken RA endokardı dikkate alındı ve triküspit yaprakçıklar, triküspit anülüs ve süperiyor vena kava ve inferiyor vena kava RA alanına alınmadı. Ölçüm ventrikül sistolü sonunda yapıldı.

RA alanı  $> 18$  cm<sup>2</sup> olması RA'nın geniş olduğunu göstermektedir (119).

iv. LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF): LVEF hesaplamak için AP4C penceresinden elde edilen görüntüde Simpson yöntemi kullanıldı. LVEF  $< \%50$  olan hastalar sol ventrikülü etkilenmiş hastalar olarak tanımlandı.

### **3.6. Holter**

Tanı sırasında takılan 24-saatlik Holter'deki VES sayısı belirlendi. VES, beklenenden daha önce gelen ve hastanın normal ritmindeki farklı

morfolojideki QRS kompleksi olarak tanımlandı. Ayrıca Holter, NSVT açısından incelendi. Holter'de peşpeşe gelen 5 ve daha fazla VES, NSVT olarak tanımlandı.

### **3.7. Manyetik rezonans görüntüleme**

Hastaların MRG raporlarından RV'de fibrozis/adipozis, hareket bozukluğu, sağ ventrikül EF ve geç kontrastlanma (LGE) tespiti yapıldı.

### **3.8. ICD kontrolü / sorgulanması**

6 aylık arayla gelen veya şok almasını takiben hemen başvuran hastaların ICD kontrolünde uygun şok olup olmadığı kontrol edildi. ICD tarafından saptanan ve programlanan tespit hızından daha hızlı olan ventriküler taşiaritmiler için uygulanan şok veya anti-taşikardi pacing (ATP), uygun ICD tedavisi olarak tanımlandı. ICD kontrolünde ayrıca NSVT epizodları incelendi.

### **3.9. Etik**

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (Karar no: GO 13/544).

### **3.10. İstatistiksel değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca [medyan,(Q25-Q75)] olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal

dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklemeler için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Takip süresinde şok almayı etkileyen risk faktörlerinin etkilerinin incelenmesi için tek değişkenli cox regresyon analizi kullanıldı. Şok alma üzerinde bağımsız öngördürücülerin tespitinde çok değişkenli cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım grafikleri Kaplan-Meier ile gösterildi. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.1. Çalışma grubunun temel demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Hasta sayısı, n (%)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Q25-Q75)
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	9 (28,1)	—	—
Erkek	23 (71,9)	—	—
<b>Tanı sırasında yaş (yıl)</b>	—	36,97±15,1	35,5 (23-46,75)
<b>Tanı sırasında semptom</b>			
Çarpıntı	24 (75,0)	—	—
Senkop	17 (53,1)	—	—
<b>Ailede AKÖ hikayesi</b>	2 (6,3)	—	—
<b>Ailede ARVC hikayesi</b>	2 (6,3)	—	—
<b>Hipertansiyon</b>	9 (28,1)	—	—
<b>Diyabet</b>	3 (9,4)	—	—
<b>Hiperlipidemi</b>	5 (15,6)	—	—
<b>KBH</b>	1 (3,1)	—	—
<b>Sigara kullanımı</b>	7 (21,9)	—	—
<b>İlaç tedavisi</b>			
Beta-bloker	16 (50,0)	—	—
ACE inhibitör/ARB	5 (15,6)	—	—
Amiodaron	7 (21,9)	—	—
Sotalol	4 (12,5)	—	—
Propafenon	1 (3,1)	—	—
<b>Takip süresi (ay)</b>	—	41,96±26,7	37,0 (24,25-55,0)
<b>İCD tedavisi</b>			
Uygun tedavisi	10 (31,3)	—	—
İlk uygun tedavi ve implantasyon arasındaki süre	—	25,3±22,6	25 (2,0-48,0)
<b>VT ablasyon</b>	2 (6,3)	—	—
<b>VES ablasyon</b>	2 (6,3)	—	—

AKÖ: Ani Kardiyak Ölüm, ARVC: Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, ARB: Anjiyotensin Reseptör Bloker, İCD: İmplantabl Kardiyoverter Defibrilatör, VT: Ventriküler Taşikardi, VES: Ventriküler Ekstrasistol

Çalışmaya 9'ü kadın (%28,1), 23'ü erkek (%71,9) olmak üzere toplam 32 hasta alındı. Hastaların tanı esnasındaki yaş ortalaması  $36,9 \pm 15,1$  yıl olarak saptandı. Hastaların %28,1'inde (9 hasta) hipertansiyon, %9,4'ünde (3 hasta) diyabetes mellitus, %15,6'sında (5 hasta) hiperlipidemi ve %3,1'inde (1 hasta) kronik böbrek hastalığı görüldü. Hastaların %21,9'u (7 hasta) aktif olarak sigara kullanmaktaydı. İlk başvuru şikayetine bakıldığında hastaların %75'i (24 hasta) çarpıntı ile başvururken %53,1'inin (17 hasta) senkop ile başvurduğu görüldü. Hastaların 2'sinde (%6,3) ailede AKÖ hikayesi bulundu. 2 hastada (%6,3) ailede ARVC hikayesi saptandı ve bunlardan biri hastanın annesiyken ikincisinin diğer hastanın oğlu olduğu görüldü. Hastaların %50'si (16 hasta) beta-bloker, %15,6'sı (5 hasta) ACE inhibitörü / ARB, %21,9'u (7 hasta) amiodaron, %12,5'i (4 hasta) sotalol ve %3,1'i (1 hasta) propafenon kullanmaktaydı. Ortanca takip süresi 37 ay olarak hesaplandı. ICD kontrolünde hastaların %31,3'ünün (10 hasta) uygun ICD tedavisi aldığı saptandı. Uygun ICD tedavisi için ortanca süre implantasyon sonrası 25 ay olarak hesaplandı. En erken tedavi 1 hastada ICD implantasyonundan 1 ay sonra gerçekleşirken en geç tedavi ise yine 1 hastada ICD implantasyonundan 55 ay sonra gerçekleşti. 2 hastada elektriksel fırtına nedeniyle VT ablasyonu yapılırken 2 hastada da semptomatik ekstrasistollerini olması üzerine VES ablasyonu işlemi uygulandı.

Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların tanı esnasındaki yaşları ve cinsiyetleri istatistiksel olarak benzer saptandı ( $p > 0,05$ ). Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve KBH da iki hasta grubu arasında benzerlik göstermekteydi ( $p > 0,05$ ). Aktif olarak sigara içenlerde ise uygun ICD tedavisi içmeyen hastalara oranla anlamlı olarak daha fazla gözlendi (%50'ye karşı %9,1,  $p=0,019$ ). Kullanmakta olduğu ilaçlar bakımından beta-bloker ve amiodaron kullanımı uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda benzer saptandı. ACE inhibitörü / ARB kullanımının uygun ICD tedavisi alan hastalarda istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlendi ( $p=0,024$ ). ACE inhibitörü / ARB kullanan ve uygun ICD tedavisi alan hastaların hepsinin LV sistolik

disfonksiyonu olduğu gözlemlendi. ICD tedavisi almayan 1 hasta ise hipertansiyon nedeniyle ACE inhibitörü / ARB kullanmaktaydı. Sotalol kullanan 4 hastadan 3'ünde uygun ICD tedavisi gözlemlendi. Bu da ICD tedavisi almayan hastalar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,044$ ). Çarpıntı şikayetiyle başvurma oranı uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda benzer saptanırken uygun ICD tedavisi alan hastaların senkop ile başvurma oranı ICD tedavisi almayanlara göre daha fazla saptandı (%80'e karşı %40,9,  $p=0,04$ ).

Tablo 4.2. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Uygun ICD tedavisi - (n=22)	Uygun ICD tedavisi + (n=10)	p
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın, n (%)	6 (27,3)	3 (30,0)	0,879
Erkek, n (%)	16 (72,7)	7 (70,0)	
<b>Tanı sırasında yaş (yıl)</b>	39,5±15,2	31,4±13,9	0,162
<b>Tanı sırasında semptom</b>			
Çarpıntı, n (%)	16 (72,7)	8 (80,0)	0,660
Senkop, n (%)	9 (40,9)	8 (80,0)	0,040*
Hipertansiyon, n (%)	5 (22,7)	4 (40)	0,314
Diyabet, n (%)	2 (9,1)	1 (10,0)	0,935
Hiperlipidemi, n (%)	3 (13,6)	2 (20,0)	0,646
KBH, n (%)	1 (4,5)	—	0,999
Sigara kullanımı, n (%)	2 (9,1)	5 (50,0)	0,019*
<b>İlaç tedavisi, n (%)</b>			
Beta-bloker	11 (50,0)	5 (50,0)	0,999
ACE inhibitör/ARB	1 (4,5)	4 (40,0)	0,024*
Amiodaron	5 (22,7)	2 (20,0)	0,863
Sotalol	1 (4,5)	3 (30,0)	0,044*
Propafenon	1 (4,5)	—	0,999

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim, ARB: Anjiyotensin Reseptör Bloker, ICD: İmplantabl Kardiyoverter Defibrilatör

#### 4.2. Elektrokardiyografik bulguları

EKG bulgularına bakıldığında hastaların %90,6'sında (29 hasta) V1 derivasyonda ters T dalgası saptanırken %71,9'unda (23 hasta) ters T dalgası

V2 derivasyonuna da uzanmaktaydı. Hastaların %53,1'inde (17 hasta) ters T dalgası V3 derivasyonuna uzanırken V3 derivasyondan sonraki derivasyonlarda ters T dalgası hastaların %40,6'ünde (13 hasta) saptandı. Terminal aktivasyon süresinin ortancası 53 ms olarak saptandı. Hastaların %56,3'ünde terminal aktivasyon süresi < 55 ms olarak bulunurken %43,7'sinde bu süre  $\geq$  55 ms olarak bulundu. Hastaların %34,4'ünde epsilon dalgası bulunurken %37,5'inde fragmente QRS bulundu. QT dispersiyonun ortancası ise 54,5 ms olarak hesaplandı.

Tablo 4.3. Tüm hasta grubunda elektrokardiyografik bulgular

Değişkenler	Hasta sayısı, n (%)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Q25-Q75)
V1'de ters T dalgası	29 (90,6)	—	—
V2'de ters T dalgası	23 (71,9)	—	—
V3'te ters T dalgası	17 (53,11)	—	—
V3'ten sonra ters T dalgası	13 (40,6)	—	—
Terminal aktivasyon süresi	—	52,96 $\pm$ 8,27	53 (48-58)
< 55 ms	18 (56,3)	—	—
$\geq$ 55 ms	14 (43,7)	—	—
Epsilon dalgası	11 (34,4)	—	—
Fragmente QRS	12 (37,5)	—	—
QT dispersyon	—	55,94 $\pm$ 18,55	54,5 (40-66)

Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda V1, V2, V3 ve/veya V3'ten sonraki derivasyonlarda ters T dalgası görülmesi istatistiksel farklılık göstermemekteydi ( $p>0,05$ ). Epsilon dalgası ve fragmente QRS'in ikisi de uygun ICD tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p$  değeri sırasıyla 0,013 ve 0,018). Terminal aktivasyon süresi ve QT dispersiyonu açısından da iki grup arasında anlamlı bir farka ulaşılmadı.

### 4.3. Ekokardiyografik bulguları

Ekokardiyografi parametrelerine bakıldığında sol ventrikül EF'sinin ortalaması  $58,1 \pm 11,7$  olarak ölçüldü.

Tablo 4.4. Uygun İCD tedavisi alan ve almayan hastaların elektrokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Uygun İCD tedavisi – (n=22)	Uygun İCD tedavisi + (n=10)	p
V1'de ters T dalgası, n (%)	21 (95,5)	8 (80,0)	0,224
V2'de ters T dalgası, n (%)	14 (63,6)	9 (90,0)	0,210
V3'te ters T dalgası, n (%)	10 (45,5)	7 (70,0)	0,265
V3'ten sonra ters T dalgası, n (%)	7 (31,8)	6 (60,0)	0,244
Terminal aktivasyon süresi (ms)	52,5±8,5	54,0±8,1	0,642
< 55 ms, n (%)	14 (63,6)	4 (40)	0,267
≥ 55 ms, n (%)	8 (36,4)	6 (60)	
Epsilon dalgası, n (%)	4 (18,2)	7 (70)	0,013*
Fragmente QRS, n (%)	5 (22,7)	7 (70,0)	0,018*
QT dispersyon (ms)	47,0 (40-66)	66,0 (51,75-67,0)	0,077

Hastaların %18,8'inde LVEF < %50 olarak bulundu. PLAX penceresinden RV çapının ortalaması  $3,48 \pm 0,53$  cm olarak ölçüldü. RVD1, RVD2 ve RVD3'ün ortalamaları sırasıyla  $3,41 \pm 0,56$  cm,  $3,44 \pm 0,8$  cm ve  $6,51 \pm 0,8$  cm olarak ölçüldü. RA alanının ortancası ise  $19,65$  cm<sup>2</sup> olarak ölçüldü. TAPSE'nin ortalaması  $17,34 \pm 4,6$  mm olarak saptanırken hastaların %31,3'ünde TAPSE < 16 mm olarak bulundu. Doku Doppler ile elde edilen RV s'nin ortancası 0,125 m/s olarak saptandı. Hastaların %40,6'sında RV s' < 0,1 m / s olarak bulunurken geri kalan hastalarda RV s' ≥ 0,1 m/s olarak hesaplandı.

LVEF, uygun İCD tedavisi alan hastalarda İCD tedavisi almayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $51,2 \pm 6,7$ 'ye karşı  $61,4 \pm 7,0$ , p=0,001). Ayrıca LVEF < %50 olan hastaların uygun İCD tedavi alma oranı



LVEF  $\geq$  %50 olan hastalara kıyasla daha fazla bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,038$ ). Benzer şekilde PLAX penceresinde ölçülen RV

Tablo 4.5. Toplam hasta popülasyonunun ekokardiyografik bulguları

Değişkenler	Hasta sayısı, n (%)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Q25-Q75)
<b>LVEF (%)</b>	—	58,16±11,7	63,0 (56,5±65,0)
< %50, n (%)	6 (18,8)	—	—
$\geq$ %50, n (%)	26 (81,3)	—	—
<b>RVD PLAX (cm)</b>	—	3,48±0,53	3,50 (3,00-3,80)
<b>RVD1 (cm)</b>	—	3,41±0,56	3,30 (3,00-3,75)
<b>RVD2 (cm)</b>	—	3,44±0,8	3,30 (3,00-3,7)
<b>RVD3 (cm)</b>	—	6,51±0,8	6,5 (5,70-7,07)
<b>RA alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	—	22,07±8,7	19,65 (15,35-26,33)
<b>TAPSE (mm)</b>	—	17,34±4,6	17,00 (14-21)
< 16 mm, n (%)	10 (31,3)	—	—
$\geq$ 16 mm, n (%)	22 (68,8)	—	—
<b>RV s' (m/s)</b>	—	0,13±0,13	0,125 (0,073-0,150)
< 0,1 m/s, n (%)	13 (40,6)	—	—
$\geq$ 0,1 m/s, n (%)	19 (59,4)	—	—

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon, RVD PLAX: Parasternal Uzun Akstan Sağ Ventrikül Çapı, RVD1: Triküspit Anülüs seviyesinde Sağ Ventrikül Çapı, RVD2: Sağ Ventrikül orta seviyesinde Sağ Ventrikül Çapı, RVD3: Sağ Ventrikülün Apeksden Triküspit Anülüs ortasına kadar olan çapı, RA: Sağ Atriyum, TAPSE: Triküspit Anüler Planar Sistolik Ekskürsyon, RVs': Doku Doppler'de Sağ Ventrikül Sistolik Velositesi

çapı da ICD tedavisi alan hastalarda daha geniş bulundu ( $3,81 \pm 0,5$  cm'e karşı  $3,33 \pm 0,4$  cm) ve bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaştı ( $p = 0,017$ ). RV'nin apikal pencereden ölçülen çapları olan RVD1 ve RVD2 her iki grup hastada benzer düzeydeyken ( $p > 0,05$ ) RVD3 ise uygun ICD tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak daha geniş saptandı ( $7,0 \pm 0,9$  cm'e karşı  $6,28 \pm 0,8$  cm,  $p = 0,031$ ). RA alanı açısından da iki grup hasta arasında fark saptanmadı. TAPSE değeri uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha düşük olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ( $15,30 \pm 3,9$  mm'ye karşı  $18,27 \pm 4,6$  mm,  $p = 0,091$ ). Ayrıca TAPSE  $< 16$  mm olan ve  $\geq 16$  mm olan hastalar arasındaki ICD tedavisi sıklığı istatistiksel olarak benzer saptandı ( $p > 0,05$ ). RV

s' değeri uygun ICD tedavisi alan hasta grubunda daha düşük saptandı ve aradaki fark uygun ICD tedavisi almayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (0,085 m/s'e karşı 0,14 m/s, p = 0,025). Benzer şekilde RV s' < 0,1 m/s olan hastaların RV s' ≥ 0,1 m/s olan hastalara göre daha fazla ICD tedavisi aldığı gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0,023).

Tablo 4.6. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların ekokardiyografik özellikleri

Değişkenler	Uygun ICD tedavisi - (n=22)	Uygun ICD tedavisi + (n=10)	P
<b>LVEF (%)</b>	61,41±7,0	51,0±6,7	0,001*
< %50, n (%)	2 (9,1)	4 (40,0)	0,038*
≥ %50, n (%)	20 (90,9)	6 (60,0)	
<b>RVD PLAX (cm)</b>	3,33±0,4	3,81±0,5	0,017*
<b>RVD1 (cm)</b>	3,27±0,4	3,72±0,7	0,108
<b>RVD2 (cm)</b>	3,35±0,7	3,65±0,8	0,321
<b>RVD3 (cm)</b>	6,28±0,8	7,0±0,9	0,031*
<b>RA alanı (cm<sup>2</sup>)</b>	17,9 (14,25-24,65)	25,9 (18,075-29,6)	0,092
<b>TAPSE (mm)</b>	18,27±4,6	15,30±3,9	0,091
< 16 mm, n (%)	5 (22,7)	5 (50,0)	0,217
≥ 16 mm, n (%)	17 (77,3)	5 (50,0)	
<b>RV s' (m/s)</b>	0,14 (0,087-0,16)	0,085 (0,06-0,115)	0,025*
< 0,1 m/s, n (%)	6 (27,3)	7 (70,0)	0,023*
≥ 0,1 m/s, n (%)	16 (72,7)	3 (30,0)	

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon, RVD PLAX: Parasternal Uzun Akstan Sağ Ventrikül Çapı, RVD1: Triküspit Anülüs seviyesinde Sağ Ventrikül Çapı, RVD2: Sağ Ventrikül orta seviyesinde Sağ Ventrikül Çapı, RVD3: Sağ Ventrikülün Apekten Triküspit Anülüs ortasına kadar olan çapı, RA: Sağ Atriyum, TAPSE: Triküspit Anülüs Planar Sistolik Ekskürsiyon, RVs': Doku Doppler'de Sağ Ventrikül Sistolik Velositesi

#### 4.4. Sinyal ortalamalı elektrokardiyografi bulguları

Bir hastada ritmin atriyal fibrilasyon olması nedeniyle SAECG değerleri ölçülemedi. Geri kalan hastaların SAECG bulgularına bakıldığı zaman fQRS'in ortancası 116 ms, LAS'in ortancası 38 ms ve RMS40'in ortancası 21 µV olarak

saptandı. fQRS  $\geq 114$  ms olan hasta sayısı 19 (%59,4) iken LAS  $\geq 38$  ms olan hasta sayısı da 18 (%58,1) olarak belirlendi. RMS40  $\leq 20$   $\mu$ V olan hasta sayısı ise 15 (%48,4) olarak saptandı.

Tablo 4.7. Toplam hasta popülasyonunun SAECG bulguları

Değişkenler	Hasta sayısı, n (%)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Q25-Q75)
<b>fQRS (ms)</b>	—	119,45 $\pm$ 25,16	116,0 (109-119)
<b>fQRS <math>\geq 114</math> ms</b>	19 (59,4)	—	—
<b>LAS (ms)</b>	—	42,61 $\pm$ 21,97	38,0 (33-42)
<b>LAS <math>\geq 38</math> ms</b>	18 (58,1)	—	—
<b>RMS40 (<math>\mu</math>V)</b>	—	20,55 $\pm$ 10,43	21,0 (15-25)
<b>RMS40 <math>\leq 20</math> <math>\mu</math>V</b>	15 (48,4)	—	—

fQRS: Filtre edilmiş QRS süresi, LAS: 40  $\mu$ V'tan daha düşük amplitüd sinyal (Low Amplitude Signal [LAS]) süresi, RMS40: Son 40 ms'de kök ortalama kare (Root Mean Square [RMS]) voltajı

SAECG parametreleri olan fQRS, LAS ve RMS40 değerleri her iki grup hastada benzer saptandı. Anormal değerleri olan fQRS  $\geq 114$  ms, LAS  $\geq 38$  ms ve RMS40  $\leq 20$   $\mu$ V, uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda istatistiksel farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.8. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların SAECG özellikleri.

Değişkenler	Uygun İCD tedavisi - (n=22)	Uygun İCD tedavisi + (n=10)	p
<b>fQRS (ms)</b>	114 (107,5-118,5)	118,5 (112,5-126,25)	0,135
<b>fQRS <math>\geq 114</math> ms, n (%)</b>	11 (52,4)	8 (80,0)	0,140
<b>LAS (ms)</b>	36 (32,5-40)	44,5 (36,75-54,75)	0,156
<b>LAS <math>\geq 38</math> ms, n (%)</b>	10 (47,6)	8 (80,0)	0,129
<b>RMS40 (<math>\mu</math>V)</b>	22 (17,5-25,5)	16,0 (6,50-23,25)	0,144
<b>RMS40 <math>\leq 20</math> <math>\mu</math>V, n (%)</b>	9 (42,9)	6 (60,0)	0,458

fQRS: Filtre edilmiş QRS süresi, LAS: 40  $\mu$ V'tan daha düşük amplitüd sinyal (Low Amplitude Signal [LAS]) süresi, RMS40: Son 40 ms'de kök ortalama kare (Root Mean Square [RMS]) voltajı

#### 4.5. Holter ve programlı ventriküler stimülasyon bulguları

24 saatlik Holterde tespit edilen ventriküler ekstrasistol sayısının ortancası 73,5 olarak saptandı. Hastaların %21,9'unda (7 hasta) 24 saatte 500 adetden

daha fazla VES gözlemlendi. Holter kayıtlarından veya ICD kontrolü esnasında 11 hastada (%34,4) sürekli olmayan VT (NSVT) tespit edildi.

12 hastaya (%37,5) PVS yapıldı. PVS yapılan hastalardan 8 hastada (%66,6) ventriküler aritmi indüklenirken 4 hastada (%33,3) herhangi bir aritmi indüklenemedi.

Tablo 4.9. Toplam hasta popülasyonunun Holter ve PVS bulguları

Değişkenler	Hasta sayısı, n (%)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Q25-Q75)
<b>VES sayısı</b>	—	—	73,5 (18,25-402,5)
<b>&gt;500/24 saat</b>	7 (21,9)	—	—
<b>NSVT</b>	11 (34,4)	—	—
<b>PVS</b>			
<b>Yapılmadı</b>	20 (62,5)	—	—
<b>Negatif</b>	4 (12,5)	—	—
<b>Pozitif</b>	8 (25,0)	—	—

VES: Ventriküler Ekstrasistol, NSVT: Sürekli olmayan Ventriküler Taşikardi, PVS: Programlı Ventriküler Stimülasyon

Tablo 4.10. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların Holter ve PVS özellikleri

Değişkenler	Uygun ICD tedavisi - (n=22)	Uygun ICD tedavisi + (n=10)	p
<b>VES sayısı</b>	73,5 (20,75-440)	69,5 (0-400)	0,857
<b>&gt;500/24 saat, n (%)</b>	5 (22,7)	2 (20,0)	0,863
<b>NSVT, n (%)</b>	5 (22,7)	6 (60,0)	0,040*
<b>PVS</b>			
<b>Yapılmadı, n (%)</b>	15 (68,2)	5 (50,0)	0,438
<b>Yapıldı</b>	7 (31,8)	5 (50,0)	
<b>Negatif, n (%)</b>	3 (13,6)	1 (10,0)	0,576
<b>Pozitif, n (%)</b>	4 (18,2)	4 (40,0)	

VES: Ventriküler Ekstrasistol, NSVT: Sürekli olmayan Ventriküler Taşikardi, PVS: Programlı Ventriküler Stimülasyon

Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında toplam VES sayısı ve VES sayısının 24 saatte > 500 olması bakımından anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05). NSVT ise uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha fazla

saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,04$ ). PVS'de ventriküler aritminin indüklenebilirliği de her iki hasta grubunda istatistiksel olarak benzer saptandı ( $p > 0,05$ ).

#### 4.6. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

MRG bulgularına bakıldığında hastaların %59,4'ünde (19 hasta) RV'de yağ infiltrasyonu ve %75'inde (24 hasta) RV duvar hareket bozukluğu saptandı. Hastaların %25'inde (8 hasta) LGE saptanırken RVEF'nin ortancası %46 olarak hesaplandı.

Tablo 4.11. Toplam hasta popülasyonunun MRG parametreleri

Değişkenler	Hasta sayısı, n (%)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Q25-Q75)
LGE	8 (25,0)	—	—
Yağ infiltrasyon	19 (59,4)	—	—
Duvar hareket bozukluğu	24 (75,0)	—	—
RVEF (%)	—	42,37±13,4	46,0 (30,5-51,0)

LGE: Late Gadolinium Enhancement (Geç Kontrastlanma), RVEF: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon

Tablo 4.12. Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastaların MRG özellikleri

Değişkenler	Uygun ICD tedavisi – (n=22)	Uygun ICD tedavisi + (n=10)	p
LGE, n (%)	2 (9,1)	6 (60)	0,005*
Yağ infiltrasyon, n (%)	12 (54,5)	7 (70,0)	0,467
Duvar hareket bozukluğu, n (%)	17 (77,3)	7 (70,0)	0,681
RVEF (%)	49,5 (46-53,25)	31 (24,75-39,25)	0,003*

LGE: Late Gadolinium Enhancement (Geç Kontrastlanma), RVEF: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyon

Uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında RV'de yağ infiltrasyonu veya RV duvar hareket bozukluğu her iki grupta benzer oranda saptanırken ( $p > 0,05$ ) LGE, uygun ICD tedavisi alan grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu (%60'e karşı %9,1,  $p = 0,005$ ). RVEF, uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha düşük saptandı (%31'e karşı %49,5) ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,003$ ).

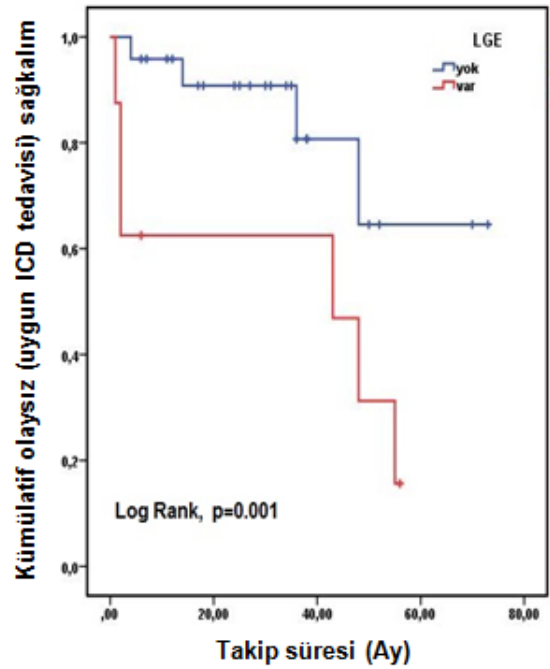
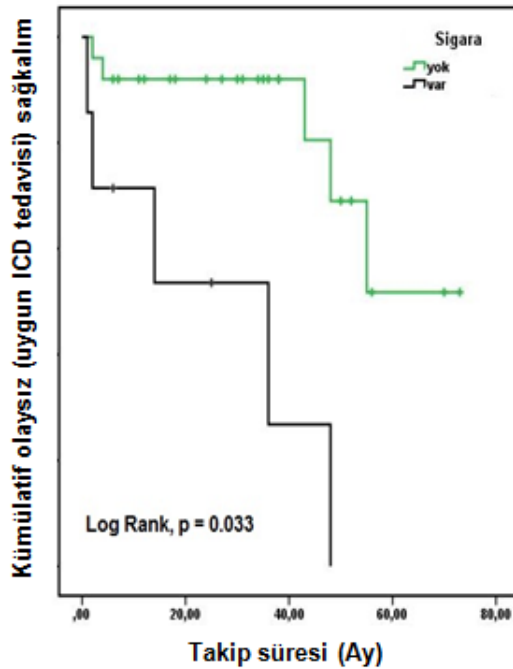
#### **4.7. Uygun ICD tedavisini öngören parametreler**

Senkop, RVD PLAX, RVD3 ve RV s' (ref:  $\geq 0,1$  m/s) uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda farklılık göstermesine rağmen etkili birer risk faktörü olarak bulunmadı. Sigara kullanımı, epsilon dalgası, fragmente QRS, LVEF (ref:  $\geq \%50$ ), NSVT, LGE ve RVEF uygun ICD tedavisi üzerinde tek başlarına etkili birer risk faktörleri olarak tespit edildi. Bu risk faktörleri stepwise cox regresyon modeline dahil edildiğinde uygun ICD tedavisini öngören parametreler olarak sigara kullanımı (HR: 10,722, 95% CI: 2,251 - 51,551) ve LGE (HR: 5,671, 95% CI: 1,329 - 24,198) tespit edildi. Sigara kullanan hastalarda uygun ICD tedavisi alma riski sigara kullanmayan hastalara kıyasla 10.722 kat daha fazlaydı. MRG'de LGE tespit edilmesi uygun ICD tedavisi alma riski LGE olmayan hastalara kıyasla 5,671 kat daha fazlaydı (Tablo 4.13.).

Şekil 4.1.'de sigara ve LGE'ye göre herhangi bir uygun ICD tedavisi olmadan görülen kümülatif sağkalımın Kaplan-Meier eğrisi gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Uygun ICD tedavisini öngören parametreler

Değişken	Tek değişken		Çok değişken	
	HR ( %95 CI)	p	HR ( %95 CI)	p
Senkop	2,674 (0,563-12,965)	0,216	—	—
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>6,590 (1,750-24,815)</b>	<b>0,005*</b>	<b>10,722 (2,251-51,551)</b>	<b>0,003*</b>
Epsilon dalgası	4,694 (1,209-18,230)	0,026*	—	—
Fragmente QRS	4,356 (1,112-17,069)	0,035*	—	—
LVEF (ref:≥ %50)	4,279 (1,139-16,076)	0,031*	—	—
RVD PLAX	3,286 (0,962-11,227)	0,058	—	—
RVD3	1,879 (0,957-3,686)	0,067	—	—
RV s' (ref:≥ 0,1 m/s)	3,387 (0,873-13,139)	0,078	—	—
NSVT	3,746 (1,051-13,350)	0,042*	—	—
<b>LGE</b>	<b>3,702 (1,005-13,642)</b>	<b>0,048*</b>	<b>5,671 (1,329-24,198)</b>	<b>0,019*</b>
RVEF	0,934 (0,888-0,982)	0,007*	—	—
<b>-2 Log Likelihood=40.993, p&lt;0.05</b>				



Şekil 4.1. Sigara ve LGE'ye göre ilk uygun ICD tedavisinin kümülatif oranını gösteren Kaplan-Meier eğrisi

#### 4.7. Komplikasyonlar

Tablo 4.14. ICD implantasyon sonrası uzun dönemde gözlenen komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta sayısı, n (%)
<b>Pacemaker enfeksiyon</b>	2 (6,3)
<b>Lead kırığı</b>	3 (9,4)
<b>Uygunsuz ICD tedavisi</b>	3 (9,4)
Artefakt	1 (3,1)
SVT	1 (3,1)
YVHAF	1 (3,1)
<b>Ven tromboz</b>	1 (3,1)

SVT: Supraventriküler Taşikardi, YVHAF: Yüksek Ventrikül Hızlı Atriyal Fibrilasyon

ICD implantasyonu sonrası uzun dönem komplikasyonlar toplam 9 hastada (%28,12) saptandı. İki hastada pacemaker enfeksiyonu saptandı. Pacemaker enfeksiyonu olan hastalardan birine intravenöz antibiyoterapisi sonrası pacemaker cebi revizyon yapıldı. İkinci hastanın pacemaker cebi koleksiyonundan gönderilen püvy kültüründe *Enterobacter aerogenes* üremesi olması üzerine yeterli uygun antibiyoterapisi sonrası tüm sistemin ekstraksiyonu ve diğer taraftan yeni ICD implantasyon yapıldı. 3 hastada lead kırığı saptandı ve bu hastaların hepsine lead ekstraksiyonu yapılarak yeni lead yerleştirildi. 3 hastada ise uygunsuz ICD tedavisi gözlemlendi. Bunlardan biri artefakta şok alırken bir hasta supraventriküler taşikardiye ve başka bir hasta ise yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyona şok aldı. Artefakta şok alan hastanın ICD programlanmasında atriyal lead'in sensitivitesi azaltıldı. Taşikardiye şok alan diğer iki hastanın ise ventriküler hız kontrolü amacıyla medikal tedavisi düzenlendi. Bir hastada ise brakiosefalik venden superiyor vena kavaya uzanan trombüs gelişti. Bu hasta heparin tedavisi sonrası varfarin ile antikoagüle edildi.



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ARVC tanısıyla merkezimizde takipte olan ve ICD implantasyonu yapılan hastalarda uygun ICD tedavisini ve dolayısıyla aritmi riskini öngören parametreleri belirlenmeye ve böylelikle ARVC hastalarda aritmi açısından risk değerlendirilmesi yapılmaya çalışıldı. Bu amaçla hastaların ilk başvuru şikayeti, EKG bulguları, EKO özellikleri, SAECG bulguları, Holter bulguları, MRG özellikleri ve varsa PVS bulguları bir arada değerlendirildi.

ARVC, özellikle genç bireylerde AKÖ'ye neden olabilen nadir bir genetik hastalıktır. AKÖ hayatı tehdit eden ventriküler taşiaritmiler sonucu gerçekleşmektedir. AKÖ'den başarılı bir şekilde resüsite edilen veya dokümente ventriküler taşiaritmiler sonucu senkop olan hastalara ICD implantasyonu yapılmaktadır. Ancak profilaktik olarak ICD implantasyonu yapmak için veriler yetersiz ve tartışmalıdır.

Ortanca olarak 37 ay takip edilen 32 hastalık serimizde 10 hastanın (%31,3) uygun ICD tedavisi aldığı gözlemlendi. ICD implantasyonu ve ilk uygun ICD tedavisi arasındaki ortalama süre 25 ay olarak bulundu. ICD implante edilen ARVC hastalarında uygun ICD tedavisini araştıran ilk çalışmalardan Breidhardt ve ark.'ın yaptığı çalışmada hastaların %50'sinde 12 - 36 aylık takip süresinde uygun ICD tedavisi aldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada aslında ARVC hastalarıyla birlikte uzun QT sendromu olan hastalar da birlikte değerlendirilmiştir (10). Tavernier ve ark.'ın 9 hastalık serisinde ise 7 hastada (%78) ortalama 32 aylık takip süresince uygun ICD tedavisi gözlenmiştir (12). Corrado ve ark., 39 ± 25 aylık takip süresince 132 hastadan 64'ünde (%48) uygun ICD tedavisi görülmüştür (120). Wichert ve ark.'ın yaptığı tek merkezli çalışmada VT / VF ve / veya senkop nedeniyle ICD implantasyonu yapılan 56 hastadan 39'unda (%70) ve primer profilaksi amaçlı ICD implantasyonu yapılan 4 hastadan 2'sinde (%50) 80 ± 43 ay boyunca uygun ICD tedavisi gözlenmiştir (95). Roguin ve ark. ise 42 ± 26 ay boyunca takip edilen 42 ARVC hastadan 33'ünde (%78) uygun ICD

tedavisi görüldüğü raporlamıştır (96). Yine Piccini ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada da primer profilaksi amaçlı ICD implantasyonu yapılan 28 hastadan 11'inde (%39) ve sekonder profilaksi amaçlı ICD implantasyonu yapılan 35 hastadan 33'ünde (%85) uygun ICD tedavisi gözlenmiştir. Bu çalışmada hastalar  $4,4 \pm 2,9$  yıl boyunca takip edilmiştir (121). da Fonseca ve ark.'ın yaptığı 13 ARVC hasta serisinde ortalama 51 aylık takip süresince 13 hastadan 8'inde uygun ICD tedavisi görülmüştür (122). Corrado ve ark.'ın çok merkezli çalışmasında ise 106 hastadan 25'inde (%24)  $58 \pm 31$  aylık takip süresi boyunca uygun ICD tedavisi saptanmıştır (91). John Hopkins ARVC hasta serisinde ise Bhonsale ve ark.  $4,7 \pm 3,4$  yıl takip süresi boyunca 84 hastadan 40'ında (%48) uygun ICD tedavisi gözlenmiştir (92).  $14 \pm 10$  yıl gibi uzun bir süre boyunca takip edilen ve Schuler ve ark.'ın yaptığı tek merkezli bir çalışmada 26 hastadan 12'sinde (%46) uygun ICD tedavisi görülmüştür (123). Kalıtsal kalp hastalıklarında ICD implantasyonu sonuçlarının incelendiği tek merkezli çalışmada ARVC alt grubunda toplam 47 hasta incelenmiş ve bu hasta grubunda 62 aylık ortalama takibinde primer profilaksi amaçlı ICD implantasyonu yapılan 14 hastadan 3'ünde (%21,4) ve sekonder profilaksi amaçlı ICD implantasyonu yapılan 33 hastadan 18'inde (%54,5) uygun ICD tedavisi gözlenmiştir (124). Son olarak, yakın zamanda yapılan ve 18 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ARVC hastalarında uygun ICD tedavisinin yıllık oranı %9,5 olarak bulunmuştur (81). Görüldüğü üzere, ARVC hastalarında uygun ICD tedavisi sıklığı çalışmalara göre %24 - %85 arasında değişmektedir. Böylesi farklı sıklıklarda görülüyor olması, aritmik olayların ne kadar öngörülemez olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmalarda primer profilaksiye göre sekonder profilaksi amaçlı ICD implantasyonu yapılan hastalarda uygun ICD tedavisinin daha fazla olduğu dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda aktif olarak sigara kullanan hastalarda uygun ICD tedavisi kullanmayanlara oranla daha fazla saptandı. Ayrıca çok değişkenli analizde sigara kullanımının uygun ICD tedavisini öngörmeye yararlı bir parametre olduğu ve sigara içmeyenlere göre sigara içen ARVC hastalarının uygun ICD

tedavisi alma riskinin 10,7 kat daha fazla olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında ARVC hastalarında sigara kullanımı ve uygun ICD tedavi ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ağır spor yapan ARVC hastalarında aritmi nedeni AKÖ riskinin yüksek olduğu ve bu duruma da artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunun etkisi olduğu göz önüne alındığında (125) sigara kullanan hastalarda özellikle sigara içilen saatlerde çok yüksek olan sempatik aktiviteye bağlı olarak aritmi riski ve dolayısıyla uygun ICD tedavi oranının daha fazla olacağı düşünülebilir.

İlk başvuru şikayetinin çarpıntı olması uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda benzerken senkopun uygun ICD tedavisi için bir risk faktörü olduğu gözlemlendi. Ancak çok değişkenli analizde senkop, uygun ICD tedavisini öngörmek için yararlı bir parametre olarak saptanmadı. ARVC hastalarda senkopun AKÖ için bir risk faktörü olduğu ilk olarak Marcus ve ark. tarafından 1989 yılında rapor edilmiştir (88). Takip eden yıllarda da Turrini ve ark., Blomström-Lundqvist ve ark. ve Nava ve ark. kendi çalışmalarında senkopun AKÖ ile ilişkili olan önemli bir klinik parametre olduğunu saptamıştır (70,89,90). Çok merkezli DARVIN II çalışmasında, primer profilaksi amacıyla ICD implantasyonu yapılan ARVC hastalarında, senkopun uygun ICD tedavisi için en güçlü öngördürücü olduğu saptanmıştır (91). John Hopkins ARVC kohortunda ise tam tersine, uygun ICD tedavisi alan hastaların çoğunda (%75) senkopun olmadığı ve dolayısıyla bir öngördürücü olmadığı bulunmuştur (92). Yine Schuler ve ark.'ın 26 hasta üzerinde yaptığı küçük popülasyonda senkopun uygun ICD tedavisini öngörmekte yararlı bir parametre olmadığı gözlenmiştir (123). Çalışmamızda da hasta sayısının az olmasına rağmen senkop, uygun ICD tedavisi için anlamlı bir klinik parametre olarak saptandı ancak bir öngörücü parametre olmak için yeterli güce sahip değildi. Dolayısıyla ARVC hastalarında senkopun AKÖ için bir risk belirleyici ve uygun ICD tedavisi için bir öngördürücü olup olmadığı konusunda ilgili tartışmalar sürecektir gibi görünmektedir.

EKG'de sağ prekordiyal derivasyonlarda ters T dalgasının bulunması uygun ICD tedavisi için anlamlı bir parametre olarak saptanmadı. Zorzi ve ark.'ın çalışmasında EKG'de ters T dalgasının yaygınlığının elektroanatomik skar belirlemede ve dolayısıyla aritmi riskini öngörmeye yararlı olduğu bulunmuştur (98). QRS kompleksin terminal aktivasyon süresinin mutlak değerleri uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda benzer bulundu. Bunun dışında terminal aktivasyon süresinin  $< 55$  ms veya  $\geq 55$  ms olması da uygun ICD tedavisini öngörmek için anlamlı bulunmadı. Turrini ve ark.'ın çalışmasında AKÖ olan ARVC hastaların EKG'lerinde sağ prekordiyel derivasyonlarda QRS süresinin yaşayan hastalara oranla daha uzun olduğu görülmüştür (89). Nasir ve ark. ise terminal aktivasyon süresi  $\geq 55$  ms olmasının PVS'de VT indüklenebilirliğini öngördüğünü göstermiştir (74). Gözden geçirilmiş tanı kriterinde majör bir kriter olan epsilon dalgasının uygun ICD tedavisi için anlamlı bir risk faktörü olduğu ancak anlamlı bir öngördürücü olmadığı saptandı. Benzer bir durum fragmente QRS için de geçerliydi. Canpolat ve ark.'ın çalışmasında fragmente QRS komplekslerinin uygun ICD tedavisi açısından anlamlı bir öngördürücü olduğu saptanırken (126) çalışmamızda fragmente QRS komplekslerinin sadece bir risk faktörü olduğu ancak bir öngördürücü olmadığı saptanmıştır. Bu fark hasta sayısının az olmasından ileri geldiğini düşünmekteyiz zira çalışmamız 32 hastadan oluşurken Canpolat ve ark.'ın çalışmasında 78 hasta dahil edilmiştir.

SAECG bulguları ARVC tanı kriterlerinde minör kriter olarak yer alsa da risk değerlendirilmesinde herhangi bir rolü yoktur. Blomström-Lundqvist ve ark., Leclercq ve Coumel, ve Turrini ve ark.'ın yaptığı çalışmaların hepsinde SAECG ile tespit edilen geç potansiyellerin ventriküler aritmiyi öngörmekte yararlı olmadığı saptanmıştır (127-129). Bu bulgulara benzer bir şekilde çalışmamızda da SAECG parametreleri uygun ICD tedavisi ile ilişkili bulunmadı. Ayrıca çalışmamızda anormal değerleri olan  $fQRS \geq 114$  ms,  $LAS \geq 38$  ms veya  $RMS40 \leq 20$   $\mu V$  da uygun ICD tedavisi ile ilişkili bulunmadı.

Ekokardiyografi bulgularına bakıldığında çalışmamızda LVEF, uygun ICD tedavisi alan grupta daha düşük saptandı. LVEF < %50 ve  $\geq$  %50 şeklinde hastalar iki ayrı gruba ayrıldığında da LVEF < %50 olması, yani LV sistolik disfonksiyonun bulunmasının uygun ICD tedavisi için bir risk faktörü olduğu gözlemlendi ancak çok değişkenli analizde düşük LVEF ve uygun ICD tedavisi arasındaki ilişkisinin kaybolduğu gözlemlendi. Benzer sonuç birçok çalışmada gösterilmiş olup sol ventrikül tutulumunun olması aritmi sonucu AKÖ için çok yüksek risk sayılmaktadır ve bu hastalarda ICD implantasyonu yapılması kuvvetle önerilmektedir. Hulot ve ark.'ın 130 hasta üzerinde yaptığı çalışmada LV tutulumunun olması kardiyovasküler ölüm riskini anlamlı şekilde artırdığı gözlemlenmiştir (93). Peters ve ark. da LV tutulumunun artmış AKÖ riskiyle ilişkili olduğu rapor etmiştir (94). Lemola ve ark.'ın yaptığı çalışmada LV'nin etkilenmiş olması uygun ICD tedavisi için bir öngördürücü olduğu görülmüştür (80). Komura ve ark. ise LV'nin etkilenmesiyle birlikte görülen kalp yetmezliği kliniğinin başlamasının ventriküler taşikardinin başlamasından daha ölümcül olduğunu göstermiştir (130). LV tutulumunun olması dışında ekokardiyografik bulgularından sağ ventrikülün PLAX penceresinden ölçülen çapı ve RVD3 uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha fazla saptanmasına karşın tek değişkenli analizinde anlamlı saptanmadı. Benzer bir durum RV s' için de geçerliydi. MRG'den hesaplanan ve RV sistolik işlevini gösteren RVEF, uygun ICD tedavisi için bir risk faktörü olarak bulunduysa da uygun ICD tedavisini öngören parametre olabilmek için yeterli anlamlığa ulaşmadı. Hulot ve ark.'ın 130 ARVC üzerinde yaptığı çalışmasında sağ ventriküler yetersizliğin kardiyovasküler ölüm için bağımsız risk bir faktörü olduğu bulunmuştur (93). Benzer sonuç Peters ve ark.'ın 121 ARVC hastalık serisinde tespit edilmiştir; bu çalışmada RV genişlemesi/disfonksiyonunun olması artmış AKÖ ile ilişkil olduğu gözlemlenmiştir (94). Turrini ve ark. da azalmış RV ejeksiyon fraksiyonu ve sürekli VT arasında önemli bir ilişki olduğu raporlamıştır (129). ICD çalışmalarına bakıldığında da yaygın RV disfonksiyonunun olması uygun ICD tedavisi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (95,96). Schuler ve ark.'ın 26 ARVC hasta serisinde ise

RV'nin çapları ve fonksiyonu, uygun ICD tedavisi alan ve almayan hastalarda benzer saptanmıştır (123). RV çapı ve fonksiyonu ile ilgili çalışmalar arasındaki fark, sağ ventrikülün kompleks bir geometrik yapıya sahip olması ve dolayısıyla iki-boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirmenin zor ve operatöre çok bağımlı olmasına bağlanabilir. Aynı nedenden dolayı çalışmamızda bazı RV çapları ve RV fonksiyonel parametreleri iki hasta grup arasında benzer saptanırken bazıları ise uygun ICD tedavisi alan hastalarda belirgin olarak bozuk çıkmış olabilir.

24 saatlik VES yükü iki hasta grup arasında benzer saptanırken Holter monitörizasyonu veya ICD kontrolünde tespit edilen NSVT'nin ise uygun ICD tedavisi için bir risk faktörü olduğu gözlemlendi; buna karşın NSVT uygun ICD tedavisi için anlamlı öngördürücü olarak saptanmadı. Bu iki parametre DARVIN II çalışması ve John Hopkins ARVC hasta grubunda araştırılmıştır. DARVIN II çalışmasında bizim çalışmamıza benzer bir şekilde 24-saatlik Holter monitörizasyonu veya egzersiz stres testinde NSVT görülmesinin VT gelişimi için artmış risk taşıdığı ancak hayatı tehdit edebilen VF / ventriküler flutter'ı öngörmediği saptanmıştır (91). John Hopkins serisinde ise hem NSVT'nin hem 24-saatte VES sayısının >1000 olmasının uygun ICD tedavisini öngörmekte anlamlı parametreler olduğu gözlenmiştir (92).

Çalışmamızda PVS'de taşiaritmi indüklenebilirliğinin uygun ICD tedavisini öngörmek için yararlı olmadığı saptanmıştır. Günümüzdeki verilerin çoğu da PVS'nin düşük öngördürücülüğe sahip olduğunu ve dolayısıyla ARVC hastalarının risk belirlemede rutin olarak kullanılmaması gerektiğini vurgulamaktadır (13). DARVIN I ve DARVIN II çalışmalarında, uygun ICD tedavisi, PVS'de indüklenemeyen ve indüklenemeyen hastalarda aynı oranda gözlenmiştir (91,120). Bunun tam tersine, Bhonsale ve ark. John Hopkins serisinde, PVS'de taşiaritmi indüklenmesinin uygun ICD tedavisi için önemli bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada, PVS'de taşiaritmi indüklenemeyen hastaların büyük bir kısmında da uygun ICD tedavisi görüldüğü unutulmamalıdır (92).

ARVC hastalarda uygun ICD tedavisi için olası MRG parametrelerini araştıran çalışma literatürde sınırlı sayıda bulunmaktadır. Çalışma Grubunun gözden geçirilmiş kriterlerinde ARVC tanısı için RV'nin MRG görüntülerinde yağ infiltrasyonun saptanmasının yeterli olmadığı belirtilmektedir. Aynı şekilde RV genişlemesi tespit edilmesinin de yeterli olmadığı, birlikte duvar hareket bozukluğunun da bulunması gerektiği belirtilmektedir (8). Çalışmamızda da RV'de yağ infiltrasyonu görölmesinin uygun ICD tedavisi için bir öngördürücü olmadığı saptandı. Ancak RV duvar hareket bozukluğu tespit edilmesinin de uygun ICD tedavisini öngörmediği gözlendi. Çalışmamızdaki MRG özelliklerinden belki de en dikkat çeken bulgu, LGE'nin bulunmasının uygun ICD tedavisini anlamlı şekilde öngördüğüdür. LGE olan hastaların uygun ICD tedavisi alma riski LGE olmayan hastalara göre 5,6 kat daha fazladır. LGE aslında ilk olarak miyokard enfarktüsü sonrası fibrözisi değerlendirmek amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (131). ARVC hastalarda bu teknikle fibrözisin tanımlanması Tandri ve ark.'ın çalışmasında yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmada LGE varlığının endomiyokardiyal biyopsi ile korelasyon gösterdiği ve PVS'de VT indüklenebilirliğini öngördüğü saptanmıştır (78). Deac ve ark. ARVC hastalarında MRG bulgularının olumsuz kardiyovasküler olayları öngörüp öngörmediği incelemiştir. Bu alışmada MRG parametrelerinden artmış RV diyastol sonu hacmi, azalmış RVEF, RV bölgesel duvar hareket bozuklukları, yağ infiltrasyonu ve LGE'nin ayrı ayrı olarak artmış majör kardiyak olaylar ile ilişkili olduğu, bu anormal parametrelerin sayısı arttıkça kardiyak olayların riskinin de arttığı ve MRG'nin tamamen normal olduğu hastalarda kardiyak olay sıklığının da çok az olduğu saptanmıştır. Bu sonucun ICD implantasyonu yapılan hasta alt-grubunda da geçerli olduğu gözlenmiştir (132). LGE'nin gelecek yıllarda ARVC hastaların risk değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılacak bir parametre olacağı düşünölmektedir.

ARVC hastalarda risk değerlendirme verileri böylelikle çelişkilidir ve dolayısıyla zordur. AKÖ, ARVC hastalarda en korkulan sonucu olması nedeniyle

ve AKÖ'nün de hiç beklenmedik durumlarda olabilmesi nedeniyle tüm ARVC hastalarına AKÖ'den koruyan tek etkili yol olan ICD implantasyonu yapma eğiliminin olması anlaşılır durum gibi görünmektedir. Ancak ICD implantasyonunun da kısa dönem ve uzun dönem komplikasyonları vardır. Çalışmamızda 32 hastadan 9'unda (%28,12) ICD ile ilgili komplikasyon gözlemlendi. İki hastada pacemaker enfeksiyonu saptanırken üç hastada lead kırığı saptandı. 3 hastada ise uygunsuz ICD tedavisi gözlemlendi ve bir hastada ICD lead'in olduğu yerde tromboz gelişti. Schinkel'in 2013'te yaptığı bir meta-analizde ICD olan ARVC hastalarında uygunsuz tedavi sıklığı yılda %3,7 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, ICD implantasyonu sonrası herhangi bir komplikasyon oranı %20,3 olarak bulunmuştur. En sık komplikasyon ICD lead'inin zor yerleşimi olmakla birlikte lead malfonksiyonu, enfeksiyon ve lead'in yerinden oynaması diğer komplikasyonlar arasında görülmüştür (81). Uygunsuz ICD şokları, özellikle genç hastalarda ciddi bir morbidite nedenidir ve hayatı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (133).

Bu çalışma bir kez daha ARVC hastaların risk değerlendirmesinde verilerin ne kadar yetersiz olduğunu göstermektedir. Küçük hasta popülasyonu ile uygun ICD tedavisini öngören parametreleri ve risk faktörleri belirlemeye çalışarak bu çalışmada dolaylı olarak ARVC hastalarında aritmi riski araştırılmaya çalışılmıştır. Bazı parametrelerin öngördürücülüğü ve risk değeri daha büyük hasta sayısı ile yapılan çalışmalar ile benzerlik gösterirken bazı parametreler açısından ise bu çalışmada ters sonuçlar elde edilmiştir. Türkiye açısından bakıldığında daha önce yayınlanmış hiçbir ARVC olgu serisi yoktur. Bu çalışma için hasta sayısı her ne kadar küçük olsa da başlangıç için iyi bir rakam olduğunu ve bu hasta serisine yenileri ekleyerek daha büyük araştırmalar yapılabileceğini düşünmekteyiz.



## 6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın belki de en önemli sınırlılığı hasta popülasyonunun çok az olmasıdır. Ancak hastalığın nadir olarak görülmesi, tanısının zor olması nedeniyle hastaların atlanabilme ihtimalinin yüksek olması ve çalışmanın tek merkezli olarak yapılmış olması hasta sayısının az olmasına neden olmuştur. Retrospektif olarak yapılmış gözlemsel nitelikte olması da çalışmanın diğer bir sınırlılığıdır. Transtorasik ekokardiyografi ile yapılan ölçümler operatör-bağımlı olması nedeniyle bazı parametrelerin istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasına neden olmuştur. Ayrıca, transtorasik ekokardiyografi ile sağ ventrikülün ayrıntılı, özellikle hacmi ile ilgili, değerlendirmelerin optimal olmaması üzerine dikkate alınmamıştır. Genetik çalışmasının yapılmamış olması nedeniyle hastaların genetik profillerinin uygun ICD tedavisi üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir. Son olarak bu çalışma, uygun ICD tedavisi alan hastaların hangilerinde hayatı tehdit eden veya hemodinamiyi bozan taşıartimi görüldüğü gösterilmemiştir.

## 7. SONUÇLAR

1. Senkop, ARVC hastalarda uygun İCD tedavisi için bir risk faktörüdür ancak uygun ICD tedavisini öngörmemektedir.
2. ARVC hastalarının aktif olarak sigara kullanıyor olması, uygun ICD tedavisini öngörmektedir. Sigara içen bir ARVC hastasında uygun ICD tedavisi alma riski içmeyen hastaya göre 10,7 kat daha fazladır.
3. Tanıda majör kriteri olan epsilon dalgasının bulunması uygun ICD tedavisi için bir risk faktörü olmakla birlikte anlamlı bir öngördürücü değildir.
4. Fragmente QRS komplekslerin bulunması uygun ICD tedavisi için bir risk faktörüdür ancak öngördürücü değildir.
5. Sol ventrikül tutulumunun da söz konusu olduğu hastalarda uygun ICD tedavisi daha fazla görülmektedir. Dolayısıyla sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ARVC hastalarında aritmik olaylar ile ilişkilidir. Ancak uygun ICD tedavisini öngörmemektedir.
6. Sağ ventrikül çaplarından olan RVD PLAX ve RVD3 uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha geniş olmasına karşın risk faktörü olarak anlamlı değildir.
7. Doku Doppler ile ölçülen sağ ventrikül sistolik velositesi (RV s') uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha düşük saptanmasına karşın uygun ICD tedavisi için bir risk faktörü veya öngördürücü değildir.
8. Sinyal ortalamalı EKG ile tespit edilen geç potansiyeller uygun ICD tedavisini öngörmemektedir.
9. Holter veya ICD kontrolü ile tespit edilen sürekli olmayan VT epizodları uygun ICD tedavisini öngörmemektedir ancak risk belirlemek için yararlı bir parametredir.
10. Kardiyak MRG ile belirlenen RVEF, uygun ICD tedavisi alan hastalarda daha düşük olmakla beraber bir risk belirleyicisidir ancak anlamlı bir öngördürücü değildir.
11. Kardiyak MRG'de LGE (geç kontrastlanma) tespit edilmesi uygun ICD tedavisi için güçlü bir öngördürücüdür. MRG'de LGE saptanan bir ARVC

hastasının uygun ICD tedavisi alma riski LGE olmayan hastaya göre 5,6 kat daha fazladır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
3. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373:1289-300.
4. Romero J, Mejia-Lopez E, Manrique C, Lucariello R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review. *Clinical Medicine Insights Cardiology* 2013;7:97-114.
5. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996;94:983-91.
6. Campuzano O, Alcalde M, Allegue C et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of medical genetics* 2013;50:280-9.
7. McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *British heart journal* 1994;71:215-8.
8. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
9. Silvano M, Corrado D, Kobe J et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2013;24:202-208.
10. Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *American heart journal* 1994;127:1151-8.
11. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 1997;1:41-8.
12. Tavernier R, Gevaert S, De Sutter J et al. Long term results of cardioverter-defibrillator implantation in patients with right ventricular dysplasia and malignant ventricular tachyarrhythmias. *Heart* 2001;85:53-6.

13. Basso C, Corrado D, Bauce B, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012;5:1233-46.
14. Peters S, Trummel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *International journal of cardiology* 2004;97:499-501.
15. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1773-81.
16. Dalal D, Nasir K, Bomma C et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005;112:3823-32.
17. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* 2000;101:E101-6.
18. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2001;10:109-17.
19. Thiene G, Corrado D, Nava A et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *European heart journal* 1991;12 Suppl D:22-5.
20. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *The New England journal of medicine* 1996;335:1190-6.
21. Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:892-5.
22. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2006;15:11-7.
23. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circulation research* 2010;107:700-14.
24. Lombardi R, Marian AJ. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells. *Pediatric cardiology* 2011;32:360-5.
25. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:2012-21.
26. Ross SE, Hemati N, Longo KA et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 2000;289:950-3.

27. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G et al. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation research* 2009;104:1076-84.
28. Ai D, Fu X, Wang J et al. Canonical Wnt signaling functions in second heart field to promote right ventricular growth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:9319-24.
29. Nava A, Thiene G, Canciani B et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *Journal of the American College of Cardiology* 1988;12:1222-8.
30. Quarta G, Muir A, Pantazis A et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* 2011;123:2701-9.
31. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-24.
32. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Human molecular genetics* 2000;9:2761-6.
33. Awad MM, Dalal D, Tichnell C et al. Recessive arrhythmogenic right ventricular dysplasia due to novel cryptic splice mutation in PKP2. *Human mutation* 2006;27:1157.
34. van der Zwaag PA, Jongbloed JD, van den Berg MP et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Human mutation* 2009;30:1278-83.
35. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:2317-27.
36. Gerull B, Heuser A, Wichter T et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature genetics* 2004;36:1162-4.
37. Greenwood MD, Marsden MD, Cowley CM, Sahota VK, Buxton RS. Exon-intron organization of the human type 2 desmocollin gene (DSC2): desmocollin gene structure is closer to "classical" cadherins than to desmogleins. *Genomics* 1997;44:330-5.
38. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American journal of human genetics* 2006;79:1081-8.
39. Saito M, Tucker DK, Kohlhorst D, Niessen CM, Kowalczyk AP. Classical and desmosomal cadherins at a glance. *Journal of cell science* 2012;125:2547-52.
40. Pilichou K, Nava A, Basso C et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:1171-9.

41. Awad MM, Dalal D, Cho E et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *American journal of human genetics* 2006;79:136-42.
42. Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A et al. Loss of desmoplakin isoform I causes early onset cardiomyopathy and heart failure in a Naxos-like syndrome. *Journal of medical genetics* 2006;43:e5.
43. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American journal of human genetics* 2002;71:1200-6.
44. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39:418-21.
45. Li ZL, Lilienbaum A, Butler-Browne G, Paulin D. Human desmin-coding gene: complete nucleotide sequence, characterization and regulation of expression during myogenesis and development. *Gene* 1989;78:243-54.
46. van Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A et al. Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2009;6:1574-83.
47. Doetschman T, Barnett JV, Runyan RB et al. Transforming growth factor beta signaling in adult cardiovascular diseases and repair. *Cell and tissue research* 2012;347:203-23.
48. Beffagna G, Occhi G, Nava A et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovascular research* 2005;65:366-73.
49. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *American journal of human genetics* 2008;82:809-21.
50. Haywood AF, Merner ND, Hodgkinson KA et al. Recurrent missense mutations in TMEM43 (ARVD5) due to founder effects cause arrhythmogenic cardiomyopathies in the UK and Canada. *European heart journal* 2013;34:1002-11.
51. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:400-8.
52. Burke B, Stewart CL. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Nature reviews Molecular cell biology* 2002;3:575-85.
53. Quarta G, Syrris P, Ashworth M et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European heart journal* 2012;33:1128-36.

54. Anderson BR, Granzier HL. Titin-based tension in the cardiac sarcomere: molecular origin and physiological adaptations. *Progress in biophysics and molecular biology* 2012;110:204-17.
55. Taylor M, Graw S, Sinagra G et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation* 2011;124:876-85.
56. MacLennan DH, Asahi M, Tupling AR. The regulation of SERCA-type pumps by phospholamban and sarcolipin. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;986:472-80.
57. Cerra MC, Imbrogno S. Phospholamban and cardiac function: a comparative perspective in vertebrates. *Acta physiologica* 2012;205:9-25.
58. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *European journal of heart failure* 2012;14:1199-207.
59. Yamada S, Pokutta S, Drees F, Weis WI, Nelson WJ. Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex. *Cell* 2005;123:889-901.
60. van Hengel J, Calore M, Bauce B et al. Mutations in the area composita protein alphaT-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European heart journal* 2013;34:201-10.
61. Paul M, Wichter T, Fabritz L, Waltenberger J, Schulze-Bahr E, Kirchhof P. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update on pathophysiology, genetics, diagnosis, and risk stratification. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2012;23:186-95.
62. Vasaiwala SC, Finn C, Delpriore J et al. Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2009;20:473-6.
63. Corrado D, Basso C, Leoni L et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51:731-9.
64. Henriksen E, Kangro T, Jonason T et al. An echocardiographic study of right ventricular adaptation to physical exercise in elite male orienteers. *Clinical physiology* 1998;18:498-503.
65. Ector J, Ganame J, van der Merwe N et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *European heart journal* 2007;28:345-53.
66. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:446-52.
67. Bauce B, Frigo G, Benini G et al. Differences and similarities between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and athlete's heart adaptations. *British journal of sports medicine* 2010;44:148-54.



68. Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiology clinics* 2007;25:415-22, vi.
69. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;115:1710-20.
70. Nava A, Bauce B, Basso C et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:2226-33.
71. Jaoude SA, Leclercq JF, Coumel P. Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. *European heart journal* 1996;17:1717-22.
72. Cox MG, Nelen MR, Wilde AA et al. Activation delay and VT parameters in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: toward improvement of diagnostic ECG criteria. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008;19:775-81.
73. Fontaine G, Umemura J, Di Donna P, Tsezana R, Cannat JJ, Frank R. [Duration of QRS complexes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A new non-invasive diagnostic marker]. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 1993;42:399-405.
74. Nasir K, Bomma C, Tandri H et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110:1527-34.
75. Nava A, Folino AF, Bauce B et al. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *European heart journal* 2000;21:58-65.
76. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:860-5.
77. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T et al. MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. *Cardiology* 2003;99:153-62.
78. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:98-103.
79. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2132-40.
80. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular

dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart* 2005;91:1167-72.

81. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:562-8.

82. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart* 2011;97:530-9.

83. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2004;1:3-11.

84. Sato PY, Musa H, Coombs W et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circulation research* 2009;105:523-6.

85. Gomes J, Finlay M, Ahmed AK et al. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study. *European heart journal* 2012;33:1942-53.

86. Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO et al. Intercalated disc abnormalities, reduced Na(+) current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovascular research* 2012;95:409-18.

87. Cerrone M, Noorman M, Lin X et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovascular research* 2012;95:460-8.

88. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *European heart journal* 1989;10 Suppl D:68-73.

89. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Bauce B, Thiene G. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:3075-80.

90. Blomstrom-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *British heart journal* 1987;58:477-88.

91. Corrado D, Calkins H, Link MS et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010;122:1144-52.

92. Bhonsale A, James CA, Tichnell C et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular

- dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1485-96.
93. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879-84.
94. Peters S. Long-term follow-up and risk assessment of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: personal experience from different primary and tertiary centres. *Journal of cardiovascular medicine* 2007;8:521-6.
95. Wichter T, Paul M, Wollmann C et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004;109:1503-8.
96. Roguin A, Bomma CS, Nasir K et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:1843-52.
97. Migliore F, Zorzi A, Silvano M et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:167-76.
98. Zorzi A, Migliore F, Elmaghawry M et al. Electrocardiographic predictors of electroanatomic scar size in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications for arrhythmic risk stratification. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2013;24:1321-7.
99. Das MK, Michael MA, Suradi H et al. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *The American journal of cardiology* 2009;104:1631-7.
100. Das MK, Maskoun W, Shen C et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2010;7:74-80.
101. Cheema A, Khalid A, Wimmer A et al. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2010;3:339-44.
102. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP et al. Predictive value of fragmented QRS in primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients with left ventricular dysfunction. *Journal of cardiovascular medicine* 2011;12:779-84.
103. Canpolat U, Kabakci G, Aytimir K et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2013;24:1260-6.
104. Peters S, Truemmel M, Koehler B. Prognostic value of QRS fragmentation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Journal of cardiovascular medicine* 2012;13:295-8.

105. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1959-63.
106. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296:1593-601.
107. Bauce B, Daliento L, Frigo G, Russo G, Nava A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2006;127:186-9.
108. Wichter T, Paul TM, Eckardt L et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz* 2005;30:91-101.
109. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29-37.
110. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:609-15.
111. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 2005;111:3209-16.
112. Dalal D, Jain R, Tandri H et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:432-40.
113. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2009;120:366-75.
114. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:2293-8.
115. Philips B, Madhavan S, James C et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012;5:499-505.
116. Marcus F, Basso C, Gear K, Sorrell VL. Pitfalls in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *The American journal of cardiology* 2010;105:1036-9.
117. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, Rydlewska-Sadowska W, Biederman A, Hoffman P. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing,*

arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2006;8:596-600.

118. Thiene G, Angelini A, Basso C, Calabrese F, Valente M. Novel heart diseases requiring transplantation. *Advances in clinical pathology : the official journal of Adriatic Society of Pathology* 1998;2:65-73.

119. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2010;23:685-713; quiz 786-8.

120. Corrado D, Leoni L, Link MS et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.

121. Piccini JP, Dalal D, Roguin A et al. Predictors of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2005;2:1188-94.

122. da Fonseca SM, Belo LG, Carvalho H et al. Clinical follow-up of patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2007;88:8-16.

123. Schuler PK, Haegeli LM, Saguner AM et al. Predictors of appropriate ICD therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care center. *PLoS one* 2012;7:e39584.

124. Olde Nordkamp LR, Wilde AA, Tijssen JG, Knops RE, van Dessel PF, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:91-100.

125. Wichter T, Hindricks G, Lerch H et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994;89:667-83.

126. Canpolat U, Kabakci G, Aytemir K et al. Fragmented QRS Complex Predicts the Arrhythmic Events in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2013.

127. Blomstrom-Lundqvist C, Olsson SB, Edvardsson N. Follow-up by repeated signal-averaged surface QRS in patients with the syndrome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *European heart journal* 1989;10 Suppl D:54-60.

128. Leclercq JF, Coumel P. Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *European heart journal* 1993;14 Suppl E:80-3.

129. Turrini P, Angelini A, Thiene G et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 1999;83:1214-9.

130. Komura M, Suzuki J, Adachi S et al. Clinical course of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the era of implantable cardioverter-defibrillators and radiofrequency catheter ablation. *International heart journal* 2010;51:34-40.
131. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
132. Deac M, Alpendurada F, Fanaie F et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2013;168:3514-21.
133. James CA, Tichnell C, Murray B, Daly A, Sears SF, Calkins H. General and disease-specific psychosocial adjustment in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with implantable cardioverter defibrillators: a large cohort study. *Circulation Cardiovascular genetics* 2012;5:18-24.