

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 1 BRUGADA EKG PATERNİNE SAHİP HASTALARDA ARİTMİK
KONTROLLER VE SAĞLIKLI KONTROLLERE GÖRE FONKSİYONEL BARSAK
HASTALIKLARI SIKLIĞININ ROME III TANISAL KRİTERLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Süleyman Anıl SARICA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Can HASDEMİR

İZMİR

2018

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 1 BRUGADA EKG PATERNİNE SAHİP HASTALARDA ARİTMİK
KONTROLLER VE SAĞLIKLI KONTROLLERE GÖRE FONKSİYONEL BARSAK
HASTALIKLARI SIKLIĞININ ROME III TANISAL KRİTERLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. S.Anıl SARICA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Can HASDEMİR

İZMİR

2018

ÖN SÖZ

Bugünlere gelmemde maddi yada manevi desteğini her zaman arkamda hissettiğim , bana çalışmayı ve doğruluğu aşıl原因 ve varlıkları için dahi daima minnet duyduğum , çok sevdiğim annem Mukaddes Sarıca ve babam Metin Sarıca'ya ;

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğum bilgi, birikim ve görüşlerini benimle paylaşıp, beni yönlendiren ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Can Hasdemir'e;

Gerek EÜTF eğitim-öğretim hayatımda gerekse tez hazırlık aşamasında yardım taleplerimi hiçbir zaman geri çevirmeyen, motivasyon sağlayıcı desteğini her zaman hissettiğim , değerli bilgileri ile eğitimim ve tez sürecime büyük katkılarda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Serhat Bor'a ;

Kullanılan anket formunun Türkçeye uygun hale getirilmesindeki emeklerinden dolayı Hemş. Berna Özgürsoy ve yine Prof.Dr. Serhat BOR'a ;

Tez istatistiğim süresince sayısız kez desteğini aldığım ve beni her seferinde içtenlikle yanıtlayan çok değerli hocam Prof.Dr. Mehmet Orman'a ;

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma ;

Dört yılı aşkın süredir birlikte çalıştığımız, tüm iyi ve kötü günleri birlikte göğüslediğimiz ve bu süreçte hep yanımda olan başta Dr. Songül Akkoyun olmak üzere tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma ;

Uzmanlık eğitimim süresince birçok anı paylaştığımız ve desteklerini hissettiğim hemşire , personel ve diğer çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. S. Anıl Sarıca

İzmir – 2018

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
1.1 Brugada Sendromu.....	1
1.2 Fonksiyonel Barsak Hastalıkları.....	26
1.2.1 İrritabl Barsak Sendromu.....	28
1.2.2 Fonksiyonel Şişkinlik.....	36
1.2.3 Fonksiyonel Kabızlık.....	39
1.2.4 Fonksiyonel Diyare.....	46
2.GENEL BİLGİLER.....	48
2.1 Çalışmanın arka planı.....	48
2.2 Çalışma Hipotezi.....	55
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1 Etik Kurul Onayı.....	56
3.2 Olgı Seçimi.....	56
3.3 ÇALIŞMANIN YAPILIŞ YÖNTEMİ.....	58
3.3.1 ROME III Barsak Hastalıkları Tanısal Kriterleri Anketinin Türkçe'leştirilmesi ve geçerliliği.....	59
3.3.2 ROME III Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Tanısal Kriterleri Anketi.....	59
3.3.3 Anket Formunu değerlendirme.....	64
3.3.5 Shanghai Tanı skorlaması.....	69
3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ.....	69

4.BULGULAR.....	70
4.1 Temel Demografik Verilerin karşılaştırılması.....	70
4.2 Kardiyak tanılara göre Rome III tanısal gruplarının karşılaştırmalı bulguları.....	72
5. TARTIŞMA.....	79
5.1 Çalışma Kısıtlılıkları.....	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
7. KAYNAKLAR.....	86

ÖZET

Giriş ve Amaç : Tipik EKG bulguları ile karakterize ve ani kardiyak ölüme neden olabilen Brugada Sendromu vakaların yaklaşık 1/3'ünde olmak üzere SCN5A mutasyonları ile ilişkilidir. SCN5A, kardiyak sodyum kanalı alfa alt birimi olan Nav1.5 proteinini kodlamaktadır. SCN5A kalp dışı dokulardan intestinal düz kas ve interstisyel Cajal hücrelerinde kalptekine %100'e yakın homoloji gösterecek şekilde eksprese edilmektedir. Irritabl Barsak Sendromu hastalarında SCN5A mutasyonları sıklığında artış vardır (vakaların yaklaşık %2'sinde) ve bu mutasyonlar gerçekte barsak dokularında voltaj özelliklerinde ve mekanosensör özelliklerde bozulmayla ilişkilidir. Çalışmamızın amacı, SCN5A fonksiyon kaybettirici mutasyonlarında kardiyak fenotip olarak ortaya çıkan ve moleküler tanının ötesinde klinik bir tanı olan Brugada sendromu yada Tip 1 Brugada EKG paternine sahip hastalarda gerçekten fonksiyonel kökenli barsak semptomlarının artıp artmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem : Çalışmaya daha önceden ilaçla yada spontan olarak Tip 1 Brugada EKG paterni gösteren ve dışlama kriterlerini karşılamayan 148 olgu, Brugada EKG'si ile bağlantılı olduğu bilinen kardiyak aritmileri olup ajmalin indüksiyonu negatif saptanmış 68 olgu ve kardiyak olarak sağlıklı bir popülasyon iken daha önceden gönüllü olarak ajmalin testi uygulatmış 57 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Her bir grupta temel demografik verilerimiz olan cinsiyet ve yaş değişkenleri grupların rahatlıkla karşılaştırılabileceği şekilde dengeli dağılmaktaydı. Gruplarda dışlama kriterlerine uymayan katılımcılara ve ROME III fonksiyonel barsak hastalıkları tanısal kriterlerini yansıtan ve tanıya götüren bir anket formunun Türk toplumu için Türkçe'leştirilerek validasyonu sağlanmış bir örneği doldurtuldu. Anketler vakalara kör kalan araştırmacı tarafından değerlendirildi. IBS, fonksiyonel kabızlık, fonksiyonel diyare ve fonksiyonel şişkinlik tanıları ile anket sonucunda normal/negatif saptanan vakaların kardiyak tanı gruplarındaki sıklıklarına istatistiksel anlamlılık yönünden bakıldı.

Bulgular : Fonksiyonel barsak hastalıklarını içeren çapraz tablolardan elde edilen analizlerde yüzdeler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ve ön planda Tip 1 Brugada EKG paterni gösteren grubunda artmış olan IBS sıklığından kaynaklanıyor gibi görünmekteydi. Tip 1 Brugada paterni olanlarda IBS sıklığı %25(37/148) , aritmik özellikleri olup ajmalin testi negatif saptanmış kişilerde IBS sıklığı %11.8(8/68), sağlıklı kontrollerde ise IBS sıklığı %5.3(3/57) saptandı , artış neredeyse geometrik paterne uymakta ve istatistiksel olarak anlamlıydı(P= 0.001).Aritmik gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde (%25.0'a karşılık %11.8) ajmalin pozitifliği ajmalin pozitifliği ek bir artış sağlamıyor gibi görünmekle beraber(P=0.07) artış anlamlılığa yakındı aritmik-ajmalin negatif olgu sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.Brugada grubunda Fonksiyonel barsak hastalığı ve IBS olan hastalarda Schanghai skorları arasında fark yoktu.Muhtemelen fonksiyonel şikayetler Brugada fenotipinin şiddeti ile ilişkili değil her mutasyon farklı patojen özellikte olduğundan yalnızca SCN5A kanalının bloklanabilirliği ve defekti ile ilişkilidir.

Sonuç : Defektif sodyum kanalına sahip olmanın klinik bir bulgusu olan tip 1 Brugada EKG paaternine sahip kişilerde fonksiyonel barsak şikayetleri anlamlı şekilde fazladır.Brugada Sendromu kardiyak bir tanının ötesinde multisistem genetik bir kanalopatinin bir parçası olabilir.Anı kardiyak arrestlerin önüne geçmek için gastrointestinal şikayetlere yönelik verilecek ilaçlar sodyum kanal blokaj özellikleri ve Brugada Sendromu olasılığı açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler : Brugada , IBS , SCN5A , Functional , Bowel , ROME III

ABSTRACT

Introduction and Aim: Brugada Syndrome, which is characterized by typical EKG findings and may cause sudden cardiac death, is associated with SCN5A mutations, approximately 1/3 of the cases. SCN5A encodes the Nav1.5 protein, the alpha subunit of the cardiac sodium channel. SCN5A is expressed to show close to 100% homology to the heart in intestinal smooth muscle and interstitial Cajal cells from non-cardiac tissues. There is an increase in the frequency of SCN5A mutations in patients with Irritable Bowel Syndrome (approximately 2% of cases), and these mutations are actually related to deterioration in voltage characteristics and mechanosensory characteristics in intestinal tissues. The aim of our study is to investigate whether the symptoms of functional intestinal symptoms increased in patients with real Brugada syndrome which is a clinical diagnosis beyond the molecular diagnosis in SCN5A function loss mutations or with people have Type 1 Brugada EKG pattern.

Materials and Methods : Type 1 Brugada EKG pattern which was previously drug or spontaneously and 148 cases not meeting the exclusion criteria Eighty-six patients with cardiac arrhythmias associated with Brugada EKG and 88 patients with a negative predictive of ajmaline induction were enrolled in the study. In each group, who were our basic demographic data variables of gender and age group were evenly distributed in such a way could be compared easily. Refers to the criteria for non-compliance with the exclusion criteria in the groups and to the diagnostic criteria for ROME III functional bowel diseases and a questionnaire that led to the diagnosis validated for the Turkish society was filled out by translating into Turkish. The questionnaires were evaluated by the researcher who was blind. We evaluated the statistical significance of IBS, functional constipation, functional diarrhea and functional swelling in the cardiac diagnostic groups.

Results : The differences between the percentages in the cross-table analysis of functional bowel diseases were statistically significant and seemed to be due to

the increased IBS frequency in the foreground Type 1 Brugada EKG pattern group. IBS frequency in patients with Type 1 pattern is 25% (37/148), in individuals with arrhythmia specifications and with a negative appearance of ajmaline test 11.8% (8/68, for healthy controls was detected as 5.3% (3/57) . increase was almost suitable to the geometric pattern and meaningful as statistically ($P=0.001$). When the arrhythmic groups were evaluated in themselves (25.0% versus 11.8%), along with the ajmaline positivity did not provide an additional increase, the increase ($P = 0.07$) was close to significance and was thought to be due to the low number of arrhythmic-ajmaline negative cases. In the Brugada group, there was no difference in Schanghai scores in patients with functional bowel disease and IBS. Probably functional complaints are not associated with the severity of the Brugada phenotype, but each mutation is associated with the block ability and defect of the SCN5A channel only because it has a different pathogen character.

Conclusion: Functional bowel complaints are significantly higher in people with type 1 Brugada EKG pattern, which is a clinical sign of having a defective sodium channel. Beyond a cardiac diagnosis, Brugada Syndrome may be part of a multisystem genetic channelopathy. In order to prevent sudden cardiac arrest, drugs for gastrointestinal complaints should be evaluated in terms of sodium channel blockage characteristics and Brugada syndrome.

Key Words: Brugada, IBS, SCN5A, Functional, Bowel, ROME III

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

A. TABLOLAR

Tablo 1 : Brugada Sendromu ile ilişkili genler

Tablo 2 : Brugada Sendromunda malign aritmileri tetikleyebilecek ilaç grupları ve toksinler

Tablo 3 : Brugada Sendromunda Tanımlanmış EKG paternleri

Tablo 4 : Shanghai Brugada Sendromu Tanı Skorlama Sistemi

Tablo 5 : Brugada Sendromunda ayırıcı tanılar

Tablo 6 : Spontan Tip 1 EKG paterni varlığına risk belirteci ek EKG bulguları

Tablo 7 : IBS Manning Kriterleri

Tablo 8 : IBS’de semptomları tetikleyebilen gıdalar ve dış faktörler

Tablo 9 : IBS Alt tiplerine tanısal yaklaşım

Tablo 10 : 2006 Rome III IBS için tanısal kriterler

Tablo 11 : IBS tedavisinde semptom baskınlığına göre seçenekler

Tablo 12 : 2006 Rome III Fonksiyonel şişkinlik için tanısal kriterler

Tablo 13 : Fonksiyonel Kabızlıkta ilaç tedavileri kökenli ve organik ayırıcı tanılar

Tablo 14 : 2006 Rome III Fonksiyonel Kabızlık için Tanısal Kriterler

Tablo 15 : Fonksiyonel kabızlığın tedavi seçenekleri

Tablo 16 : Fonksiyonel Diyare Ayırıcı Tanıları

Tablo 17 : Gastrointestinal Semptomatolojide Alarm Semptomları

Tablo 18 : 2006 Rome III Fonksiyonel Diyare için Tanısal Kriterler

İstatistik Tablo 1 : Kardiyak Gruplar arası cinsiyet dağılımı

İstatistik Tablo 2 : Kardiyak tanı üçlü grupta yaşın nümerik dağılımı

İstatistik Tablo 3 : Kardiyak tanı ikili grupta yaşın nümerik dağılımı

İstatistik Tablo 4 : Tüm kardiyak tanı gruplarında Migren tipi başağrısı sıklığı

İstatistik Tablo 5 : Tüm kardiyak Gruplarda Fonksiyonel Barsak Hastalığı sıklıkları

İstatistik Tablo 6 : IBS ve diğer FBH'a göre düzenlenmiş sıklıklar

İstatistik Tablo 7 : İkili Kardiyak grupta IBS ve diğer FBH'larına göre düzenlenmiş sıklıklar

İstatistik tablo 8 : İkili Kardiyak Grupta Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Sıklıkları

İstatistik Tablo 9 : Tüm kardiyak tanı gruplarında Fonksiyonel barsak Hastalığı sıklığı

İstatistik Tablo 10 : İkili kardiyak grupların karşılaştırılmasında fonksiyonel barsak hastalığı sıklığı

İstatistik tablo 11 : Aritmik grupların Rome III açısından karşılaştırılması

İstatistik Tablo 12 : IBS ve diğer fonksiyonel barsak hastalıkları açısından aritmik gruplarda sıklıklar

İstatistik Tablo 13 : Aritmik grupların herhangi bir fonksiyonel barsak hastalığı varlığı açısından karşılaştırılması

İstatistik Tablo 14 : Brugada grubunda Fonksiyonel Barsak hastalığı varlığına göre Shanghai Skoru

İstatistik Tablo 15: Brugada Grubunda Rome III tanılarına göre Shanghai Skoru

B. ŞEKİLLER

Şekil 1 : Brugada Sendromunda Aritmogenez Patofizyolojisi

Şekil 2 : J dalga Sendromlarında Aritmik olay riskini arttıran durum ve belirteçler

Şekil 3 : Tip 1 Brugada EKG paterninde tedavi yaklaşımı

Şekil 4 : Bristol Dışkı Skalası

Şekil 5 : Nav1.5 sodyum kanal topolojisi

Şekil 6 : Tip 1 Brugada Paterni ile ilişkili Aritmik Durumlar

KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT : 5-Hidroksi Triptamin

AF : Atrial Fibrilasyon

AJ(+)/(-) : Ajmalin testi pozitif/negatif grup

AR(+)/(-) : Aritmi öyküsü pozitif/negatif grup

ARVC/ARVD : Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomyopatisi/Displazisi

AT : Atrial Taşikardi

AV : Atrioventriküler

AVNRT : Atrioventriküler Nodal Reentran(Tekrar girişli) Taşikardi

AVRT : Atrioventriküler Reentran(Tekrar girişli) Taşikardi

BrG : Brugada Grubu

BrS : Brugada Sendromu

Ca : Kalsiyum

CD : Cluster of differentiation / Doku Farklılaşma kümesi

CRP :C-Reaktif Protein

CYP4A : Sitokrom P450 4A

EKG : Elektrokardiyografi

EPS : Elektrofizyolojik Çalışma

ERP : Efektif Refrakter Periyod

FBH : Fonksiyonel Barsak Hastalığı

FDy : Fonksiyonel diyare

FGIH : Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar

FK : Fonksiyonel Kabızlık

FODMAP : Fermente Edilebilir Oligo-Di-Monosakkaritler ve Polyoller

FŞ : Fonksiyonel Şişkinlik

GI : Gastrointestinal

GOF : Gain-of-Function / Fonksiyon kazandırıcı mutasyon

HV : His-Ventrikül intervali

IBS : Irritabl Barsak Sendromu

ICD : İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör

İst.Tablo : İstatistik Tablo

K : Potasyum

KKB : Kalsiyum Kanal Blokeri

KPM : Kalıcı Pace Üretici

LAD : Sol Ön inen Koroner Arter

LAP : Lenfadenopati

LBBB : Sol dal bloğu

LOF : Loss-of-Function / Fonksiyon kaybettirici mutasyon

Na : Sodyum

NO: Nitrik oksit

NSAİ : Steroid yapıda olmayn antiinflamatuvarlar

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PRELUDE : PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE registry/kayıt çalışması

QTc : Düzeltilmiş QT aralığı

RBBB : Sağ dal bloğu

RCA : Sağ Koroner Arter

RF :Radyofrekans

RV : Sağ Ventrikül

RVOT : Sağ Ventrikül Çıkış Yolu

SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TSH : Tiroid Stimüle edici Hormon

USG : Ultrasonografi

VF : Ventriküler Fibrilasyon

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptit

VT : Ventriküler Taşikardi

SVW : Singh-Vaughan Williams Antiaritmik İlaç Sınıfları

WPW : Wolf Parkinson White Sendromu

1.GİRİŞ

1.1 BRUGADA SENDROMU

1.1.1 Tanım ve Genel bilgiler

Brugada Sendromu , ilk kez Martini ve ark.tarafından 1989'da tanımlanmış ardından ise Brugada kardeşler tarafından 1992 yılında adlandırılmış bir klinik antite olup , yüzey EKG'sinde özellikle sağ taraflı prekordiyal derivasyonlarda sağ dal bloğu paternine de benzeyen tipik bulgular gösteren , yapısal olarak normal kalbe sahip kişilerde artmış idiyopatik ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olabilen değişken penetrans ile genellikle otozomal dominant kalıtmımlı bir kanalopati hastalığıdır.Yüzey EKG'sinde tipik olarak sağ dal bloğunu andıran özellikle V1- V2 derivasyonlarında ve bazen de inferior derivasyonlarda izlenen ST elevasyonları ile karakterizedir(1-3).Bu EKG paterni sıklıkla maskelenmiştir ve dinamik olarak açığa çıkar.

Genel olarak gözle görülen bir yapısal kalp anormalliği ile beraber olmadığı düşünülse de , bazı çalışmalarda hafif düzeyde de olsa ventiküler anormalliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir(4).

Bazı ilaç ve durumlar konjenital olmayan bir şekilde Brugada EKG paterni yaratabilir.Yani kişide spontan olarak Brugada ST değişikliği mevcutken , provakasyon testi negatiftir.Brugada sendromu olmadan tip 1 Burgada EKG paternini isimlendirirken , kazanılmış Brugada sendromu , Brugada benzeri EKG paterni , Brugada benzeri EKG bulguları , Brugada benzeri EKG ST anormallikleri yada Brugada sendromu mimikrisi kullanılsa da son yıllarda bu durum Brugada fenokopisi olarak tanımlanmaktadır(3).Brugada EKG'sini taklit eden bu kazanılmış durumlar (5-7) şunları içerir :

Atipik RBBB , Sol ventrikül hipertrofisi , Erken repolarizasyon , Akut perikardit , Akut Myokard iskemisi yada enfarktüsü , Akut inme , Pulmoner Emboli , Prinzmetal anjina , Aort diseksiyonu , Otonom sinir sistemi anormallikleri , Duchenne musküler distrofi , Tiamin eksikliği , Hiperkalemi , Hiperkalsemi , Hipotermi , Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi(ARVC) , Pektus excavatum , Sağ ventrikül çıkış yoluna mekanik bası(Mediastinal tümör yada hemoperikardiyum gibi) , Egzersiz.

Brugada fenokopisi diyebilmek için , 1) Brugada benzeri EKG paterni 2) Tanımlanabilir altta yatan bir neden , 3) Altta yatan nedenin çözülmesi ile EKG paterninde

düzelme , 4) Genç birinci derece akrabalarda(<45 yaş) ani kardiyak ölüm hikayesinin yada tip 1 Brugada paterninin olmaması , 5) Senkop , nöbet veya nokturnal agonal solunum gibi semptomların olmaması ve 6) Sodyum kanal bloker testinin negatif olması gerekmektedir(8).

Ayrıca semptomun var olup olmamasına göre de Brugada paterni ve Brugada sendromu isimlendirmesi farklılık göstermektedir. Tipik EKG bulguları ile birlikte asemptomatik olup diğer klinik kriterleri de karşılamayan durumlara Brugada paterni denir. Buna karşılık , tipik EKG özellikleri yanında ani kardiyak ölüm yada sürekli ventriküler taşiaritmi yaşanmış olması , yada bir yada daha fazla diğerilişkili klinik kriter varlığı durumunda ise Brugada Sendromundan bahsedilmektedir. Süreksiz ventriküler taşikardi yada prematür ventriküler atımlar Brugada sendromunu karşılamayıp Brugada paterni şeklinde adlandırılabilir(3).

Brugada Sendromu ayrıca son yıllarda erken repolarizasyon sendromu ile birlikte J dalga sendromları içerisinde anılmaktadır(9).

1.1.2 Epidemiyoloji

1.1.2.1 Sıklık

Güneydoğu Asya'da(Özellikle Tayland , Filipinler , Japonya gibi) daha sık görülen hastalığın popülasyon temelli farklı çalışmalardan elde edilen sıklığı çalışılan topluma göre değişmekle birlikte ortalama 1/1000 düzeyindedir(5,10). Japonya ve Filipinlerde %0.15-0.2 seviyelerinde iken , Avrupa ve Kuzey Amerika' da sıklık %0.005'lere dek düşer(8). Gerçek prevalans ise asemptomatik hastaların fazla olması nedeniyle belki de daha fazladır(11). Asya'da bazı bölgelerde genç erkeklerde ani ölümlerinin en sık nedeni olarak görülmektedir. Fakat Brugada paterni EKG'si olanlar arasında Brugada sendromu prevalansı çok iyi tanımlanmış olmasa da Brugada patern EKG'si olanların bazı meta-analizlerinde 2.5 yılda yaklaşık %10 olay oranı gösterilmiştir(12).

1.1.2.2 Cinsiyetin etkisi

Brugada Sendromu erkeklerde kadınlara göre 8-10 kat daha fazladır(13,14). Otozomal dominant kalıtıma rağmen bunun neden böyle olduğu net bilinmemekte fakat erkeklerdeki potasyum dışa akımının daha güçlü oluşu ve testosteron düzeylerinin(iyon akımları üzerine etkileri mevcuttur) yüksekliği bunun nedeni olarak bazı çalışmalarda ileri sürülmektedir(15-17). Ayrıca bu durumlar erkeklerde klinik belirtilerin de

daha fazla olmasına katkı sağlıyor olabilir. Testosteronun epikardiyal aksiyon potansiyeli notch'unun altında yatan iyonik akımları modüle ettiği düşünülmektedir.

1.1.2.3 Tanı yaşı

Brugada sendromu sıklıkla asemptomatiktir. Hastaların yaklaşık 1/3'ü senkop , arrest gibi nedenlerle saptanır. Brugada paterni EKG'sine ve Brugada Sendromuna sıklıkla erişkinlikte tanı konur. Ortalama tanı yaşı 45 ± 10 'dur(18,19).

1.1.3 Genetik Altyapısı ve Patofizyoloji

1.1.3.1 Brugada Sendromu Genetiği :

Brugada sendromu genellikle değişken penetrans ile otozomal dominant olarak kalıtılan bir hastalık olsa da vakaların kayda değer bir kısmı sporadik olarak ortaya çıkabilmektedir(5,20).

Kardiyak sodyum , potasyum ve kalsiyum kanal genleri , sağ ventriküler anormallikler , vagal tonus , ateş , psikostimulan ilaç , trisiklik antidepresanlar ve toksik maddeler(örn kokain) gibi çeşitli faktörler sendromun klinik ve elektrokardiyografik özelliklerinin ortaya çıkmasında etkilidir.

Brugada Sendromunda genellikle en çok etkilenen bölge sağ ventrikül çıkış yolunun anterior bölgesidir(21). Öyle ki bazı araştırmacılar , her ikisi de primer olarak sağ ventrikülü etkilemesinden ve ortak plakofilin-2 mutasyonlarını gösterebilmesinden dolayı ARVD ve Brugada sendromunun benzer hastalık spektrumunun iki ucundaki hastalıklar olduğunu bile öne sürmüşlerdir. Bu görüşe göre , yapısal anormallikler ARVD'den Brugada sendromuna doğru gidildikçe azalarak sağ ventrikül çıkış yoluna lokalize kalmaktadır(22,23). Fakat son dönem ARVD sol dal bloğu morfolojisinde sıklıkla katekolaminlerle tetiklenen monomorfik VT ile ilişkili iken Brugada Sendromu daha sıklıkla uykuda yada istirahatte meydana gelen polimorfik VT ile ilişkilidir. Ayrıca yine , ARVD hastalarının %16'sında pozitif ajmalin testi de bildirilmiştir(24,25).

Histopatolojik olarak da , Brugada Sendromlu bir hastada , gerçekte RV ve RVOT'da akım-yük dengesizliği ve uyarılma yetersizliğini arttırabilecek yapısal anormallikler gözlenmiştir(4,26,27).

Brugada Sendromu hastalarının genetiği henüz çok açık değildir. Vakaların sadece %35'inden azında mutasyon izlenebilmektedir(28) . Günümüze dek yaklaşık Na , K , Ca ve

Funny akımlarını etkileyen 20 adet gende mutasyonlar saptanmıştır(29). Bilinen mutasyonlar içinde en çok bilineni vakaların %11-25'inden sorumlu olan ve bugüne dek 300'den fazla patojenik olabilen varyantı tanımlanmış SCN5A geni mutasyonlarıdır ve fonksiyon kaybettirici mutasyonları Brugada Sendromundan sorumlu olabilmektedir(19,30,31). SCN5A geni tetradoksine dirençli olan kardiyak sodyum kanalı alfa altünitesi Nav1.5'yi kodlar. İnsan DNA'sında 3. Kromozom(3p21-24) üzerinde lokalizedir. Bu kanal kalpte bulunan esas voltaj kapılı Na kanalıdır ve aksiyon potansiyelinin faz 0 yükselici aşamasından sorumludur(32). Her biri intraselüler yada ekstraselüler loplara bağlanan 6 adet transmembran heliks içeren yapısal olarak homolog olan dört bölgeden oluşur(33).

SCN5A'daki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar Brugada Sendromu dışında , Hasta sinüs sendromu , Progresif kardiyak ileti sistemi hastalığı (Lenegre Hastalığı) , Brugada bulguları olmadan idiyopatik VF , atriyal aritmiler (Fibrilasyon ve Flutter) gibi overlap hastalıklar , dilate kardiyomyopati ve erken repolarizasyon sendromu ile ilişkilidir , fonksiyon kazanımı mutasyonları ise multifokal Ektopik purkinje ilişkili prematür atımlar ve uzun QT tip 3 ortaya çıkabilmektedir(29,34). Yani mutasyonlar "Overlap Sendromlar" ile ilişkili de olabilmektedir.

Brugada Sendromundan aritmogenezde temel olarak sorumlu iyonik patolojiler , hücre içine azalmış Na akımı (INa) , Hücre içine azalmış Ca akımı(ICa) ve hücre dışına artmış potasyum(IK) akımıdır(29). İlişkili mutasyonlar **Tablo 1'de** sunulmuştur.

SCN5A'daki fonksiyon kaybettiren mutasyonlar sonucunda Na kanallarından geçiş gecikmiş aktivasyon , erken inaktivasyon veya inaktivasyondan yavaş toparlanma şekillerinde değişebilir(35).

Bu akımları etkileyen farklı mutasyonlar hastalığın patogenezinde rol oynayacaktır. Na kanallarını etkileyen genler içerisinde SCN5A'dan başka SCN1B , SCN2B , SCN3B gibi Na kanal genleri de mevcuttur(36-38). Ayrıca , güncel olarak , esasen nöronal Na kanalı olan Nav1.8'i kodlayan SCN10'daki mutasyonlarında Brugada Hastalarının yaklaşık %15 gibi önemli bir bölümünden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. SCN10 mutasyonunun vahşi tip SCN5A ile koekspresyonunun sodyum kanalında major fonksiyon kaybına akımda azalma ve inaktivasyondan daha yavaş toparlanmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca SCN10 mutasyonları daha uzun PR aralığı ile ilişkilidir(28).

Ayrıca hücre içi ve hücre dışı mimaride sodyum kanalı ilişkili olabilen proteinleri kodlayan genler ve Na kanal ekspresyonunu etkileyen genlerdeki mutasyonlarda hücre içine

Na akımında bozukluğa yol açacağından Brugada Sendromu ile ilişkili olabilmektedir. Bu güne dek tanımlanmış non-Na kanalı bu gen ve proteinler arasında ; Gliserol 3-fosfat dehidrogenaz 1 benzeri protein (GPD1-L) , RANGRF(MOG1) , Desmosomal bileşen plakofilin-2 , Sarkolemmal membran ilişkili protein (SLMAP) , Transkripsiyon faktör HEY2 , Fibroblast büyüme faktörü homolog(FGF12) mevcuttur(39-44).

Tablo 1 : Brugada Sendromu ile ilişkili genler			
Sodyum akımları [I_{Na}]	Kalsiyum akımları [I_{Ca}]	K akımları [I_K]	Diğer
<u>1.Sodyum kanalı</u> <u>Genleri</u> SCN5A(Nav1.5) SCN10A(Nav1.8) SCN1B(Nav β1) SCN2B(Nav β2) SCN3B(Nav β3) <u>2.Sodyum kanalı</u> <u>modifiye edici</u> <u>genler</u> GPD1-L MOG1 Desmosomal bileşen plakofilin-2 SLMAP HEY2 (Kardiak arrestle ilişkili bulunmuştur) FGF12	CACNA1C (Alfa 1) CACNB2 (Beta 2) CACNA2D (Alfa 2 , Delta)	<u>I_{to} kanalları ile</u> <u>ilişkili olanlar</u> KCNE3 , KCND3 , KCNE5 , SEMA3A(endojen potasyum kanal inhibitörü) , KCNAB2 KCND2 <u>I_{K-ATP} ile ilişkili</u> <u>olanlar</u> KCNJ8 , ABCC9 <u>I_{Kr} ile ilişkili</u> <u>olanlar</u> KCNH2	HCN4(Funny kanal) TRPM4

Ayrıca , L-tipi kalsiyum kanal alt birimlerini kodlayan CACNA1C , CACNB2 , CACNA2D genlerindeki meydana gelebilecek fonksiyon kaybettirici mutasyonlar da Brugada sendromu vakalarının yaklaşık %12'si ile ilişkilidir(45). Bu tarz kalsiyum kanal

mutasyonlarında QTc kısalması hatta kısa QT sendromu olabilirken klasik Brugada Sendromunda QT intervalinde değişiklik beklenmez(29,46).

Potasyum kanallarındaki mutasyonlar ise fonksiyon kazanımı ile ilişkilidir. Özellikle sağ ventrikül ve çıkım yolunda belirgin fonksiyon gösteren epikardiyal potasyum kanallarındaki disfonksiyonlar hastalıkla ilişkili olabilmektedir. Aksiyon potansiyeli repolarizasyonunun farklı evrelerinde işlev görebilen farklı potasyum kanallarındaki mutasyonlar gösterilmiştir. Bu mutasyonlar arasında voltaj ile düzenlenen Ito akımları ile ilişkili olan genler , KCNE3 , KCND3 , KCNE5 , SEMA3A(endojen potasyum kanal inhibitörü) , KCNAB2 ve KCND2'dir(47-52). KCNJ8 , ABCC9 ve KCNH2 diğer sorumlu potasyum kanalı genleridir(53-55).

Funny kanal akımında fonksiyon kaybettirici mutasyon yaratan HCN4 gen mutasyonları ve Lenegre Hastalığında rol alan TRPM4 genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar da Brugada Sendromu ile ilişkili bulunmuştur.

1.1.3.2 Brugada Sendromunda Aritmogenezin Patofizyolojisi :

Azalmış Sodyum içe akımı (I_{Na}) , azalmış kalsiyum içe akımı(I_{Ca}) yada artmış potasyum dışa akımı(I_K) sağ ventrikül çıkım yolunda bazı dengeleri değiştirir. İleti velositesi , azalan Na akımı ile düşer. Ayrıca azalan sodyum ve kalsiyum akımları yada artmış potasyum akımları , epikardiyal aksiyon potansiyeli süresini kısaltır , aksiyon potansiyeli süresinde bir alternans yaratır. Aksiyon potansiyeli süresindeki bu değişimler artmış transmural repolarizasyon dengesizliğine de yol açar. Refraktör engeller ortaya çıkar ve tek yönlü ileti blokları oluşabilir. Ayrıca aksiyon potansiyel süresindeki kısalma ve düzensizlikler azalmış ileti velositeleri ile eksitasyon dalga boyunda da azalmaya yol açar. Eksitasyon dalga boyunda azalma , refratör engeller ve meydana gelen ileti blokları dairesel yada spiral reentrilere yol açarak Brugada sendromunda aritmogenezin moleküler ve elektrofizyolojik temelini oluştururlar(29).

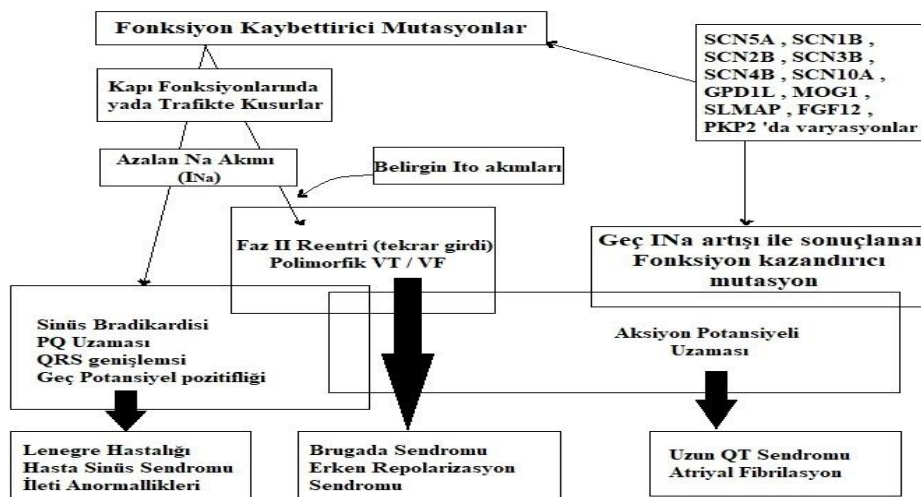
Non invaziv EKG haritalamada RVOT'da gecikmiş aktivasyon , yavaş ileti , ventriküler duvar tabakalarında repolarizasyon dispersiyonu ve RVOT ile dinlenimdeki sağ ventrikül arasında abartılı repolarizasyon gradientleri göstermektedir. RVOT, Brugada Sendromunun elektrofizyolojik ve anatomik substratıdır. Transmural voltaj gradientleri bu bölgeyi gören derivasyonlarda yüzey EKG'sine ST elevasyonu olarak yansır(56).

Mutant sodyum kanalı taşıyan myositlerde faz 0'da depolarizasyon küntleşir ve karşı dengeleyicisi olan Ito akımları(Faz1) görece yada gerçekten daha belirgin hale gelebilir. Ito

akımlarının belirgin olduğu LVOT epikardında bu durum daha belirgindir. Başlangıç depolarizasyondaki azalma ve faz 2'de depolarize durumu koruyan Ca kanal aktivasyonundaki azalma aksiyon potansiyelinin faz 2 aşamasını belirgin olarak kısaltır. Ventriküler aritmiler hem normal hem patolojik sodyum kanallarının aynı dokuda olmasından yada bu kanalların miyokardın üç tabakasında da farklı etkiler yaratmasından sağ ventriküldeki miyokardiyal refrakter periyodlardaki heterojenlik nedenli oluşabilir. Epikarddaki farklı refrakter periyodlara sahip myositler sürekli aritmeyi başlatan tetikleyicileri oluşturabilir.

Sodyum kanal fonksiyonu etkilenmiş hücreler aksiyon potansiyelini iletmede başarısız olabilir ve lokalize bloklar oluşabilir. Aynı hücrelerdeki Faz 2'deki kısalma sonucu refrakter periyod daha kısa sürer ve hücre etraftaki hücelere göre kısa sürede tekrar uyarılabilir hale gelir. Hem ileti bloğu hemde refrakter periyoddaki bu kısalma birlikte lokalize reentrinin substratını oluşturur. Bu durum faz 2 reentri olarak tanımlanır. Faz 2 reentriden kaynaklanan yakın çiftleşmiş erken vurular sürekli ventriküler aritmileri presbite eder(56)(Şekil 1). Ventriküler aritmileri kısa intervale çiftleşen ventriküler erken vurular tetikler.

ICD kayıtlarından elde edilen verilerde aynı morfolojiye sahip ventriküler fibrilasyonu başlatan sık ve spontan erken vuruların aritmi başlangıcından önce arttığı gözlenmiştir(57).



Antzelevitch et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report. Europace (2017) yayımından esinlenilmiştir

Şekil 1 : Brugada Sendromunda Aritmogenez Patofizyolojisi

Vagal tonusdaki yükseklik bradikardi ve Ito akımlarının seviyesini arttırarak aritmiyi tetikler(8).

Ateş ,Na akımlarının inaktivasyonunu ve Ito akımlarının inaktivasyondan toparlanma sürecini hızlandırarak , EKG'nin ortaya çıkışını ve ventriküler aritmileri tetikler , hipotermi ise Ica aktivasyonunu yavaşlatarak Ito akımlarının karşılanamamasına neden olur ve faz II reentriyi arttırır(58).Hipotermi ayrıca Brugada EKG'sini taklit eden patrenler oluşturabilir.

1.1.3.3 Brugada Sendromunda Kardiyak Yapısal Anormallikler :

Brugada sendromunda eko , stres testi ve kardiyak MRI gibi yöntemlerde sıklıkla yapısal anormallik işareti yoktur.Yakın zamana kadar görünüşte normal kalplerde olduğu söylenirdi , fakat bazı kanıtlar RVOT dilatasyonu , lokalize inflamasyon ve RVOT epikardiyumunda fibrozis gibi yapısal veya mikroskobik anormallikleri de ortaya koymuştur.Heterozigot SCN5A 'lı fare deneylerinde sağ ventrikülde yaş-bağımlı fibrozis ortaya konmuştur.Biyopsilerde ST elevasyonalrdaki rezolüsyonla beraberlik gösteren myokardit bulguları olabilir.Bazı postmortem incelemelerde gap junction bağlantılarda azalma ve interselüler kollajen birikimi ortaya konmuştur(26,59-63).

Esasen ARVD ile de ilişkili bir gen olan Plakofilin-2 mutasyonuna sahip Brugada Hastalarının gap junctionların bulunduğu interkale disklerdeki Na kanallarında azalma gözlenmiştir.Sodyum akımlarında azalma meydana gelir.Hem Brugada Hem ARVD'yi connexom hastalığı olarak görenler de mevcuttur(64).

MRI ve elektrom beam BT çalışmaları , sağ ventrikülde ve daha az ölçüde sol ventrikülde duvar hareket kusurları ve azalmış kasılma fonksiyonunu ve RVOT dilatasyonunu içeren güç algılanan yapısal anormallikleri tutarlı bir şekilde ortaya koymuştur.Bu bulgular spontan tip 1 paterni olan hastalarda ilaçla indüklenen yada kontrollere göre daha belirgindir(8,65).

SCN5A mutasyonlu ve mutasyonsuz olarak hastaların ayrıldığı tek bir çalışmada , RVOT ölçümleri veya RV ejeksiyon fraksiyonunda farklılık gözlenmedi , LV ölçümleri ve ejeksiyon fraksiyonunda SCN5A mutasyonu olanlarda hafif daha fazla azalma gözlendi.Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RV ve LV ölçümlerinde anlamlı farklılıklar gözlendi.Bu çalışmalardaki , kardiyak dilatasyon ve azalmış kontraktilete fibrozis ve yağlı dejenerasyon gibi beklide görüntülemelerde uzaysal çözünürlüğün düşüklüğünden kaynaklandığı için belirlenemeyen yapısal değişikliklere bağlandı(66).Brugada sendromu hastalarında , azalmış yada erken sonlanan kalsiyum kanal aktivasyonu sonucu myositteki

kalsiyum azlığının özellikle RVOT'daki duvar hareket kusurları , kontraktilite ve ejeksiyon fraksiyonu azalışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aksiyon potansiyellerindeki azalmanın yarattığı hibernasyon benzeri durumun uzun süreçte hücre içi lipit birikimi , vakuolizasyon ve konneksin 43 dağılımının bozulması gibi hafif yapısal değişikliklere neden olabildiği ileri sürülmüştür. Bazı güncel çalışmalar aritmojenik substrat yaratan bu değişikliklerin bazılarının Brugada Sendromu fenotipinin nedeni yerine sonucu da olabileceğini hipotez etmektedir.

1.1.4 Brugada Paternini ve Aritmiyi tetikleyici Durumlar

Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge , bazı metabolik faktörler , hormonal altyapı ve ilaçlar sadece EKG'nin ortaya çıkışını değil aynı zamanda ventriküler aritmilerin oluşumuna da katkı sağlar ve mümkünse düzeltilmelidir(8). Bu modüle edici faktörler arasında;

- 1) Ateş yada hipotermi
- 2) Vagotonik ajanlar ve manevralar
- 3) Elektrolit düzensizlikleri(Özellikle hiperkalemi yada hipokalemi , hiperkalsemi ve hiponatremi)
- 4) Bazı hormonal anormallikler (Özellikle testeteron fazlalığı)
- 5) İlaçlar ve toksik ajanlar(özellikle alkol ve kokain) bulunmaktadır.

Kokain sodyum kanal blokajı ile lokal anestetik etki gösterir ayrıca kalpte sınıf 1 antiaritmik gibi davranarak Brugada EKG paternini ortaya çıkarabilmektedir(67).

Brugada Sendromunda EKG ve ventriküler taşiaritmileri tetikleyici olabilecek ilaçlar güncellenen bir biçimde www.brugadadrugs.org web sitesinde detaylandırılrsa da temel olarak bazı ajanlara dikkat etmek gerekmektedir. Brugada Sendromunda dikkat edilmesi gereken modifiye edici olabilen farmakolojik ve toksik ajanlar **Tablo 2'**de gösterilmiştir(8,68) :

Tablo 2 : Brugada Sendromunda malign aritmileri tetikleyebilecek ilaç grupları ve toksinler

- A. Antiaritmik ilaçlar
- a. Özellikle Vaughan-Williams Sınıf IC ve Sınıf 1A sodyum kanal bloker özellikli antiaritmikler(Flekainid , prokainamid , propafenon , dizopramid , lidokain)
 - b. Kalsiyum Kanal blokerleri (Sınıf IV)
 - c. Beta blokerler(Sınıf II)
 - d. Amiodarone ve Vernekalant(Sınıf III)
- B. Antianjinal ajanlar
- a. Kalsiyum kanal blokerleri(Verapamil) ,
 - b. Nitratlar ,
 - c. Nikorandil , diazoksid ve minoksidil gibi potasyum kanal açıcılar
- C. Psikiyatrik ajanlar
- a. Unisiklik* , Trisiklik** veya tetrasiklik*** antidepresanlar (Bupropion* , Amitriptilin** , klomipramin** , desipramin** , nortriptilin** , imipramin** , maprotilin***)
 - b. Fenotiyazin türevi antipsikotikler(Klorpromazin , flufenazin , trifluofenazin , perfenazin)
 - c. SSRI'lar(Fluoksetin , paroksetin , fluvoksamin)
 - d. Lityum
 - e. Benzodiyazepinler
- D. Antiepileptikler (Örn.Okskarbezepin , karbamazepin , fenitoin)
- E. Genel ve Lokal Anestetik etkili ajanlar (Propofol , Bupivakain , Prokain , Ketamin)
- F. Narkotik Analjezikler (Tramadol)
- G. Kolinergik ajanlar(Edrofonyum)
- H. Dopamin antagonisti antiemetikler(Metoklopropamid)
- I. H1 histamin antagonistleri (Difenidramin , dimenhidrinat)
- J. Ergot alkaloidleri (Ergonavine – Vazospastik anjina testi)
- K. Toksik ajanlar (Alkol aşırı alımı , Kokain , Marihuana)

1.1.5 Klinik Başvuru Şekli

Brugada Sendromu hastalarının 2/3'ü tanı anında asemptomatiktir.1/3'ü ise semptomatik olarak yakalanır(69).Birçok klinik belirti hayatı tehdit edebilen ventriküler aritmilerden kaynaklanır(5).

Hastalar sıklıkla preoperatif değerlendirme , yıllık kontrol yada herhangi başka bir nedenden dolayı çekilen EKG'ler sonrasında yada Brugada Sendromlu bir probandin aile taraması sırasında tanı almaktadır(69).

Brugada Sendromu ile ilişkili semptomlar şunları içerir :

1. VF yada hayata döndürülmüş ani kardiyak ölüm (Gündüze oranla geceleri daha sık)
2. Senkop (Olasılıkla aritmik yada vazovagal).
3. Nokturnal agonal solunum
4. Çarpıntı hissi (Non-Sustained ventriküler aritmiler yada Atriyal Fibrilasyon)
5. Göğüste huzursuzluk-ağrı

Ani kardiyak ölüm vakaların 1/3'ünde ilk semptom olabilmektedir.İskemik yada non iskemik kardiyomyopatilerde sıklıkla monomorfik VT'lerden kaynaklanan ani ölümler izlenirken , ani ölüm yada senkop ile presente olan Brugada Sendromu hastaları ventriküler Fibrilasyon yada Polimorfik VT'ye sahiptir(70).

1.1.5.1 Senkop :

Senkop temel olarak 3 gruba ayrılabilir(71).

Grup 1 : (Aritmik Senkop): Kendiliğinden sonlanan VT/VF ataklarından kaynaklanır. Tanısı temel olarak 4 kritere dayanır : 1) Prodromun olmaması yada çok kısa sürmesi(<10sn) , 2) spesifik tetikleyicilerin olmaması , 3) bilinç kaybının kısa sürmesi ve 4) bilinçsiz süreçten hızlı bir şekilde toparlanma , ciddi kafa yada ekstremitre travmaları , üriner inkontinans tonik/klonik bir aktivite aritmik senkopu desteklesede ne mutlaka olmak zorunda ne de tanı için yeterli kanıtı sağlamaktadır.

Grup 2: (Non-Aritmik Senkop) : Nörokardiyojenik kökenli senkoptur.Bilinç kaybı öncesi terleme , bulantı , solukluk gibi semptomlarla kendini belli eder.Bilinçsiz kalınan süre daha uzun sürer(<1dk) ve kişilerin genellikle ciddi bir fiziksel hastalığı yoktur.

Grup 3: (Belirsiz senkop) : Herhangi bir nedenden çelişkili yada grup 1 veya 2'ye dahil edilemeyen hastalardır.Nöbet benzeri semptomlar , prodromsuz vazovagal semptomlar bu gruba girer.

Brugada Sendromu hastalarında senkop sıklığı yaklaşık %30'dur.Klinik bulguların aritmik senkobu düşündürdüğü vakarların oranı azımsanmayacak düzeyde %40'lardadır.Non aritmik senkop ise %30 olarak gözlenir.

1.1.5.2 Çarpıntı :

Brugada sendromunda ventriküler aritmilere bağlı çarpıntı çok yaygın izlenmez.Çarpıntı özellikle de genç erkeklerde atriyal fibrilasyonla ilişkili olabilmektedir.Öyle ki hastalığın ilk başvuru nedeni atriyal fibrilasyona bağlı çarpıntı olabilmektedir(72,73).Brugada sendromu hastalarında AF insidansı %20'lere çıkmaktadır ve daha ciddi hastalık ve ventriküler fibrilasyon riski ile birliktelik göstermektedir(74).Atriyal fibrilasyona ait bu veriler sodyum kanal anormalliğinin sadece ventrikül değil atriyum myokardını da etkilediğini düşündürmektedir.

Testosteronun etkisi ile olduğu düşünülmele Brugada Sendromu hastaları %75'in üzerinde erkektir .Sendrom tipik olarak erişkinlikte belirti verir , malign aritmilerin en çok meydana geldiği dönem 30-50 yaşlar arasındır , ani ölüm için ortalama yaş 41 ± 15 'tir(8,75).

Ventriküler taşiaritmiler sıklıkla vagal tonusun yüksek olduğu istirahat yada uyku esnasında meydana gelir.Öyle ki yapılan çalışmalarda egzersiz sonrası toparlanma döneminde ST elevasyonlarında belirginleşme izlenmiş ve bu hastalarda sonlanımların daha kötü olduğu görülmüştür(76).

Radyonüklid kullanılarak sempatik sinir uçlarının işaretlendiği ve Brugada sendromunda otonomik disfonksiyonun araştırıldığı bir çalışmada Brugada sendromu olan kişilerde sempatik sonlanımlarda radyonüklid reuptaki azalmıştır(77).Ventriküler aritmileri kısa intervalli ventriküler erken vurular tetikler.

Ateşli veya hipotermik süreçler J nokta elevasyonunu ortaya çıkardığı , belirginleştiği gibi ventriküler aritmilere de neden olabilmektedir.

1.1.6 Tanı ve Ayırıcı tanı

Brugada sendromu J dalga sendromlarından bir tanesidir.J dalgası QRS ile ST segmentinin bağlantı noktasıdır ve depolarizasyonun bitişi ile repolarizasyonun başlangıcını yansıtır(29).

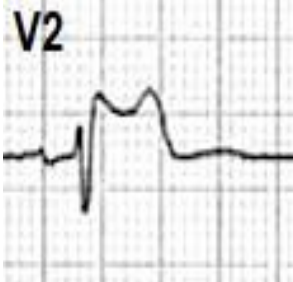
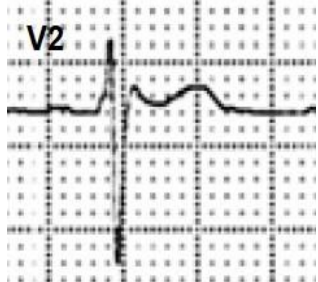
Brugada sendromunda tanı EKG ve klinik özelliklere göre konmaktadır.Brugada Sendromunda bugüne kadar 3 farklı repolarizasyon özelliği gösteren EKG (Tip 1 , Tip 2 ve Tip 3) tanımlanmışsa da son bildirilerde aritmiler ve ani kardiyak ölümle ilişkili olan formu tip 1 olmasından dolayı Tip1 EKG'nin tanısal kabul edilmektedir.

Brugada Sendromu EKG paternleri(75,78)

Tip 1 : Kemer tipi(Coved tip) : Belirgin kemerli ST segment elevasyonu gösteren $\geq 2\text{mm}$ (0.2mV) J nokta amplütüdünü yada ST segment elevasyonunu negatif bir T dalgası izler.Tanısal EKG bu formdur (**Tablo 3**).

Tip 2 : Çukur yada eyer tipi(Saddleback tipi) : $\geq 2\text{mm}$ J nokta elevasyonu ve çukur görünümlü en alt noktası $\geq 1\text{mm}$ ST segment elevasyonunu pozitif yada bifazik bir T dalgası izler

Tip 3 : Kemer yada çukur tipinde olsun ST segment elevasyonunun 1 mm'in altında olduğu EKG paternidir.

Tablo 3 : Brugada Sendromunda Tanımlanmış EKG paternleri			
	Tip 1	Tip 2	Tip 3
J dalga amplütüdü	$\geq 2\text{mm}$	$\geq 2\text{mm}$	$\geq 2\text{mm}$
ST segmenti	Giderek azalan	Eleve ve $\geq 1\text{mm}$	Eleve ve $< 1\text{mm}$
T dalga morfolojisi	Negatif	Pozitif yada bifazik	Pozitif
ST-T morfolojisi	Kemer(Coved) tipi	Çukur yada Eyer(Saddleback) tipi	Çukur yada Eyer(Saddleback) tipi
			

Brugada Sendromu 1992 yılında tanımlandıktan sonra 2000 , 2002 , 2004 ve 2005 yıllarında konsensus bildirileri (75,78) ve kılavuzlar ile tanısal kriterler düzenlenmiş olup en son 2013 yılında HRS/EHRA/APHRs kalıtsal primer aritmi sendromlarına yönelik

fikirbirliği bildirisi ve 2015 ESC Ventriküler aritmiler ve ani ölümden korunma kılavuzunda tanımı yapılmıştı(5,79).Bu son kılavuz ve raporlara göre ;

1. Dökünte VF yada polimorfik VT
2. Ailede <45 yaşından önce otopsi negatif ani kardiyak ölüm hikayesi
3. Aile üyelerinde coved tip EKG
4. Olasılıkla aritmik düşünölen senkop
5. Nokturnal agonal solunum paterni
6. Programlı elektriksel stimölasyon ile elektrofizyolojik çalışmada(Üstteki diğer durumlar sağlanamazsa) 1-2 erken vuru ile VT'nin indöklenebilmesi özelliklerinden en az birisi ile ;

Standart yada daha üst pozisyona (2.interkostal aralık) yerleştirilen sağ prekordiyal derivasyonlardan(V1 ve V2) en az birinde , ya spontan yada intravenöz sodyum kanal blokeri uygulanmasının ardından gözlemlenen sadece Tip 1 ST segment elevasyonu durumunda Brugada Sendromu tanısı kesin olarak konur denmekteydi.Ayrıca :

1. Recovery fazında gözlemlenenirken pik egzersiz stres testinde ST segment elevasyonlarında baskılanma(Bazen özellikle SCN5A mutasyonlularda egzersizle belirginleştiği de bildirilse de)
2. Birinci derece AV blok ve QRS'lerde sol aks sapması
3. Atrial Fibrilasyon varlığı
4. Sinyal ortalamalı EKG'de ; geç potansiyeler(Erken repolarizasyon sendromlarında daha az sıklıkta görölürler)
5. Fragmante QRS
6. ST-T alternansı , uzatılmış EKG kaydı süresince spontan LBBB ventriküler erken atımlar
7. EPS'de , ventriküler ERP <200 msn ve HV intervalinin >60 msn olması ve
8. Myokadiyal iskemiye de içeren yapısal kalp hastalığının olmayışı destekleyici bulgular olarak söylenmekteydi.

Bazı araştırıcılar Ekg'de Brugada paterninene sahip olmanın özellikle asemptomatik klinik bulgu ve semptomu olmayan kişilerde otomatik olarak klinik olarak Brugada Sendromu tanısı ile eşdeğer olmaması gerektiğini vurgulamaktadır.Gerçektende Sadece EKG kriterlerine dayanan bir tanı halinde özellikle yanlış pozitif ilaç testi sonuçları da düşünöldüğünde gereksiz tanılara ve takip eden invaziv tedavilere yol açabildiği görölmüştür(80,81).Yine de tanı için altın standart yoktur(8).

Güncel veriler ışığında en son olarak , 2016 yılında yayınlanan güncel bir fikir birliği konferansı , kişileri 1) EKG 2) Klinik Bulgular 3) Aile Hikayesi 4) Genetik sonuçlara göre puanlayan ve 1) Tanısal olmayan , 2) Olası , 3) Muhtemel/Kesin olarak sınıflandıran Shanghai Brugada Skorlama sistemini ileri sürdü(8)(Tablo 4).

Tablo 4 : Önerilen Shanghai Brugada Sendromu Tanı Skorlama Sistemi	Skor
I. EKG (12 derivasyonlu EKG /Ambulatuvar EKG kaydı uygulaması)	
a) Olağan pozisyonlndaki yada daha yüksek seviyedeki pozisyonlardaki derivasyonlarda Spontan Tip 1 Brugada EKG paterni	3.5
b) Olağan pozisyonlndaki yada daha yüksek seviyedeki pozisyonlardaki derivasyonlarda ateşle indüklenen tip 1 Brugada EKG paterni	3
c) Provakatif ilaç uygulaması ile dönüştürülebilen Tip 2 yada Tip 3 Brugada EKG paterni	2
II. Klinik Öykü	
a) Beklenmedik kardiyak arrest yada dökümente edilmiş VF/Polimorfik VT	3
b) Nokturnal agonal solunum paterni	2
c) Şüpheli olarak aritmik kökenli senkop	2
d) Mekanizması yada etiyolojisi açıkça belli olmayan senkop	1
e) Alternatif bir neden olmaksızın 30 yaşından önce ortaya çıkan atriyal fibrilasyon/flutter	0.5
III. Aile Hikayesi	
a) Birinci yada ikinci derece akrabalarda kesin Brugada Sendromu Tanısı	2
b) Bir birinci yada ikinci derece akrabada şüpheli ani kardiyak ölüm(Ateşli durumlar , nokturnal olan , Brugadayı tetikleyebilecek ilaç kullanımıyla)	1
c) Otopsi sonucu negatif olup birinci yada ikinci derece akrabalarda 45 yaşından önce beklenmedik ani kardiyak ölüm	0.5
IV. Genetik Test Sonuçları	
a) Brugada yatkınlık geninde muhtemel patojenik mutasyon varlığı	0.5
Skorlama yapılırken mutlaka EKG kriterlerinden bir tanesi olmalıdır	
>3.5 puan : Muhtemel ve/veya Kesin Brugada Sendromu	
[2-3] puan : Olası Brugada Sendromu	
<2 puan : Tanısal değildir	

Bu skrolama sistemi Kawada ve arkadaşlarının yakın zamanda %79'u spontan tip 1 EKG paterni ve 271 tanesi asemptomatik olan 393 hasta üzerinde yürüttükleri bir çalışma ile geçerlilik kazanmış olup Brugada Sendromu tanısında kullanılabilir denmiştir(82).

12 derivasyonlu istirahat EKG'sinde prekordiyal lead'leri daha kranyal pozisyona yerleştirmek(üçüncü yada ikinci interkostal aralık) yada 12 derivasyonlu Holter EKG kayıtları EKG'nin sensitivitesini artırır(83). Tip 1 EKG paterni olan bir çok vaka üçüncü interkostal aralıkta sternal yada sol parasternal pozisyonlarda yakalanmıştır(84). V3 derivasyonunun tanısal değerinin olmadığı görülmüştür.EKG kayıtlarının daha üst pozisyonlardaki V1 ve V2 derivasyonlarını kapsaması önerilir(8).

Birçok çalışma Brugada Sendromunda dinamik EKG karakterini ortaya koydu(1,85).Vakaların çoğunda Brugada EKG paterni örtülüdür.Modüle edici faktörler ile ortaya çıkabilir. Klinik olarak Brugada Sendromu şüphesi olup spontan tip 1 ST elevasyonları olmadığında , yada tanısal olmadığında(Örn.Tip2 yada Tip3) , tanısal EKG'yi ortaya çıkarmak için provakatif testler önerilir(8).

1.1.6.1 Brugada Sendromunda Provakasyon Testleri

Tanısal tip 1 EKG'yi ortaya çıkarmak için ilaç yada alternatif olarak vagal tonusu yükseltebilecek dolu mide testi(86) kullanılabilir.Bu testte büyük miktarlardaki bir öğün öncesi ve sonrası çekilen EKG'lerde Tip 1 EKG paterni araştırılır.

Bazalde spontan yada ateşle indüklenen Tip 1 EKG paterni zaten olanlarda ek tanısal ve prognostik katkı sağlamadığı için ilaç testi önerilmez.İlaç testi mutlaka yan etkileri riskleri anlatılmış ve bilgilendirilmiş onam veren kişilere yapılmalıdır(8).

Holter kullanılarak gece yada büyük bir öğün sonrası gözlenen spontan Tip 1 ST segment elevasyonu ilaçla ortaya çıkarılan tip 1 ST segment elevasyonuna göre hem daha tanısal hem de daha prognostiktir(86,87).

Örtülü Brugada EKG paternini ortaya çıkarmada kullanılabilen Na kanal blokeri farmakolojik ajanlar ve uygulama şekilleri :

- 1.Ajmalin : 1 mg/kg IV olarak 10 dakikada (SVW Grup Ia antiaritmik ajan)
- 2.Flekainid : 2mg/kg IV olarak 10 dakikada yada >1 saat önce 200-300 mg oral olarak (SVW Grup Ib antiaritmik ajan)
- 3.Prokainamid : 10 mg/kg IV olarak 10 dakikada (SVW Grup Ia antiaritmik ajan)
- 4.Pilsikainid : 1mg/kg IV olarak 10 dakikada (SVW Grup Ic antiaritmik ajan)

Anlamalı ileti problemi olan hastalarda sodyum kanallarını bloklayıcı ajanlar kullanılırken çok dikkat edilmelidir. Test sonrası çekilen EKG’lerde sadece Tip 1 EKG tanısaldır. Test esnasında ventriküler aritmiler nadiren tetiklenmektedir ve doz bağımlıdır , full doza ulaşılmadan test sonlandırılırsa oluşmayacaktır. Test esnasında oluşan VF’nin uzun dönem prognoza etkisi belirsidir. Na kanal blokerleri Brugada sendromunda J nokta manifestasyonlarını belirgenleştirirken erken repolarizasyon sendromlarında J nokta belirginliğini azaltırlar(8).

1.1.6.2 Brugada Sendromunda ayırıcı tanılar :

Brugada Sendromu tanısı koyarken ST segment elevasyonu yapabilecek ve benzer EKG’ye yol açabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır(8,88)(Tablo 5).

Tablo 5 : Brugada Sendromunda ayırıcı tanılar

1. Atipik Sağ dal bloğu ,
2. Ventriküler hipertrofi ,
3. Erken repolarizasyon(özellikle atletlerde) ,
4. Akut myokardit yada perikardit ,
5. Akut myokardiyal iskemi(RVOT’u besleyen LAD veya RCA konus dalı) yada infarkt(Özellikle sağ ventrikül) , Prinzmetal anjina ,
6. Pulmoner Tromboemboli ,
7. Ciddi pnömotoraks,
8. Diseke olmuş aort anevrizması ,
9. Santral ve otonomik sinir sistemi anormallikleri ,
10. Duchenne tipi muskuler distrofi , Frederich ataksisi , Spinobulber muskuler atrofi , Myoklonik distrofi gibi nöromusküler hastalıkların tutulumları ,
11. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi ,
12. Sağ ventrikül çıkış yoluna mekanik bası(pectus ekskavatum , mediastinal tümörler , hemoperikard gibi) , Hipotermi
13. Post-defibrilasyon EKG’dir

Ayrıca yukarıda da bahsedildiği üzere bu durumlar altta yatan genetik anormallik olmadan edinsel olarak da Brugada EKG paternine yol açabilecek durumlardır(3).

1.1.7 İlişkili kalp dışı hastalıklar

Brugada Sendromunun ve SCN5A mutasyonlarının ilişkili olabildiği atriyal fibrilasyon(%10) / flutter(%2) , Atrial taşikardi(%3) , AVNRT(%7)/AVRT(%2) , prematür atrial atımlar gibi supraventriküler aritmiler ve ileti sistem bozuklukları , dilate kardiyomyopati gibi kardiyak hastalıklardan daha önce bahsedilmişti(34,89).

Brugada EKG paterninin genel popülasyonda kalp dışı bazı hastalıklarla da ilişkili olabileceği bulunmuştur ; Şizofreni bu hastalıklardan birisidir ve şizofreni hastalarında kullanılan antipsikotik ilaçların sodyum kanal bloklayıcı etkilerinden bağımsız olarak brugada EKG apterni 5-10 kat daha siktir(90).

Myotonik distrofi ile SCN5A fonksiyon kaybettirici mutasyonları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(91,92).

Saklı Brugada paterni olan hastalarda migren tipi baş ağrılarının daha sık olduğu görülmüştür(93).

Şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarda Brugada EKG paterninin daha sık olduğu görülmüştür(94,95).

Ayrıca Brugada EKG apterni veya sendromu olan hastalarda nonspesifik gastrointestinal yakınmalarında çok daha sık olduğu görülmüş olup bu yayının ana konusunu oluşturmaktadır.

Daha Sonra da bahsedileceği üzere IBS gibi fonksiyonel barsak hastalıkları ile de migrenin anlamlı düzeyde ilişkisi saptanmıştır(96).

1.1.8 Ventriküler Aritmiler ve Ani kardiyak ölüm

Başlangıçta , Brugada Sendromunun genel popülasyondaki ani kardiyak ölümlerin %12'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmekte idi(1).Fakat , güncel epidemyolojik çalışmalar, bunun prevalansının çok daha düşük olduğunu ortaya koydu.Ani ölümlerin %4-12'sinden sorumlu olduğu ve yapısal olarak normal kalplerde ölümlerin en az %20'sinden sorumlu olduğu düşünülür(13).Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda toplam yıllık olay oranları %5'lere çıkmakla birlikte asemptomatik hastalarda ortalama %1 , aynı şekilde uygun ICD terapileri oranları %1 civarındadır(97).ICD takılmış olan asemptomatik hastalarda 10 yılda uygun şok alma oranları %12'dir(98).

Brugada Sendromu olanlarda , ani kardiyak ölüm hastaların 1/3'ünde başlangıç semptom olabilir ve sıklıkla vagal tonusun belirginleştiği gece uykuda ortaya çıkmaktadır(99).Ayrıca Brugada hastalarında abort kardiyak arresti yansıtabilecek nokturnal agonal solunum paterni yaygındır ve senkop yada ventriküler aritmi ekivalanı olarak değerlendirilebilir(100).

Farklı çalışmalar Brugada Sendromunda riskin en güçlü belirleyicisinin klinik başvuru şekli olduğunu ortaya koydu.Kardiyak arrest ile başvurmuş olan hastalarda tekrar VF riski belirgindir 4 yıllık izlemde %35 iken 10 yılda %50'lere ulaşır.Ortalama rekürrens süresinin 1.5-2 yıl olduğu görülse de uzun dönemde de rekürrensler olabilmektedir. Kardiyak arrest yaşamış bu hastaların %6-18'ine tanı koyulabilmektedir(8).

1.1.9 Risk Tabakalandırılması

Brugada sendromunda en güçlü risk belirteci klinik başvuru şeklidir.VF atağı yaşamış bir kişinin özellikle ilk 4 yıl içerisinde belirin olmak üzere 10 yıl içinde tekrar VF-arrest ile gelme riski yaklaşık %50'dir(8,98).Brugada hastalarının bir kısmına(%6-18) kardiyak arrestle tanı konulabilmektedir.

Brugada Sendromu kohortlarının 1/3'ünde senkop vardır. Bu hastaların aritmik bir olay yaşama riski semptomu olmayanlardan 4 kat kadar fazladır.Prodrom ve belirli tetikleyiciler gibi klinik karakteristiklerden ayırt edilebilecek aritmik senkoplar kötü , vagal senkoplar iyi prognozladır fakat klinik öykü tam anlamıyla güvenilir olmayabilir.Aritmik şüphesi uyandıran senkoplar erkeklerde daha sıktır ve bu kişilerde ağrı , emosyonel stres kan görmek , uzun süreli ayakta kalmak sıcak kalabalık ortamlarda bulunmak gibi tetikleyiciler yoktur , genel olarak ilk atak yaşı(45 yaş) olarak daha ileridirler(8).

Günümüzde yeni tanı alan Brugada sendromu hastalarının %60 kadarı asemptomatiktir ve semptom geliştirme olasılıkları görece düşüktür(5/1000/yıl)(69).Fakat ilk atakta ani kardiyak ölüm gelişebilir .Brugada sendromu hastalarının tedavisi genç hasta grubunda büyük oranda birçok komplikasyonla ilişkili olabilecek ICD tedavisine sınırlıdır.Bu nedenle asemptomatik kişilerde gereksiz ICD tedavilerinin önüne geçmek yada uygun hastaları korumak için risk tabakalaması önemlidir.Aritmik düşünülen senkop yada kardiyak arrest hastalarında bu risk tabakalaması çok faydalı değildir bu kişiler zaten yüksek risk altındadır.

Önceki VF , kardiyak arrest , senkopa eşlik eden tip 1 EKG paterni senkop , kısa ventriküler refrakter periyod artmış major aritmik olay riski ile ilişkili hasta karakteristikleridir.

Brugada hastaların çoğu 20-65 yaş aralığında semptomatik olup ,ilk kardiyak arrest genellikle 40-50 yaşları arasındadır.Yaşlı asemptomatik vakalar görece düşük risk altındadır.Çocuklarda Brugada sendromu nadir olup yine de kardiyak arrest olguları mevcuttur.

Kardiyak arrest hastalarının ortalama %80 kadarı erkektir(98).Erkeklerde tip 1 spontan patern izlenme riski daha fazladır ve elektrofizyolojik çalışmalarda VF daha sık indüklenir , yinede asemptomatik hastalarında çoğu erkek olup cinsiyet bağımsız bir risk belirteci değildir(101).

Ailede an kardiyak ölüm öyküsünün risk tabakalamasındaki değeri net olarak tariflenmemiştir.45 yaşın altında ani kardiyak ölüm aile öyküsü olan ve EKG'sinde eş zamanlı inferolateral erken repolarizasyonu olan hastalarda artmış fatal aritmik olay riski saptanmıştır(102).Büyük ölçekli kayıtlarda ne semptomatik nede asemptomatik grupta ailde ani kardiyak ölüm aritmik olayların öngördürücüsü olarak saptanamamıştır(103).Ayrıca SCN5A mutasyonu varlığı da risk açısından tutarlı şekilde belirlenememiştir yine de protein trunkasyonu ile sonuçlanan mutasyonların daha yüksek risk sunmaktadır(104).Genetik mutasyon ve polimorfizmin türü açısından risk belirteçleri verisi kısıtlıdır ve risk tabakalamasında kullanılmazlar.

Asemptomatik spontan Tip 1 EKG'si olan hastalar ilaçla indüklenen tip 1 Brugada EKG paterni hastalarına göre daha 3-4 kat gibi belirgin bir risk altındadır. Bu bulgu senkobu olan hastalarda da tutarlıdır.Tekrarlayan EKG'lerde benzer paternin görülmesi vakaların çok az bir kısmında olsa da çok değişkenli analizlerde spontan Tip 1 Brugada EKG paterni bağımsız bir risk belirtecidir.

Asemptomatik Brugada Sendromu olgularında EPS'nin prognostik değeri tartışmalıdır.Negatif prediktif değer %100'lere yakın şekilde yüksek olduğunu fakat pozitif prediktif değer düşük olduğunu belirten çalışmalar vardır.Fakat PRELUDE çalışmasında negatif EPS düşük aritmik olay riski ile ilişkili değildi.Yine yüksek pozitif prediktif değer bazı çalışmalarda doğrulanamamıştır(103).Prospektif olacak şekilde PRELUDE kayıtlarında Brugada sendromunda elektrofizyolojik çalışmanın prognostik değeri araştırılmıştır.VF indüksiyonu yüksek riskli hastaları tanımlamamakla birlikte , kısa efektif refrakter

period(<200msn) varlığı bir risk faktörü olarak görülmüştür(105). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki doğrulanamamıştır(103). Elektrofizyolojik çalışmalarda programlı ventriküler stimülasyon ile VF indüksiyonu oranı , kardiyak arrest hastalarında yüksektir. Asemptomatik hastalarda ise VF indüksiyon oranı düşüktür. Stimülasyon için kullanılan alanlar yada uygulanan ekstrastimülasyon sayısı açısından sonuçlar tutarsızdır. Özellikle daha az agresif stimülasyon protokollerinde aritmi indüksiyonu 2-3 kat yüksek ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili denmektedir. Tüm veriler ve güncel metaanalizler ışığında spontan tip 1 Brugada paterni olan asemptomatik kişilerde risk tabakalandırması için programlı ventriküler stimülasyon düşünülebilir. Farklı çalışmalardan gelen veriler ile spontan tip 1 EKG'si olan eps'de VT/VF ndüklenen erkekler yüksek risk altındadır(97).

Sonuçlar tartışmalı olduğundan VF indüklenebilirliği klinik karar vermede kuvvetli bir yeterlilik değildir(61).

Brugada sendromunda çeşitli elektrokardiyografik belirteçler risk ile ilişkilidir(8,106,107)(Tablo 6).

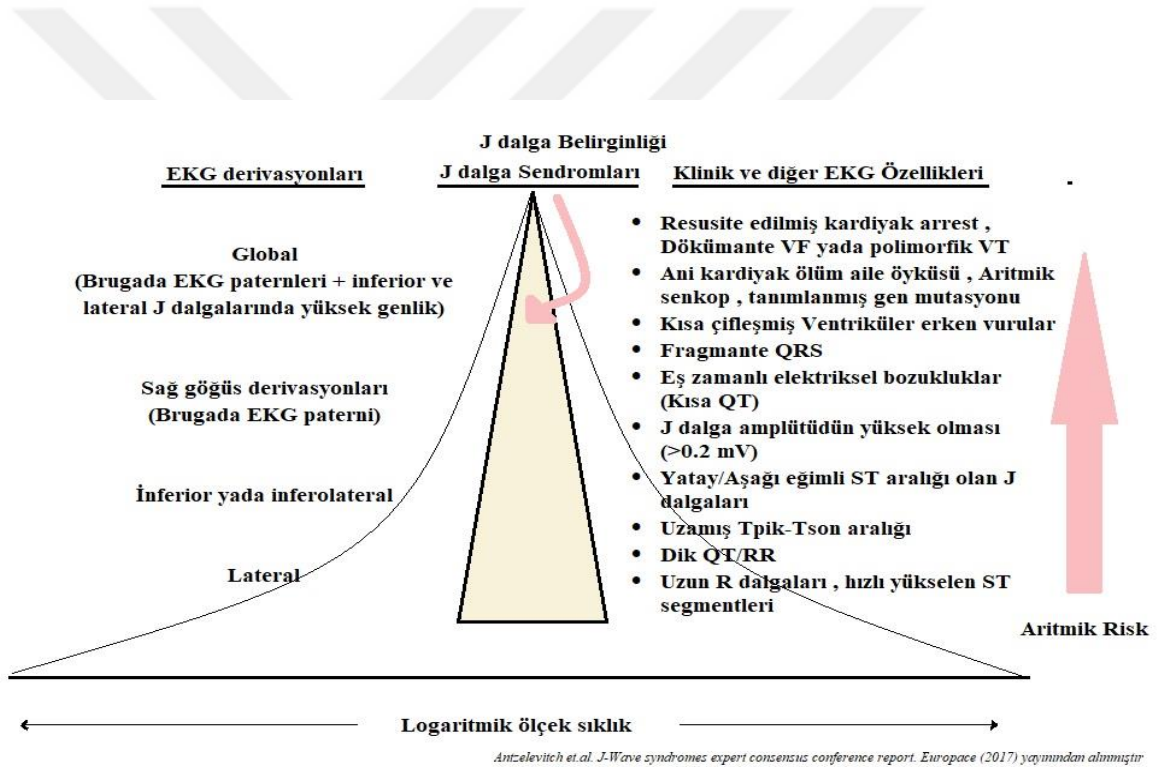
Tablo 6 : Spontan Tip 1 EKG paterni varlığına risk belirteci ek EKG bulguları:

1. QRS fragmentasyonu (V1-3'te 2'den fazla spike yapan fragmentasyon) : Bağımsız bir risk prediktörüdür.
2. Tip 1 Brugada EKG paternine eşlik eden inferolateral erken repolarizasyon paterni (Brugada Sendromu Hastalarının %10-15'inde görülür) bağımsız bir risk faktörüdür
3. ST elevasyon ve J nokata belirginliklerinde dinamik değişimler
4. İnferior ve lateral derivasyonlarda J dalgası
5. Geniş QRS kompleksleri (>90-120msn)
6. Sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyeller (Duyarlılık yüksek sensitivite düşüktür)
7. T dalga alternansı (Mikroskobik yada ilaca yanıt olarak makroskobik)
8. AVR'de belirgin R dalgası (>0.3mV yada R/q≥0.75 , daha fazla RV ileti gecikmesini yansıtır)
9. Egzersiz testi sonrası ilk 1-4 dk'daki toparlanma fazında egzersiz öncesine göre V1-3 derivasyonlarının en az birinde Tip 1 Brugada EKG paterninde 0.05mV'tan fazla ST segment augmentasyonu
10. Tpeak-Tend süresinde uzama ve dispersiyon bağımsız bir risk prediktörüdür.
11. Görece olarak daha dik QT/RR eğimi
12. Farklı risk faktörlerinin kombine bulunuşu halinde aditif risk oluşuyor olabilir (Örn.Fragmente QRS+Erken repolarizasyon)

Ayrıca yakın zamanlı bir çalışmada semptomatik grupta geniş QRS , uzun QT(>420msn) , erken repolarizasyon ve AF VF açısından prediktör olarak bulunmuştur(106,107).

AV ileti gecikmesini yansıtan birinci derece AV blok Brugada hastalarında sıktır ve V1’de 170 msn üzerine çıkan PQ bağımsız risk faktörüdür , ani ölüm yada uygun ICD şokları ile ilişkili bulunmuştur.Sinüs nod disfonksiyonu aritmik olaylarda artmış riskle ilişkilidir(97,107).

Shanghai skorlama sistemine göre daha yüksek puanlı kişiler genel olarak daha yüksek kümülatif ölümcül aritmi riskine sahiptir ve yüksek skora sahip kişiler ciddi semptomlara , ailede ani ölüm hikayesine ve pozitif genetik test sonuçlarına sahiptir(82).



Şekil 2 : J dalgası Sendromlarında Aritmik olay riskini arttıran durum ve belirteçler

1.1.10 Brugada Sendromunda hasta yönetimi ve tedavi seçenekleri

Hastalarda mutlaka yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalı , güncel kılavuzların hepsi bu önerlere vurgu yapmaktadır(8,79,97).Aşırı alkol alımından kaçınılma , ağır yemeklerden

kaçınılma , özellikle www.brugadadrugs.org web sitesinde belirtilen antiaritmik , psikotropik, bazı anestetik/analjezik ilaçlardan uzak durma , ateşin etkin ve hızlı tedavisi bu yaşam tarzı önerileri arasındadır.

1.1.10.1 İmplant edilebilir kardiyovert edici defibrilatörler

ICD , yüksek riskli hastaların uzun dönem yönetiminde tek ispatlanmış etkin tedavi yöntemidir.Özellikle Brugada Sendromundaki genç hasta nüfusu ve uzun yıllar ICD ile yaşam düşünüldüğünde komplikasyonlar kaçınılmazdır hemen hemen vakaların 1/3'ünde 10 yıl içerisinde uygunsuz şok yada lead ilişkili problemler meydana gelmektedir.Ayrıca bu tedavi yöntemi pahalıdır.Bu nedenle ICD uygulanması gereken hastaların iyi seçilmesi gerekmektedir.Gereksiz ICD implantasyonlarının yaygınlığı düşünüldüğünde bu komplikasyonları en aza indirmek için güncel kılavuzların öneri sınıflarını karşılayan hastalara uygulanması makul görünmektedir(8,79).

Abort kardiyak arresti yada senkop olsun olmasın belgelenmiş VT/VF atağı olan hastalarda ICD sınıf Ia endikasyon ile ilk basamak tedavidir.Tip 1 EKG paterni olan ve olasılıkla VT/VF'den kaynaklanan senkop gibi semptomatik Brugada hastalarında kılavuzlarda IIa kanıt düzeyi ile önerilmektedir.

Tip 1 EKG paterni olup asemptomatik olan kişilerde düşünülebilir şeklinde belirtilen EPS'de aritmi indüklenen asemptomatik hastalar için sınıf IIb olarak ICD önerilir.

Tip 1 EKG paterni olan semptomatik hastalarda ICD kullanılabilmeyle beraber bu kararın kanıtlar(yaş , cinsiyet , risk belirteci olan EKG özellikleri ve hasta tercihi gibi) eşliğinde vaka bazında verilmesinin uygun olduğu düşünülür.

Asemptomatik ilaçla inüklenen Tip1 EKG paterni ve ailede ani kardiyak ölüm öyküsü olan asemptomatik kişilerde ICD önerisi sınıf III'tür.

ICD haricinde vagal tonusun yüksek olduğu uyku esnasındaki bradikardik süreçte olayların sıklığı düşünüldüğünde standart KPM'lerin etkili olabileceği düşünülmüşse de bu konuda kanıtlar yalnızca vaka sunumları şeklinde yetersiz düzeydedir , Brugada Sendromu hastalarındaki monomorfik VT'lerin %4 kadarı anti-taşikadi pacing'e yanıt verebilir(70,108).

1.1.10.2 Radyofrekans Ablasyon tedavisi

RVOT epikardında geç potansiyeller ve fraksiyone bipolar elektrogramlar gösteren alanların ablasyonu aritmi ortaya çıkabilirliğini azaltmıştır.Flekainid kullanılarak düşük voltaj

elektrokardiyogramı gösteren sağ ventrikül ve RVOT alanlarının ablasyonu ile bipolar elektrokardiyogramlar kaybolmuş , ST elevasyonları normalize olmuş ve VT/VF uyarılabilirliği ortadan kalkmıştır(109,110).Bu nedenle RF ablasyonu aritmisi kontrol edilemeyen hastalarda IIB endikasyon ile düşünülebilir.

1.1.10.3 Aritmileri kontrol etme ve baskılamada kullanılabilecek ilaçlar

Denenen medikal ajanların amacı son yıllarda sağ ventrikül epikardındaki erken fazdaki aksiyon potansiyeli notch'unun büyüklüğünü azaltacak ve aksiyon potansiyeli kubbesini düzenleyecek şekilde akımlara etki etmektir.

Waughan-Williams sınıf IA Prokainamid ve Sınıf IC (Propafenon,flekainid) gibi ajanlar Brugada EKG'sini ortaya çıkarabilir ve aritmogenezini tetikleyebilir bu nedenle kullanımları kontrendikedir.Bir sınıf IA ajan olan disoprimal için sonuçlar çelişkilidir.

Sınıf II beta bloker ajanlar ve Sınıf III ajanlardan amiodarone etkili gibi durmamaktadır(8).

Brugada Sendromunda önemli etkiye sahip olan belirgin Ito hücre dışına potasyum akımlarının blokajının etkili olabileceği düşünülmüştür.Kardiyak spesifik Ito kanal blokleri mevcut değildir.Bunu en iyi yapabilen ajan kinidindir ve epikardiyal aksiyon potansiyel kubbelerini düzenler faz 2 reentriyi azaltır ST elevasyonlarını düzeltir(111).Programlı ventriküler stimülasyon boyunca VT/VF uyarılabilirliğini azalttığı gösterilmiştir(112).

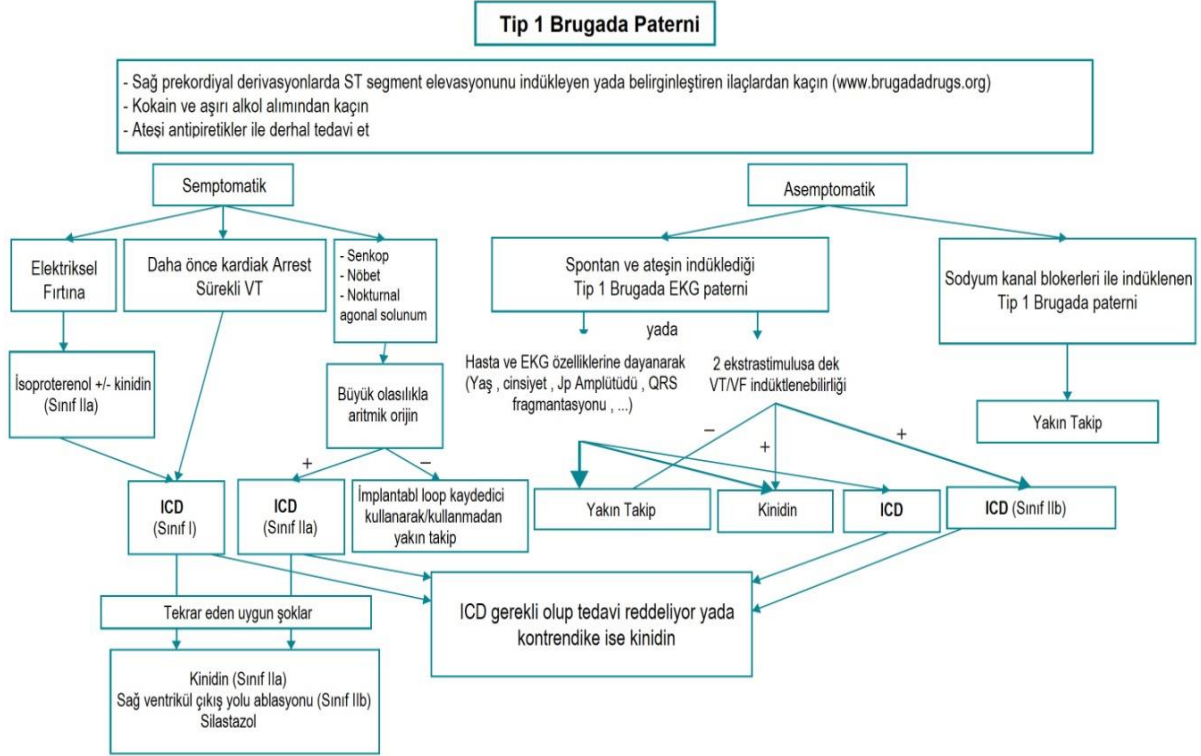
Kinidin elektriksel fırtına ile başvuran ve ICD'si olup tekrar eden uygun şoklamaları olan Brugada hastalarında sınıf IIB endikasyonla düşünülebilir.ICD tedavisi reddelenyada kontrendike olan asemptomatik spontantip 1 EKG paterni Brugada hastalarında sınıf IIA öneri ile kullanılabilir(79).

L-tipi kanallar ile hücre içine kalsiyum akımlarının artırılması VT/VF'nin önüne geçilmesini sağlayabilir.Bu isoproterenol , isoprenalin , orciprenalin gibi beta adrenarjik ajanlarla sağlanabilir(111).

Elektriksel fırtına ile gelen Brugada hastalarında isoproterenol infüzyonu güncel kılavuzlarda sınıf IIA endikasyonla önerilir(79).

Hücre içine Na akımlarının artırılması tedavide kullanılabilecek bir diğer patogentik mekanizmadır.Sodyum kanal upregülasyonu ile pik ve geç sodyum akımlarını arttıran , Ito akımlarını inhibe eden bepridin VT/VF'yi baskıladığı gösterilmiştir(113,114).

Silastazol , fosfodiesteraz inhibitörüdür ve hücre içine kalsiyum akımlarını artırır , sıklık AMP düzeylerini ve kalp hızını artırarak Ito akımını azaltır(115).Tip1 EKG'yi tip III'e çevirebilir ve ventriküler aritmileri baskılayabilmektedir(116).



Antzelevitch et al , Europace (2017) 19, 665–694, doi:10.1093/europace/euw235

Şekil 3 : Tip 1 Brugada EKG paterninde tedavi yaklaşımı

1.2 FONKSİYONEL BARSAK HASTALIKALARI

Rutin fizyolojik veya anatomik testlerle altta yatan organik kökenli bir patolojinin saptanamadığı karın ağrısı , şişkinlik , gerginlik , rahatsızlık hissi ve hem konstipasyon hem de diyare gibi şikayetlerle kendini belli eden semptomların alt gastrointestinal sisteme atfedildiği kronik ve geniş bir spekturma sahip hastalıklardır.

IBS gibi fonksiyonel barsak hastalıkları batı toplumlarında yüksek bir sıklık göstermektedir ve belirgin morbidite ve sağlık harcamalarında hatırı sayılır maliyetlere neden olan yaşam kalitesi bozukluklarına neden olmaktadır.

Fonksiyonel barsak hastalıkları yıllar içerisinde geliştirilmiş 1978'te Manning Kriterleri (**Tablo 7**) ile tanınmaya çalışılmış olup ardından 1985'te Kruis Kriterleri ile tanısıl çalışmalar devam etmiştir.Yıllar içerisinde Rome çalışma grubu Rome kriterleri olarak adlandırılan ve Rome I (1990) , Rome II (1999) , Rome III (2006) en son olarak 2016 Rome IV Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar tanısıl kriterleri ile tanıya gidilmeye çalışılmaktadır.Yayınlar konuları ele almasının ardından Rome çalışma grubu tarafından hazırlanan hasta anket formları da sunmaktadır.

Şikayetler en azından 6 aydır var olup son üç aydır aktif olarak sürmelidir(**117-119**).Rome III kriterlerine göre beş grupta incelenirler ; 1) Irritabl barsak sendromu , 2) Fonskiyonel kabızlık, 3) Fonskiyonel Şişkinlik , 4) Fonskiyonel Diyare ve 5) Sınıflandırılmayan fonksiyonel barsak hastalığı.Güncel olarak Rome IV'de bu sınıflamaya opioid ilişkili konstipasyon eklenmiş olup spesifik bir etiyoloji ile fonksiyonel hastalıklardan ayrılmasına rağmen fonksiyonel konstipasyonu taklit etmektedir(**117**).Opioid kullanımı ilişkili konstipasyon ve sınıflandırılmayan fonksiyonel barsak hastalıkları bu araştırmada kapsam dışı bırakılmıştır.

Günümüze kadar farklı tanımlamalar yapılmakla ve hala doğru tanımlamaya yönelik çabalar sürmekle birlikte şu anda fonksiyonel GI bozuklukların, bağırsak-beyin etkileşimi bozukluğu olduğuna dair fikirbirliği vardır.Motilite bozuklukları , viseral aşırı duyarlılık , mukozal ve immun fonksiyonda değişiklikler , barsak mikrobiyota değişimi ve bozulmuş santral sinir sistemi işlemlerlerinin bir veya bir kaçının kombinasyonu ile ortaya çıkan semptomları ifade eden bozukluklardır(**120**). Örneğin IBS , motilite , viseral hipersensitivite , mukozal immun disregülasyon bakterial flora değişiklikleri santra ve enterik sinir sistemi disregülasyonunun kombinasyonları ile ilişkili karmaşık bir hastalıkken , fekal inkontinans

primer motor fonksiyon bozukluğu , fonksiyonel abdominal ağrı sendromu artmış santral algı ile ilişkili bozukluklardır.

Toplumlara değişmekle birlikte uluslararası genel popülasyonda kadınlarda erkeklerden %67 daha sıktır. Ağrı ilişkili olmayan kabızlık , şişkinlik ve barsak dışı semptomlarında kadınlarda baskınlık vardır.Hafif semptomları (<3 Manning Kriteri) olanların %65'i kadınsa ciddi semptomları olanların (≥3 Manning Kriteri) ise %80'inin kadın olduğu görülür.Kadınlarda IBS , fonksiyonel kabızlık ve fonksiyonel konstipasyon daha sık iken erkekler fonksiyonel diyareye daha yatkındır.IBS ve fonksiyonel diyare prevalansı yaşla azalırken , fonksiyonel konstipasyon yaşla artar , fonksiyonel şişkinlik ise düzensiz sonuçlar ortaya koyar(121).

Tablo 7 : IBS Manning Kriterleri(1978)

En az 6 aydır olan kronik yada tekrar edici karın ağrısı ile aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığı

1. Karın ağrısı dışkılama ile rahatlar
2. Abdominal ağrı daha sık dışkılama ile ilişkili
3. Abdominal ağrı daha yumuşak dışkı ile ilişkili
4. Farkedilir düzeyde abdominal gerginlik hissi
5. Dışkılama sonrası yeterli boşaltamama hissi
6. Dışkıda mukus artışı

Br Med J. 1978 Sep 2;2(6138):653-4.

Belirtilen Manning kriterlerinden ilk 4 tanesi IBS'de organik hastalıklara göre anlamlı şekilde daha sıktır.Son ikisinde anlamlı farklılık olmasa da IBS yönünde eğilim vardır.

Rome kriterlerine göre fonksiyonel barsak hastalıkları sınıflaması fizyolojik kriterlerden ziyade semptomlara dayanmaktadır.Ayrıca anatomik bölgeye göre de fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar sınıflanmaktadır(Özofageal , gastroduodenal , barsak , biliyer , anorektal)(122).Fakat her zaman semptomları lokalize etmek kolay değildir ve santral sinir sistemi ile enterik sinir sistemi disregülasyonundan kaynaklanan etkiler mevcuttur.

Fonksiyonel barsak hastalıkları da fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların bir alt grubu olarak yaş , cinsiyet ırk ve sosyoekonomik durum gözetmeksizin toplumları etkileyen dünya çapında oldukça yaygın hastalıklardır.Etkilenen kişide belirgin yaşam kalitesi bozukluklarına ve işgücü kayıplarına yol açabilmektedir.

Fonksiyonel barsak hastalıklarında semptomlarda birbirleri ile çakışmalar olabilmektedir fakat fonksiyonel konstipasyon yada diyarede ağrı yada rahatsızlık hissi olmazken , bu semptomlar IBS'nin karakteristik özelliğidir. Ayrıca IBS'de kabızlık yada diyarenin baskın olduğu yada her ikisininde görülebildiği alttipler mevcuttur(118).

Fonksiyonel barsak hastalıklarından IBS'nin doğal seyrine bakıldığında bir kez IBS tanısı konulduğunda 6ay – 6 yıl gibi uzun dönemde gastrointestinal semptomlarla ilişkili alternatif organik bir hastalık oluşma riski %5'in altında bulunmuştur.Ayrıca IBS semptomları çoğu hastada yıllarca persiste ederken az bir grup hasta 2 yıl gibi bir süreçte semptomsuz hale gelebilmektedir.Yaklaşık hastaların 2/3'ü semptom ciddiyetini korur yada kötüleşir.Ayrıca semptomların varlığında da dalgalanmalar gözlenebilmektedir.Benzer semptomları persiste eden hastalarda tekrar eden tanısall çalışmalara gerek yoktur(123).

1.2.1 İRRİTABL BARSAK SENDROMU

1.2.1.1 Tanım , Epidemiyolojisi ve Ayrıcı Tanılar

Defekasyon yada barsak alışkanlıklarında bir değişiklik ve bozulmuş dışkılama özellikleri ile ilişkili(kabızlık , diyare yada kabızlık ve diyare mikst) olarak abdominal ağrı yada rahatsızlık hissi yaratan fonksiyonel bir barsak bozukluğudur(118,119).Ağrı sıklıkla karın alt kadranda lokalizedir , Ağrının yeri %25 hipogastriumda , %20 sağ kolik , %20 sol kolik , %10 epigastriktir.Ağrının yada rahatsızlık hissinin olmaması IBS tanısını dışlar(117).Ağrı veya rahatsızlık hissi dışkılama ile geçmelidir.Bazı nedenler semptomları tetikleyip şiddetlendirebilir (Tablo 8).

Hastalığın prevalansı geniş çaplı metaanalizlerde %11(%10-20) civarında bulunmuştur.Kadınlarda erkeklerden sık olarak görülmektedir.Fakat kadınlar bu şikayetlerle erkeklere nazaran doktora daha sık başvuruyor olabilir.Genç popülasyonu 50 yaşın üstüne oranla daha sık etkilemektedir.Dünyada ülkelerin verileri yetersiz olmakla birlikte IBS'de en yaygın sıklık Güney Amerika'da en düşük prevalans ise %7 gibi değerlerle Güneydoğu Asya'da saptanmıştır(119,124).

Tablo 8 : IBS’de semptomları tetikleyebilen gıdalar ve dış faktörler

1. Aşırı yemek yeme
2. Gıdalar
 - a. FODMAPS(Kolonik gaz oluşumunu tetiklerler)
 - b. Buğday , yulaf , çavdar arpa gibi tahıllar
 - c. Çikolata , süt ürünleri
 - d. Alkol
 - e. Çay , kahve , kola
3. Antibiyotikler
4. Mevsimsel kronobiyojoloji
5. Menstruel siklus değişimleri
6. Stres ve psikiyatrik durumlar
7. Cerrahi girişimler
8. Tedaviye uyumsuzluk

Türkiye’de yapılmış epidemyolojik çalışmalara bakıldığında prevalans ortalama %10-15 aralığındadır sıklık 35-55 yaş arası daha fazladır. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuş olup eğitim düzeyi yada şehir veya kırsal da yaşamak arasında fark yoktur.Bazı çalışmalarda diyare predominansı kabızlık dominansına göre daha fazla (%48’e %38) olsa da bazılarında dışkı alışkanlıklarındaki değişim kabızlık yönünde daha belirgindir(125-127).

IBS hastalarının %70’i hafif seyirli olup yalnızca %5 kadar kısmı ciddi şikayetlerle hekimlere başvururlar(128).

Semptomların kronikliği esas tanısal özelliklerden olup son 6 içersinde başlayıp yine son 3 ayda aktif olarak devam etmesi önemlidir(118).Tanı anamnez özellikleri fizik muayene minimal laboratuvar testine dayanmaktadır.Hastada IBS semptomlarının tamamı var süreler yeterli ve alarm semptomları yok ise ek tetkik yapmaya gerek yoktur(117).Ailede kolon kanseri , fissür hemoroid olmaksızın rektal kanama , istemsiz oluşan kilo kayıpları , anemi , ateş gibi durumlar alarm semptomlarıdır , alarm semptomları yoksa IBS semptomları varlığında organik bir hastalık ihtimali düşüktür , semptom kriterleri ile tanımlanan hastalarda CRP , sedimenatasyon , hemogram gibi parametrelerdeki anormallik ihtimalleri

düşüktür(119,129).Fizik muayenede organmegali asit LAP olması tanıdan uzaklaştırıcı durumlardır.

IBS hastalarında ağrı ve rahatsızlığa ek olarak , diyare , kabızlık yada şişkinlik gibi şikayetler olabilmektedir.Kişiler dışkılama sıklıkların be dışkının Bristol skala özelliklerine göre diyare dominant yada kabızlık predominant yada her ikisinde olduğu olgularda mikst tip IBS olarak adlandırılabilir(117).

1.2.1.2 Destekleyici bulguar ve IBS alttipleri :

Dışkılamaların dörtte birinden fazlasında keçi pisliği şeklinde sert katı topaklı dışkılama olması ve haftada üçten az dışkılama konstipe predominant IBS'yi , dışkılamaların dörtte birinden fazlasında şekilsiz sulu dışkılama olması ve haftada üçten fazla farklı şekillerde dışkılama olması diyare predominant IBS'yi destekler.Eğer dışkılamaların dörtte birinden fazlasında sulu , dörtte birinden fazlasında topaklı ve katı dışkılama izlenirse mikst tip olarak adlandırılır.Herhangi bir paterne uymayan kişiler ise sınıflandırılmamış IBS olarak tanımlanır(117,130)(Tablo 9).Hastaların dışkı formları Bristol dışkı skalasına göre sınıflanır(Şekil 4).

IBS'yi destekleyici bazı semptomlar olsa da bu destekleyici semptomlar tanısal kriterlere dahil değildir(119).

- a) Anormal dışkılama sıklığı
 - ✓ Haftada 3 kereden az¹ yada günde 3 kereden fazla² barsak hareketliliği/dışkılama
- b) Anormal dışkı biçimi
 - ✓ Topaklı/Sert dışkı³ yada gevşek/sulu dışkı⁴
- c) Dışkılama zorluğu⁵
- d) Acil dışkılama ihtiyacı⁶
- e) Tam boşalmama hissi
- f) Mukuslu dışkı
- g) Şişkinlik

Rome II çalışma grubu , diyare predominant-IBS ve kabızlık predominant-IBS subgrubu hastalarının sınıflandırılması için ilk 6 özelliği temel alan 2 sistem önermiştir.

Diyare predominant :

Sistem 1) 2,4,6'dan bir yada daha fazlası ve 1,3,5'ten hiçbirinin olmaması yada

Sistem 2) 2,4,6'dan iki yada daha fazlası ve 1 yada 5'ten birinin olması (sert dışkı dışlanmıştır)

Kabızlık predominant :

Sistem 1) 1,3,5'ten bir yada daha fazlası ve 2,4,6'dan hiçbirinin olmaması yada

Sistem 2) 1,3,5'ten iki yada daha fazlası ve 2,4,6'dan birinin olması.

Tablo 9 : IBS Alttiplerine tanısal yaklaşım

Rome III ve Rome IV'e göre göre Predominant dışkı paterni sayesinde IBS'yi alt gruplarına ayırma

Araştırmalar ve klinik çalışmalar için barsak alışkanlıklarına göre hastaları alt gruplara ayırmada , Bristol Dışkı Şekli Skalası sub-sınıflamada kullanılabilir. Bu alt tiplerin zaman içerisinde geçerlilik ve sabitliği bilinmemektedir ve ileri araştırma olguları olmalıdır.

1 . Konstipasyonlu IBS (IBS-C) – Dışkılamaların en az %25'i sert yada topak topak^a (Bristol dışkı formu skalası 1-2) ve gevşek,lapa gibi veya sulu dışkılama^b (Bristol dışkı formu skalası 6 -7) dışkılamaların %25'inden azı*

2 . Diyareli IBS (IBS-D) – Dışkılamaların en az %25'i gevşek (lapa gibi) yada sulu dışkılama^b (Bristol dışkı formu skalası 6 -7) ve sert topaklı dışkılama^a (Bristol dışkı formu skalası 1-2) dışkılamaların %25'inden azı*

3 . Miks tip IBS – Dışkılamaların en z %25'i sert yada topak topak^a (Bristol dışkı formu skalası 1-2) ve yine en az %25'i gevşek,lapa gibi veya sulu dışkılama^b (Bristol dışkı formu skalası 6 -7) olmalı*

4 . Alt gruba ayrılamayan IBS – IBS-C , IBS-D , IBS-M için kriterleri karşılamak için dışkılama tutarlılığında yetersiz anormallik*

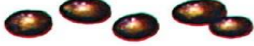
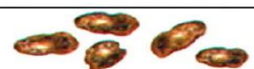
^a Bristol dışkı formu skalası 1-2 – ayrık sert öbek öbek , fındık gibi (çıkışı zor) yada sosis şekilde fakat topaklı

^b Bristol dışkı formu skalası 6 -7 – dağınık kenarlı yumuşak parçalar , lapa gibi yada sulu bir

dışkı , solid parça olmaması , bütünüyle sıvı

* Antidiyare ilaç yada laksatif kullanımı olmamalıdır.

Dominant tiplerin kendi arasında 1 yıl içersinde %75'lere varan oranlarda değişim olabilmektedir.Genel olarak kabızlık dominant tip %22 , ishal baskın tip %23 , mixt tip %24 görülürken geri kalan olgular herhangi bir gruba dahil edilemeyen olgualrdır(124,131).

Ayrı ayrı sert parçalar		1
Sosis şeklinde sert parçalar		2
Sosis şeklinde, yüzeyde kırıklar mevcut		3
Sosis veya yılan şeklinde, pürüzsüz veya yumuşak		4
Kenarları belirgin iri parçalar		5
Kenarları düzensiz parçacıklar, lapa kıvamında		6
Sulu, sert parça yok		7

Şekil 4 : Bristol Dışkı Skalası

1.2.1.3 IBS'de Fizyopatoloji ve Psikoloji

IBS patofizyolojisi genetik , çevresel , psikolejik ve fizyolojik faktörleri içerecek şekilde çok faktörlüdür. Gastrointestinal motor ve motilite düzensizlikleri , aşırı visceral duyarlılık , artmış barsak geçirgenliği , immun aktivasyon , otonom fonksiyon anormallikleri , beyin-barsak aksı bozuklukları – santral bilgi işlemelemedeki bozukluklar başlıca patofizyolojik değişikliklerdir(119,120).

IBS hastalarının otonom fonksiyonları anormaldir.Esas olarak kolinerjik artış konstipasyon predominantlarda , adrenarjik artış diyare predominantlarda gözlenir(132).

Psikolejik faktörler ile IBS'nin doğal bağlantısı belirsiz olsa da IBS'de komorbid psikiyatrik bozukluklar yaygındır.Bunlar panik bozukluk , yaygın anksiyete bozuklukları , posttravmatik stres bozuklukları major depresyon distimik bozukluk ve somatoform bozuklukları içerir(119).

Monozigot ikizlerde %33 dizigot ikizlerde %13 fonksiyonel barsak hastalığı birlikteliği genetik altyapıya işaret etmektedir(133,134).

IBS hastalarında stres bozuklukları , uyku bozuklukları , duyuşsal bozukluklar gibi psikiyatrik durumlar normal popülasyondan sıktır(117).Ayrıca bazı gıdalara duyarlılık , dispepsi migren fibromyalji disparezi gibi komorbid hastalıklarda sıklıkla eşlik etmekle birlikte spesifik değildir , bu hastaların somatik komorbidite skorları psikolejik stresleri ile korele bulunmuştur(135).Benzer mekanizmalar ile kronik konstipasyon , fonksiyonel dispepsi(%57'ye kadar) ve gastroösofajeal reflü(%40) ile overlap motilite bozuklukları görülebilir(136).

1.2.1.4 IBS Tanısında Kriterler

Tanı Rome kriterlerine dayanarak konulabilmektedir.

Tablo 10 : 2006 Rome III IBS için tanısal kriterler*

Aşağıdakilerden 2 yada daha fazlası ile ilişkili olarak son 3 ay içersinde ayda en az 3 gün , tekrar eden abdominal ağrı yada rahatsızlık hissi**

- 1) Dışkılama ile rahatlama
- 2) Dışkılama sıklığında değişiklik ile ilişkili bir başlangıç
- 3) Dışkı görünüm yada formunda değişiklik ile ilişkili bir başlangıç

* Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır.

** Rahatsızlık hoş olmayan bir algıyı kastetmektedir ve ağrı olarak tanımlanmaz.

2016 yeni Rome IV tanısal kriterlerine göre IBS :

Tekrar eden abdominal ağrı son üç aydır haftada en az bir kere olup aşağıdakilerden iki yada daha fazlası ile ilişkili olmalıdır

- 1) Dışkılama ile rahatlama
- 2) Dışkılama sıklığında değişiklik ile ilişkili bir başlangıç
- 3) Dışkının görünümü yada şeklinde değişiklik ile ilişki olması

Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır.

1.2.1.5 Tedavi

Tedavi şikayet tipi ve yoğunluğuna göre ayarlanmalıdır.

Hastaya mevcut durumunun ikna edici şekilde aktarılması ve iyi huylu bir hastalık olduğunun belirtilmesi , diyet önerileri(diyete lif eklenmesi , bazı hastalarda gluten içerikli gıdalardan uzak durulması , laktoz,fruktoz,sorbitol gibi ajanları kısıtlamak , kişide şikayetleri tetiklediği bilinen gıdalardan uzak durmak) , egzersiz ve stresin azaltılması gibi genel yaşam önerilerinde bulunulabilir(117,119).

Hastalarda IBS'nin baskın olan kliniğine göre ilaç tedavisi kullanılması uygundur.

Tablo 11 'de IBS tedavisinde baskın olan semptomla yönelik kullanılan güncel tedaviler gösterilmiştir(117,118). Belitilen tedavilerin plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir.

Diyare tip IBS'de kullanılan opiat mü reseptör agonisti loperamid kolonik transitu yavaşlatır su ve iyon emilimini artırır , parasetil permeabiliteyi azaltır.Plasebo kontrollü çalışmalarda semptomlarda belirgin iyileşme göstermiştir.Güçlü sodyum kanal blokajı , gecikmiş – düzeltici potasyum akım blokajı ve kalsiyum kanal inhibisyonu etkilerinden dolayı QRS ve QTc'de uzamaya yol açarak aritmileri tetikleyebileceğinden kardiyak açıdan önemlidir(117,137).

Ayrıca IBS tedavisinde bilişsel davranışsal terapiler , standart psikoterapi ve hipnoterapi faydalı olabilir(119).

Tablo 11 : IBS tedavisinde semptom baskınlığına göre seçenekler		
Semptom	Tedavi	İlaç ve dozu
Diyare için	Opioid agonistler	Loperamid – 2-4 mg/gün (max 16 mg) Difenoksilat/Atropin - 15-20 mg/gün (3-4 dozda)
	Diyet	Düşük yada glutensiz ve düşük fermentable oligo-, di-, monosakkaridli and polyollü (FODMAP) diyet
	Safra asidi tutucular	Kolestiramin - 9gr (2-4 dozda) Kolestipol – 2gr (1-2 dozda) Kolesevelam – 625 mg(1-2 dozda)
	Probiyotikler	Çeşitli ürünler mevcut
	Antibiyotikler	Rifaksimin – 550 mg po 3x1 , 14 gün
	5 HT3 serotonin reseptör antagonistleri	Alosetron – 0.5-1 mg (2x1) Ramosetron - 5mcg tek doz Ondansetron – 4-8 mg (3x1)
	Mikst opioid agonsit/antagonist	Eluxadolin – 100 mg (2x1)
Kabızlık için	Lif	Pysillium – 30g/gün (Bölünmüş dozda)
	Emilmeyen mono-disakkarit osmotik laksatifler	Laktüloz – 15-30 ml/gün
	Polietilen glikol	17-34 g/gün
	Klor kanal aktivatörü	Lubiproston – 8mcg (2x1)
	Guanil siklaz C agonistleri	Linacolitide – 290 mcg tek doz
Ağrı için	Düz kas antispazmodikleri	Dicylomine – 10-20 mg 1 yada 2 dozda Otilonium bromid Mebeverin Hyosine – N bütıl bromid 30-60 mg/gün (3x1) Pinaverin bromid 150 mg/gün (3x1) Trimebütün maleat – 300-600 mg/gün (3x1)
	Nane yağı	Enterik kaplı kapsüller 250-750 mg 2x1 yada 3x1
	Selektif serotonin reuptake inhibitörleri	Paroksetin – 10-40 mg tek doz Sertralin - 25-100 mg tek doz

		Sitalopram – 10-40 mg tek doz
	Trisiklik antidepresanlar	Desipramin 25-100 mg gece yatmadan
		Amitriptilin 10-50 mg gece yatmadan
	Klorür kanal aktivatörleri	Lubiproston – 8mcg (2x1)
	Guanil siklaz C agonistleri	Linacolitide – 290 mcg tek doz
	5 HT3 serotonin reseptör Antagonistleri	Alosetron – 0.5-1 mg (2x1)
Şişkinlik için	Antispazmodik/Antiflatulan	Simetikon 320 mg/gün Simetikon+Otilonium bromid Simetikon+Alverin sitrat
	Antibiyotik	Rifaksimin 1200mg/gün (3x1)
	Probiyotikler	Çeşitli ürünler mevcut

1.2.2 FONKSİYONEL ŞİŞKİNLİK

1.2.2.1 Tanım , Epidemiyoloji ve Ayırıcı Tanılar

Yeni tanımıyla fonksiyonel abdominal şişkinlik/distansiyon tekrarlayıcı abdominal dolgunluk, basınç yada gaz sıkışması gibi subjektif semptomlar ve/veya ölçülebilen abdominal çevrede artış gibi objektif bulgu ile karakterize bir durumdur , şişkinlik ve distansiyon farklı semptom ve işaretler olsa da tek bir antite olarak sınıflanır ve bağımsız olarak olabilsede sıklıkla aynı kişide birlikte bulunur .Ayrıca karın şişliği ile karın çevresi çapının artışı arasındaki ilişkinin zayıf olduğu saptanmıştır.

Şişkinlik özellikle kabızlık predominant IBS ve fonksiyonel kabızlık olmak üzere fonksiyonel gastrointesitnal hastalıkların sıklıkla bir komponentidir**(118)**.

Rome III kriterlerine göre fonksiyonel şişkinlik , ölçülebilir bir gerginlikle ilişkili olsun olmasın diğer fonksiyonel barsak yada gastroduodenal hastalıklarla ilişkili olmayan tekrarlayıcı abdominal gerginlik algısıdır**(119)**.

Rome IV’de Rome III’den farklı olarak bu hastalarda hafif abdominanal ağrı şikayeti ve minör barsak hareket bozuklukları olabilmektedir fakat hastaların diğer fonksiyonel barsak hastalıkları kriterlerini karşılamaması beklenir**(118)**.

Şişkinlik genel popülasyonun %10-30'unu etkiler kadınlarda erkeklere oranla iki kat sıklıktadır , yaş ilişkisi yoktur.IBS ve fonksiyonel diyare hastalarında en sık olmakla beraber fonksiyonel gastrointestinal rahatsızlıklarda şişkinlik şikayeti çok sık ve rahatsız edici olabilir(138).

Hastalarda diyetle ilişkili semptomlar , semptomların süresi ve diğer fonksiyonel barsak hastalıkları sıklıkları araştırılmalı , malabsorbsiyon düşündürecek kilo kaybı anemi gibi alarm semptomları dışlanmalıdır.Semptomlar tipik olarak yemek sonrası ve ilerleyen saatlerle artarken uyku sonrası hafifler sıklıkların çevresinde artış ile ilişkilidir, gün boyu karın çevresinin objektif ambulator ölçümünü sağlayan abdominal indüktans pletismografisi kullanılabilir(118,119).Fonksiyonel şişkinlikte diyafragma ve karın kaslarındaki anormal viscerosomatik reflekslerin semptomlardan sorumlu olduğu düşünülür, bu refleksin kesin nedeni bilinmemektedir(143).Yavaş barsak transitisi şişkinliğe katkı sağlayabilmektedir(118).IBS hastalarında rektal hiposensitivite ile şişkinlik arasında ilişkiden bahsedilmektedir(139).

Şişkinlik için belli bir kılavuz yoktur.Çölyak , bakteriyel aşırı çoğalma alarm semptomu olanlarda sırasıyla serolojik testler , endoskopik biyopsi ve jejunal kültür yada glukoz nefes testi ile dışlanabilecek ayırıcı tanılardır(118,140).Organomegali yada parsiyel barsak obstruksiyonu kuşkusu ileri tetkik gerektirir ve X-ray yada batın USG kullanılabilir(118).

1.2.2.2 Fizyopatoloji

Etiyopatogenez farklı faktörlere bağlı olmasından dolayı çok net değildir.Fizyolojisinde güncel hipotezler gaz birikimi ve transitinde bozulma , kolonik fermentasyon , gıda intoleransı , sıvı retansiyonu(olasılıkla ilişkili değildir) , karın duvarı kas zayıflığı ve değişmiş duyusal-motor fonksiyonu içerir(118,119).

Şişkinlik , depresyon , uykusuzluk , başa çıkma problemleri , panik bozukluk ve agorafobi ile birliktelik göstermektedir.IBS'li kadınlarda , anksiyete , depresyon ve şişkinlik arasında geçici bir birliktelik vardır.IBS hastalarının üçte biri stres ve anksiyetenin abdominal gerginliği arttırdığını ve dörtte biri yatışınca bunun iyileştiğini belirtmektedir.Fakat anksiyete depresyon sağlıklı kontrollerle benzer oranlarda saptanana çalışmalarda var olup dispepside psikolejiyle bir ilişki ortaya konmamıştır.Şişkinliğin ikna edici düzeyde psikopatoloji ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür(119).

1.2.2.3 Fonksiyonel şişkinlik tanısı

Tablo 12 : 2006 Rome III Fonksiyonel şişkinlik için tanısal kriterler :

Aşağıdakilerin her ikisi de olmak zorundadır

1. Tekrarlayıcı şişkinlik hissi yada gözle görülür gerginlik son 3 aydır ayda en az 3 kere olmalıdır
2. IBS veya diğer fonksiyonel GI bozuklukların tanısal kriterlerinin karşılanmaması

* Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır

Yeni 2016 Rome IV kriterlerine göre fonksiyonel abdominal şişkinlik/gerginlik tanısı için :

En az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır mevcut olan

Aşağıdaki kriterlerin her ikisinde olmalıdır :

1. Tekrarlayan karın şişliği ve/veya gerginlik haftada en az birgün olup bu şikayetler diğer semptomlara göre daha baskın olmalıdır (Şişkinliğe bağlı hafif karın ağrıları ve barsak alışkanlık değişiklikleri olabilmektedir)
2. IBS , fonksiyonel kabızlık , fonksiyonel diyare , postprandiyal distres sendromu tanı kriterleri tam olarak karşılanmamalıdır.

1.2.2.4 Tedavi

Tedavide spesifik çalışmalar yetersizdir. Verilerin çoğu diğer fonksiyonel barsak hastalıkları zemininde oluşan şişkinliklere yönelik çalışmalardan elde edilmiştir.

Simetikon'un köpük önleyici etkisi ile gaz ve gerginlikte etkisinin olabildiği gösterilmiştir. Yağ oranı yüksek gıdalarla beslenenlerde alfa-galaktozidaz gaz ve şişkinlik şikayetlerini azaltmıştır. Nane yağı kullanımı yine şişkinlikte faydalıdır. Kabızlık dominant IBS hastalarındaki şişkinliği azaltmada linaklotide etkili bulunmuştur(118)

Psikoterapiye ek olarak trisiklik bir antidepresan olan desipramin ile şişkinlikte olumlu sonuçlar bulunmuştur(141).

Şişkinliği olan az sayıda yapılmış bir çalışmada kolinesteraz inhibisyonu yapan kolinerjik ajan neostigmin plaseboya göre jejunal gaz boşalımını hızlandırmıştır fakat pridostigmin etkisi yetersiz bulunmuştur(142,143).

1.2.3 FONKSİYONEL KABIZLIK

1.2.3.1 Tanım , Epidemiyoloji ve Ayırıcı Tanılar

Zorlu , az sıklıkta yada yetersiz dışkılamanın baskın semptomlar olduğu fonksiyonel bir barsak hastalığıdır.Kişide IBS kriterlerinin karşılanmaması gerekir.Yine de abdominal ağrı yada şişkinlik mevcut olabilirse de dominant semptomlar değildir(118).

Kabızlık farklı çalışmalara göre hiç biri ideal olmamakla birlikte subjektif yada ölçülebilir şekillerde tanımlanabilmektedir(119) buna göre:

- 1) Zorlayıcı , sert dışkılama yada dışkılamanın yapılamadığı dışkılama hisleri , seyrek dışkılama yada dışkıyı yetersiz boşaltabilme hissi
- 2) Haftada 3 kereden az dışkılama , günde 35 gramdan az dışkılama yada dışkılamaların %25'inden fazlasında zorlanma
- 3) Dışkılama sıklığı kolonik transitle zayıf ilişki gösterse de uzamış barsak yada kolon geçişi/transiti

Transit , IBS konu başlığı içerisindeki Bristol dışkı skalası formundan tahmin edilebilir.

Kabızlık , sıklıkla kişiler tarafından dışkılamada zorlanma(en sık,%79) , sert dışkılama , abdominal rahatsızlık , boşalma sağlanamadan acil dışkılama ihtiyacı , seyrek dışkılama şekillerinde tanımlanır(4,6).

Kronik kabızlık sıklıkla kolon yada rektumun disfonksiyonundan kaynaklanır ve 3 gruba ayrılır.1) Normal transit sürelili , 2) Yavaş transit sürelili , 3) Defekasyon yada rektal boşaltım bozuklukları.Transit süresi belirtildiği üzere Bristol Dışkı Skalası'ndan tahmin edilir 1-2 yavaş , 6-7 hızlı transiti yansıtır , yada kolay ve güvenilir olarak radyopak markerlar kullanılabilir(144).Dissinerjik dışkılamada anorektal manometri yada ekspulsiyon testleri faydalı olabilir.Puborektal kası gevşeteme yanı sıra ıkınma ile anorektal çıdaki azalma dissinerjik defekasyon için tipiktir(145).Elektromyografi ve pudendal sinir latensi testleri yardımcı tekniklerdir.

Bazı durumlar kabızlıkla ilişkili yada arttırıcı olabilmektedir :

- I. Zayıf genel tıbbi kondüsyon ve fiziksel aktivite
- II. İlaçlar (Opiyatlar , psikotropik ilaçlar, antikonvülzanlar , kalsiyum kanal blokerleri , antikolinerjikler , dopaminerjik ilaçlar ve safra asidi bağlayıcılar)
- III. Psikolejik durum
- IV. Seksüel abuse öyküsü
- V. Düşük lifli diyet
- VI. Komorbid medikal hastalıklar (Diyabet , hipotiroidi , porfiri , amiloidoz , psödoobstrüksiyon ve hiperkalemi)

Kabızlık yapan durumlar ve olası ayırıcı tanılar **Tablo 13**'de sunulmuştur **(119)** :

Tablo 13 : Fonksiyonel Kabızlıkta ilaç tedavileri kökenli ve organik ayırıcı tanılar		
Patoloji	Tanı	Özgül tedavisi
Kabız yapan ilaçlar (Opiyatlar ,psikotropikler,antikonvülzanlar, antikolinerjikler,dopaminerjikler ,KKB,safra asidi bağlayıcılar,NSAİ ilaçlar,kalsiyum ve demir destekleri)	Öykü	Tedaviyi kesmek yada alternatif bir ilaç seçmek
Endokrin Hastalıklar (Diyabetes mellitus , hipotiroidi , hiperparatiroidi , feokromositoma)	Klinik durum Endokrin fonksiyon testleri	Hormon replasmanı Cerrahi Vs.
Nörolojik Hastalıklar - Sistemik (ör. Diyabetik nöropati , Parkinson Hastalığı , Shy-Drager sendromu) - Travmatik (ör. Spinal kord yaralanmaları)	Öykü Nörolojik muayene	Barsak egzersizi programı Supozituar veya enemalar kolaylaştırıcı
Kolonik sinir pleksus nöropatisi nedenli yavaş	Transit zamanı ölçümü Transmural kolon	İnce barsak motilitesi normal ise kolektomi (laksatifler

transit	biyopsisi	başarısız)
Megakolon	X-ray	Kolektomi (laksatifler başarısız)
Pelvik taban dissinerjisi (Anismus)	Doğrulamayı herhangi bir test mevcut değildir Proktolojik muayene ile dışlama Anorektal manometri Elektromyografi Defekografi Balon ekspulsiyon testi	Davranışsal egzersizler Biofeedback egzersiz
Kısa segment Hirschsprung hastalığı	Rektal distansiyon ile internal sfinkter relaksasyonunun olmaması Derin rektal biyopside aganglionik segment	İnternal anal sfinkter miyektomi
Megarektum	X-ray	Enema ve laksatifler ile düzenli boşaltma
İç rektal prolapsus , soliter rektal ülser , intusepsiyon	Proktolojik bakı Defekografi	Lif desteği Transabdominal rektopleksi Perianal rektosigmoidektomi (Altemeier prosedürü) Delorme Prosedürü
Dışkı retansiyonlu rektosel	Proktolojik bakı Defekografi	Transanal onarım

İleri inceleme gerektiren alarm semptomları kanama , kilo kaybı(3 ayda %10'dan fazla) , yeni başlangıç ve ailede kolon kanseri yada polipozis koli sendromları öyküsünü içermektedir. Laboratuvar testleri nadiren anormal olsa da , hemogram , serum kalsiyumu , TSH'ı içermelidir.Yeni semptomları olan hastalarda rutin kolon görüntülemesi alarm özellikleri olmadıkça gereksiz olabilir(118).Yine de semptomları yeni başlamış ciddi olan kişilerde mekanik obstruksiyon , medikasyonlar sistemik hastalıklar gibi sekonder kabızlık

nedenleri dışlanmalıdır.Kolonskopi kolon kanseri gibi organik obstruktif patolojilerin tanısını koyar.

1.2.3.2 Epidemyoloji

Rome kriterlerine nazaran kişisel ifadelerle oranlar yükselmektedir .Erişkinlerde ortalama konstipasyon prevalansı yaklaşık %14(%2-40) , modifiye Rome II kriterleri ile yapılmış bir çalışmaya göre insidansı %17.4 olarak bildirilmiştir.Tüm yaşları etkilerken kadınlarda erkeklerden ve beyaz olmayan ırkta daha sıktır.Sıklık yaşla artar**(118,119).**

Kadın cinsiyet , düşük kalori alımı ve ilerleyen yaş fonksiyonel kabızlık için risk faktörleridir**(118).**

1.2.3.3 Fizyopatoloji

Kabızlık ailesel kümelenme göstermektedir fakat genetik veriler kısıtlıdır.

Çocukluktaki yetersiz lif alımı , yetersiz sıvı alımı yada dışkıyı erteleme gibi yaşam tarzı faktörleri kabızlık gelişiminde rol oynayabilir ,yüksek li alımı kabızlıktan koruyucudur.Düzenli egzersiz kabızlıkta anlamlı bir azalış ile ilişkilidir**(118).**

Fonksiyonel kabızlığı olan hastaların bir kısmında normal kolonik transit bir kısmında yavaş kolonik transit saptanmıştır**(146).**

Birçok fonksiyonel kabızlık hastasında visceral hipersensitivite kanıtı yokken bazılarında rektal hiposensitivite mevcuttur**(147).**Yavaş transitli kabızlıkta otonom disfonksiyon , enterik sinir plexuslarında yapısal değişiklikler , azalmış nörotransmitter(VIP , NO , serotonin) miktarı ve Cajal hücre sayılarında azalma gösterilmiştir**(148).**

Kabızlıkla ilişkili spesifik psikolojik ve kişisel özellik yoktur.Fakat kişilik stres ve erken tuvalet alışkanlıkları kabızlığı etkileyebilmektedir.Normal transit zamanlı kabızlık hastalarında sıklıkla psikolejik bir distres mevcuttur**(118,119).**

1.2.3.4 Fonksiyonel Kabızlığın tanısı

Rome IV'de Rome III'e göre bazı göze çarpan noktalar vurgulanmaktadır.Buna göre abdominal ağrı ve şişkinlik var olabilse de dominant semptom kabızlıktır ve kişi IBS kriterlerini karşılamamaktadır(**Tablo 14**). Fonksiyonel kabızlığın kabızlık dominant IBS ile devam eden spektrumdaki hastalıklar olduğu belirtilmektedir.

Fonksiyonel kabızlık tansında klinik öykü önemlidir ve minimal laboratuvar testi , kolonoskopi ve diğer testler kullanılır.Uzun süreli semptom refrakterliği fonksiyonel barsak hastalığını düşündürür(118).

Tablo 14 : 2006 Rome III Fonksiyonel Kabızlık için Tanısal Kriterler *

1. Aşağıdakilerden en az ikisi olmak zorunda:
 - a. Dışkılamaların en az %25'inde zorlanma
 - b. Dışkılamaların en az %25'inde topaklı yada sert dışkılama
 - c. Dışkılamaların en az %25'inde tam boşalmama hissi
 - d. Dışkılamaların en az %25'inde anorektal blok/tıkanmışlık hissi
 - e. Dışkılamaların en az %25'inde manuel manevralar(Parmakla boşaltma , pelvik tabana baskı gibi)
 - f. Haftada 3 kereden az dışkılama
2. Laksatif kullanımı olmadan dışkının nadiren gevşek olması
3. IBS kriterlerinin tam olarak karşılanmaması

* Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır

Yeni 2016 Rome IV kriterlerine göre fonksiyonel kabızlık tanısında :

- 1.Aşağıdakilerden en az ikisi olmalıdır
 - a. Dışkılamaların en az %25'inde zorlanma
 - b. Dışkılamaların en az %25'inde topaklı yada sert dışkılama
 - c. Dışkılamaların en az %25'inde tam boşalmama hissi
 - d. Dışkılamaların en az %25'inde anorektal blok/tıkanmışlık hissi
 - e. Dışkılamaların en az %25'inde manuel manevralar(Parmakla boşaltma , pelvik tabana baskı gibi)
 - f. Haftada 3 kereden az dışkılama
2. Laksatif kullanımı olmadan dışkının nadiren gevşek olması
3. IBS kriterlerinin tam olarak karşılanmaması

3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır.

Araştırma çalışmaları için, opiat ile tetiklenen kabızlık kriterlerini karşılayan hastalara fonksiyonel kabızlık teşhisi konulmamalıdır, çünkü opioid yan etkileri ve diğer kabızlık nedenlerini ayırt etmek zordur. Ancak, klinisyenler bu iki durumun üst üste gelebileceğini kabul ederler.

1.2.3.5 Tedavi

Eğitim önemlidir ve kişi kabızlık yarattığını düşündüğü gıdalardan , ilaçlardan ve durumlardan kaçınmalıdır.Düzenli lif alımı , egzersiz , düzenli dışkılama alışkanlığı , alaturka tuvalet kullanımı genel önlemler arasındadır.

Alarm semptomu yoksa ampirik olarak tedavi başlanabilir.Yanıt alınamazsa 2 ay sonra hastalarda fizyolojik testler yapılabilir. Fonksiyonel kabızlıkta tedavide kullanılabilecek medikal ajanların özeti **Tablo 15**'de verilmiştir.

Ampirik tedavide lif uygulaması ilk basamaktır.günde 20-30 mg fiber alımı önerilir şişkinlik gaz gibi şikayetler oluşturabilse de sekresyon ve motilite artışı ile transiti hızlandırır , dışkı volümünü arttırır.Defekasyon bozukluğu yada çok yavaş transiti olanlar bu ajanlara yanıt vermeyebilir(**118,119**).Buğday kepeği , tam tahıllı gıdalar , çözünebilen hacim sağlayıcı laksatifler(Örn. Pysillium) , metilselüloz yada herhangi bir kombinasyon kullanışlıdır(**149**).

Liflere yanıt alınamazsa osmotik laksatifler kullanılabilir.Çok fazla randomize verisi olmamakla beraber yaygın kullanılırlar.

Laktüloz(Osmolac ,Duphalac) , laktitol ,mannitol , sorbitol(Libalaks) gibi emilmeyen mono yada disakkaritler ve magnezyum sitrat , sodyum fosfat tuzları , magnezyum sülfat gibi tam emilmeyen tuz laksatifler osmotik etki ile lümen içi hacmi arttırarak peristaltizmi uyarır.Laktüloz kullanımı için kanıtlar daha güçlüdür.Yaşlı böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda elektrolit dengesizlikleri yaratabileceğinden tuz laksatiflerden uzak durulması uygundur(**119**).

Polietilen Glikol(Policol) , düşük sodyum içerikli , elektrolit imbalansı yaratmayan , emilmeyen güvenli bir ajandır esasen kolonoskopi temizliği için kullanılır.Kanıtlar plaseboya ve laktüloza üstün olduğunu göstermektedir(**150**).

Stimulan laksatifler bisacodil sodyum pikosülfat , konjuge antrakünonlar aloe ve sena kabızlıkta kullanılabilmektedir , suyun emilimini azaltıp motilite ve prostaglandin salınımını arttırarak etki ederler.Bisacodil kronik kabızlığı olan hastalarda faydalı bulunmuştur.Kolonik toksisiteye bağlı inatçı kabızlık kronik kullanımda önemli bir yan etkidir(117).

Prosekretuar ajanlardan prostoglandin E1 analogu lubiprostone bir klorid kanal(CIC2) aktivatörüdür kronik kabızlıkta plaseboya üstün bulunmuştur(151).

Linaklotid de prosekretuar bir ajan olup guanilat siklat aktivasyonu ile CFTR protein aktivasyonu ile klor sekresyonunu uyarır.Kronik kabızlıkta plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir(152).Plekanatid yine benzer etki mekanizması ile fonksiyonel kabızlıkta faydalı olabilir.

Elobixibat absorbe olmayan ileal safra asid transporterını inhibe eden küçük bir moleküldür.Şu an geliştirilme aşamasında olsa da kronik konstipasyonlu hastalarda semptomları iyileştirmiştir(153).

Kardiyovasküler yan etkilerden dolayı piyasadan çekilen 5HT4 reseptör agonisti tegaserod kabızlıkta plaseboya üstün bulunmuştur.

Prucaloprid diğer agonistlere göre 5-HT4 reseptörlerine yüksek özgüllük gösterir.Randomize kontrollü çalışmalarda kronik kabızlık semptomlarında iyileşme sağlamıştır(154).

Kronik konstipasyonlu hastalarda bifidobakter , laktobasil gibi probiyotiklerin değerlendirildiği randomize çalışmalarda kabızlık açısından faydalı olabilecekleri belirtilmiştir(155).

Makrolidler , betanekol , domperidon ve metoklopropamid gibi ajanların etkinlikleri ispatlanamamıştır(119).

Tablo 15 : Fonksiyonel kabızlığın tedavi seçenekleri	
Pysillium	30 mg/gün'e dek parçalı dozlarda
Polietilen glikol	17-34 gram/gün
Linacolitid (Guanilat siklat agonisti)	24 mikrogram günde iki kez
Lubiprostone (Klorid kanal aktivatörü)	145 mikrogram günde tek doz
Prucaloprid	2-4mg/gün

1.2.4 FONKSİYONEL DİYARE

1.2.4.1 Tanım , Epidemyoloji ve Ayırıcı tanılar

Rome III'e göre fonksiyonel diyare , abdominal ağrı yada rahatsızlık hissi olmadan sürekli yada rekürren gevşek veya sulu dışkılama ile karakterize bir sendromdur.Rome IV'de ise tekrarlayan yumuşak ve sulu diyare atakları ile kendini gösteren fonksiyonel bir barsak hastalığıdır her ne kadar karın ağrısı ve şişkinlik şikayetleri de olabilse de bu şikayetler baskın değildir ve diyare predominant IBS kriterleri karşılanmaz.

IBS-D'den ayırımını yapan az sayıda çalışma nedenli net sıklığı söylemek zordur.Prevalansı çeşitli çalışmalarda %1.5-17 arasında bildirilmiş olup enfeksiyöz gastroenterit öyküsü önemli risk faktörlerindendir **(118)**.

Diyare doktor başvurularının sık bir nedenidir , kronik küçük hacimlerde aralıklı sık dışkılama olasılıkla fonksiyoneldir.Lif alımı, zayıf olarak emilebilen karbonhidrat kullanımı(Hipolaktazili hastalarda laktoz , fruktoz , sorbitol mannitol gibi tatlandırıcılar) , alkol kullanımı diyareyi arttırabilir.

Tablo 16 : Fonksiyonel Diyare Ayırıcı Tanıları
1. Diyet ile tetiklenen 2. İlaç ile tetiklenen 3. Laktoz intoleransı 4. Safra asidi malabsorbsiyonu (SeHCAT-Selenyum Homotaurokolik Asit testi kullanılarak tanınabilir)

5. Çölyak hastalığı
6. Giardiasis
7. Kronik pankreatik yetersizlik
8. Chron hastalığı gibi iltihabi barsak hastalıkları
9. Mikroskobik kolit
10. İnce barsak bakteriyel aşırı çoğalması

Alarm semptomlarının varlığı ileri incelemeyi düşündürmelidir(119).Tam kan sayımı , CRP , Tiroid fonksiyon testleri(Hipertiroidi) , çölyak hastalığına yönelik serolojik testler ve gerekirse endoskopik duodenal biyopsiler , dışkı nalizleri(bakteriyel , paraziter) , inflamatuvar süreç şüphesinde fekal kalprotektin , malabsorbsyon kuşkusunda fekal yağ ve fekal elastaz – 1 bakılabilir.Karbonhidrat malabsorbsiyonunda nefes testleri kullanılabilir eğer mevcut değilse diyetten 3-4 hafta şüphelenilen karbonhidratın çıkarılması ile oluşan iyileşme ile tanıya gidilebilir.

Ampririk yaklaşımlar faydalı olmayan alarm semptomları olanlarda ve 50 yaş üstündeki bireylerde kolon neoplazilerine yada iltihabi barsak hastalıkları ve mikroskobik kolite yönelik kolonoskopi ve random yada lezyondan biyopsiler ile tanıya gidilebilir.

Tablo 17 : Gastrointestinal Semptomatolojide Alarm Semptomları

1. Kilo kaybı
2. İleri yaş (Özellikle >50 yaş)
3. Noktürnal semptomlar
4. Tenesmus(ağrılı acil dışkılama ihtiyacı)
5. Son zamanlarda antibiyotik kullanımı
6. Hematokezya
7. Yüksek hacimlerde diyare varlığı(>250ml/gün)
8. Ailede kolorektal neoplazi öyküsü
9. Ailede çölyak hastalığı öyküsü
10. Fizik muayenede anlamlı anormallikler

1.2.4.2 Fizyopatoloji

Fonksiyonel diyareyide tek bir patofizyolojik mekanizma açıklayamamaktadır. Fakat sorumlu tutulan faktörler arasında beyin – barsak aksı bozuklukları , gastrointestinal motilitede değişiklikler , genetik ve çevresel faktörler, gastroenterit öyküsü ve psikolejik faktörler vardır(156).Önceden geçirilen enfeksiyonlar post-enfeksiyöz fonksiyonel diyareye neden olabilmektedir(157).

Bu konuda yapılmış genetik çalışma yoktur.

Psikolejik özellikler yeterince bilinmemektedir.Anksiyetenin IBS'nin aksine fonksiyonel diyare ile ilişkisi zayıftır , yine de akut stres kolonik transit hızını artırır , kronik stresin etkisi ise bilinmemektedir(158).

1.2.4.3 Fonksiyonel Diyarenin tanısı

Tablo 18 : 2006 Rome III Fonksiyonel Diyare için Tanısal Kriterler*

1. Dışkılamaların en az %75'inde ağrısız gevşek (lapa gibi) yada sulu dışkı
* Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır

2016 Rome IV kriterlerine göre fonksiyonel diyare tanı kriterleri ise ;

- Baskın karın ağrısı ve karında şişkinlik şikayetleri olmaksızın dışkılamaların en az %25'inde yumuşak veya sulu diyare olması

Diyare baskın IBS hastalığı kriterlerinin dışlanması gerekir(İBS kriterleri sağlanmamalı)

Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır.

1.2.4.4 Tedavi

Az sayıda çalışmada fonksiyonel diyare tedavisi çalışılmıştır.Diyarenin tedavi verileri daha çok diğer overlap fonksiyonel barsak hastalıklarındaki çalışmalardan gelmektedir.

Kolestiramin fonksiyonel diyaresi olanlarda muhtemelen safra asidi malabsorbsiyonu varlığında etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir**(159)**.

Fonksiyonel diyare ve diyareli IBS’de mü-opioid reseptör agonisti loperamid diyare sıklığı , kıvam ve urgency ihtiyacında düzelme sağlamıştır**(160)**.

Probiyotik ve 5HT-3 antagonistleri spesifik olarak çalışılmamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇALIŞMANIN ARKA PLANI / GEREKÇESİ

400'den fazla gen tarafından kodlanan iyon kanalları hücre membranında fizyolojik fonksiyonlar için hücre içi ve dışında iyon geçişini ayarlayan transmembran makromoleküllerdir. Özelleşmiş hücre gruplarında kritik rol oynarlar. Uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyellerinde önemli olan iyon kanalları gastrointestinal epitelyum gibi yapılar da sıvı-elektrolit sekresyon ve absorpsiyonunda da önemli birer homeostaz komponentleridir. Yine algılama ve motilitede de önemli rol oynarlar.

Kanalopatiler iyon kanal defektlerinden dolayı gelişen , genetik(konjenital) yada otoimmün hastalıklar veya ilaç gibi edinilmiş nedenlerle oluşan hastalıklardır. Sıklıkla kanal fonksiyonundaki yada ekspresyonundaki defektlerden kaynaklanır.

İyon kanalopatileri kardiyoloji ve nörolojide iyi bilinmektedir. Her ikisinde de spesifik iyon kanallarının elektriksel ve mekanik fonksiyonlara katkıları görece iyi anlaşılmıştır. Yine uyarılabilir dokular olan gastrointestinal sistem elemanları için de önemli rolleri bilinmektedir. Sekresyon , absorpsiyon , motilite ve algıyı içeren GI fonksiyonların tüm fazlarında major roller oynadığından iyon kanalopatilerinin FGIH'larda payı olabilir. Öyle ki lubiprostone , linaçolitid gibi bazı ilaçlar gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesinde doğrudan yada dolaylı olarak klor iyon kanallarını hedef almaktadırlar(161).

Voltaj kapılı sodyum kanalları sinir dokuları , kalp ve iskelet kası dahil olmak üzere elektriksel olarak uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için en temel elemanlardır. Bunun aksine gastrointestinal sistemde aksiyon potansiyellerinden sorumlu iyonik eleman kalsiyumdur. Na akımlarının etkili olmadığı düşünülse de süreç içerisinde gastrointestinal düz kaslarda Na akımlarının varlığı bildirilmiştir(162). Sodyum akımlarının istirahat membran potansiyelinde kararlı durum aktivasyon ve inaktivasyon dengesinde görev aldığı bilinmektedir. Kalsiyum girişinin voltaj bağımlı düzenlenmesinde rol oynar. Sodyum kanal blokajı yavaş dalga başlangıcını ve frekansını azaltırken mekanosensitif sodyum kanallarını aktive etmek için insan sirküler düz kasına uygulanan gerim kuvveti yavaş dalga frekansını artırır(163).

İnsan jejunal sirküler tabaka(longitudinal tabakada ekspresyon ispatlanamamış) düz kas hücre membranlarında tek hücre PCR ve laser mikrodiseksiyon yöntemleri kullanılarak kardiyak sodyum kanalı Nav1.5 alfa subünitini kodlayan SCN5A gen ekspresyonu ortaya konmuştur.

Ayrıca bu gen ürünü kardiyak protein ile %99 homolojik benzerlik taşımakta ve yapılan voltaj-klemp çalışmalarında benzer elektrofizyolojik özellikler taşımaktadır**(161-164)**.

İnsan interstisyel Cajal hücreleri(iCC) enterik sinir sisteminde esas olarak myenterik pleksusta(Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında - Auerbach pleksusu , ayrıca kas katmanları arasında da yayılım gösterirler) bulunan gastrointestinal sistem motilitesinde yavaş dalgaları üreterek pacemaker görevi yapan ve mekanosensör olarak motilitede önemli nöral crest kökenli yıldızsı yada bipolar yapıda hücrelerdir.Belirleyici marker olarak tirozin kinaz reseptörü , c-kit(CD117) , eksprese ederler.Düz kas hücreleri , longitudinal ve sirküler katmanlar ve enterik sinirler arasında nöromusküler transmisyon ile bağlantı sağlarlar ve nöronal sinyalleri amplifiye ederler**(163-165,185)**.Gastrointestinal sistemde özofagus , mide(fundusta az miktarda) , ince bağırsak , kolon ve pankreasta bulunurken , gastrontestinal sistem dışında da üst üriner sistem , üretra , myometrium , myokardiyum , uterus , fallop tüpleri , placentada saptanmıştır**(185)**.

SCN5A geni insan interstisyel Cajal hücrelerinde de eksprese edilmektedir ve mekanosensitif Na akımlarından sorumludur ve gastrointesitinal motor fonksiyonda rol oynamaktadır**(164)**.Nav kanallarının blokajı , uyarılabilirliği azaltmakta , istirahat potansiyellerini hiperpolarize etmekte , upstrok velositeyi yavaşlatmakta ve yavaş dalgaların periyodunu uzatıp frekansını düşürmektedir**(166)**.Voltaj bağımlı özelliklerde bozulmaya ek olarak mekansosensitif parametrelerde de bozukluklar gözlenmiştir**(167)**.

SCN5A mutasyonlu kardiyak kanalopatileri olan kişiler ve ailelerinde gastrointestinal semptomların daha sık olduğu ve eş zamanlı olarak gastrointestinal kanalopati olabileceği de gösterilmiştir.Benzer ilişki KCNH2 gibi kardiyak ve gastrointestinal olarak eksprese edilen potasyum kanalları ile bulunamamıştır**(163)**.

Bilindiği üzere IBS'de motilite ve visseral duysal işlevlerde anormallikler mevcut olup ailesel agregasyon ve ikiz çalışmaları IBS'de genetiğin rol oynadığını düşündürmektedir.İlişkili mutasyon veya polimorfizmler , gastrointestina epitel , mekanik elemanlar olan düz kas dokuları yada gastrointestinal sistemden uyarı taşıyan yada getiren duysal sinir lifleri düzeyindeki iyon kanalları ile ilişkili olabilmektedir.Spesifik genler net olarak bilinmese de iyon kanallarının bu hastalıkta rol oyandığı düşünülmektedir(HTR2A , HTR3E , İnterlökin genleri gibi genlerin etkisi de gösterilmiştir).SCN5A mutasyonu olan kişilerde IBS sıklığı artmış olup yine IBS'lerde de fonksiyon kaybı veya fonksiyon kazanımı olmak üzere SCN5A mutasyonu yaklaşık olarak %2.0-2.2 civarındadır(polimorfizmler dahil %1.7-5.1 oranında SCN5A'nın rolü vardır).Ayrıca teletonin gibi sodyum kanalı ile ilişkili

genlerinde intestinal psödo-obstrüksiyon gibi gastrointestinal hastlıklarda rol oynadığı gösterilmiştir(166-168).

Eşit kalıtılabilirlik düzeylerine rağmen IBS’de 2:1 kadın , SCN5A’nın sorumlu olabildiği Brugada sendrmında 9:1 erkek dominansı mevcuttur.Daha önceki çalışmalar SCN5A mutasyonunun kadınlarda gastrointestinal , erkeklerde kardiyak bir fenotiple ortaya çıktığını hipotez etmiştir(166).

SCN5A mutasyonlarının fonksiyonel dispepsi gibi IBS dışındaki fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardaki rolü henüz net olarak bilinmemektedir.

SCN5A fonksiyon kaybettirici mutasyonlarının özellikle konstipasyonlu IBS hastalarında özellikle daha fazla olduğu ve bu hastalarda Brugada düşündürecek EKG bulgularının daha sık olduğu görülmüştür.Nav1.5 fonksiyonunun restorasyonu ile IBS-konstipasyon şikayetlerinde iyileşme olabilmıştır(168).

Meksiletin geç sodyum kanal akımını azlatarak QT’yi kısaltan bir ajan olmakla birlikte pik sodyum akımlarında artışla paradoks bir etki ortaya çıkarmaktadır.Bu sayede sorunlu proteinden iyon trafiğini kısmen düzeltir ve QT’y uzatabilir.Meksiletin ile ilgili veriler ksıtlı olmakla beraber LOF tipi mutasyonu olan kabızlıklı IBS hastalarında kullanımı ile barsak hareketlerinde ve kolonik fonksiyonalrda iyileşme ortaya konmuştur yinede kardiyak aritmilere yol açabilme potansiyelinden dolayı bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç olduğu belirtilmelidir(166,168).

SCN5A ilişkili kardiyak kanalopatilerde rolü olan daha spesifik geç sodyum kanal blokeri ranolazinin adı geçmektedir.Ayrıca , ranolazin tedavisinin gastrointestinal yakınmalarla ilişkili olduğu bilinmektedir ve sıklıkla anlamlı kabızlık ile ilişkilidir(169).Yine de ranolazinin gastrointestinal motilite üzerine olan verileri yetersizdir.

Bunların tersine , 1976 yılında FDA tarafından onaylanan , opioid mü reseptör agonsiti , reçetesiz olarak yaygın olarak kullanılan anti-diyareik loperamidin son yıllarda vaka serileri ile başlayan kardiyak yan etkileri göze çarpmaktadır.Myenterik pleksusa etkiederek peristaltizmi azaltır ve transit süresini uzatır.Ayrıca sfinkterlerde tonus artışı yaratır(P-glikoprotein effluks pompası nedeni kan beyin bariyerini oldukça az geçer ve oral biyoyararlanımı düşük olan loperamid günümüzde opiyat bağımlılarının çekilme semptomlarından diyareyi hafifletmek için kullandığı yapısal olarak metadona benzeyen ajanlardan biridir. Fakir metadonu olarak bilinmektedir(170 ,171). Metadonun lkr kanallarını bloke ederek doz bağımlı olarak QT uzaması ve Torsades de pointes yaptığı

bilinmektedir(172).P-glikoprotein inhibitörleri ve CYP4A inhibitörleri ilk geçiş eliminasyonunu azaltarak plazma düzeylerini artırır.Ayrıca loperamid yüksek dozlarda P glikoprotein saturasyonu sonrası kan beyin bariyerini az da olsa geçerek öfori yapar ve abuse amaçlı kullanılabilir(173).

Adölesanlarda kötüye kullanım sonucu ortaya çıkan Brugada sendromu olguları vardır(174,175)

Yapılan invitro testlerde loperamid Nav1.5 kanallarını ve daha potent olarak da hERG potasyum kanallarını bloke ederek sırasıyla QRS süresini ve QTc'yi uzatarak yada L-tipi kalsiyum kanal blokajı yapmaktadır ve böylece malign aritmilerin kökeni olabilmektedir(171,176).

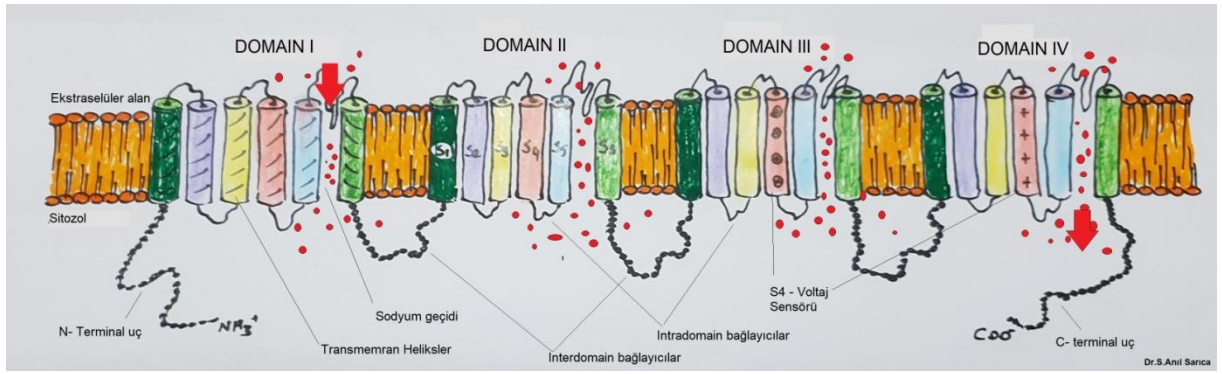
Bu verilerde göstermektedirki farklı sistemler olmasına rağmen gastrointestinal sistem üzerine etkili ilaçlar genetik altyapısı olan insanlarda aslında daha dikkatli kullanılmalıdır.Aktif olarak yada gelecekte kullanılacak ilaçlar kardiyak açıdan sorgulanmadan hastalara başlanmamalıdır.

SCN5A gen ürünü Nav1.5 Kanalı

SCN5A'daki mutasyonlar ilk olarak kardiyak aritmi sendromlarında fark edilmiş olup bir çok çalışmada araştırılmıştır.Bu gendeki mutasyonların etkileri daha önce detaylı olarak tartışılmıştı.

SCN5A geni tarafından kodlanan Nav1.5 proteini kardiyak myositlerin membranında bulunan aksiyon potansiyelinin faz 0 hızlı fazından sorumlu , Na içe akımını sağlayan , voltaj kapılı sodyum kanalının esas porunu oluşturan alfa altbirimidir.Kanal ayrıca SCN1B,2B,3B ve 4B ile kodlanan beta subünitleri içermektedir ve özellikle interkale disklerde teletonin , caveolin ve alfa-sintropin gibi yardımcı moleküller ile ilişkilidir.

Nav1.5 , tetrodoksine dirençli , türler arasında oldukça korunmuş her biri birbirine intra yada ekstraselüler loplarla bağlanmış 6 heliks transmembran protein içeren 4 ana altbirimden , toplamda 2016 aminoasitten oluşur.Herbir ana domain voltaja duyarlı helikal transmembran altbirimler içerir(168,187). Molekülün iki boyutlu açık makromoleküler topolojisi **Şekil 5**'te gösterilmiştir.



Şekil 5 : Nav1.5 sodyum kanal topolojisi

Gastrointesitnal sistemdeki Nav1.5 kardiyak myositlerin homologudur ve mekanosensitif ve farmakolojik olarak güçlü benzerlikler gösterir(164,166-168).

IBS hastalarında saptanan mutasyonlar ön planda transmembran bölge ve ekstraselüler intraselüler bağlantılarda iken kardiyak ileti bozukluklarında eşit olarak dağılım göstermez , transmembran ve ekstraselüler bağlayıcılar daha anlamlı iken intraselüler bağlayıcılar genellikle daha az anlamlıdır. IBS ilişkili mutasyonlar en sık olarak interselüler-interdomain bağlayıcılarda gözlenmektedir fakat hangi bölgenin IBS için daha patojenik olduğu henüz tam bilinmemektedir. Farklı mutasyon alanları farklı IBS tiplerine yol açıyor olabilir(167).

Brugada sendromu ile ilişkili mutasyonlar daha çok transmembran alanda iken IBS ilişkili mutasyonlar daha çok hücre içine bakan bağlayıcı diziler üzerinde gözlenmekle beraber T220I , R225W , G615E , P648L , R986Q , A997T ve F1293S missense mutasyonlarının hem Brugada hem de IBS ilişkili SCN5A mutasyonlarında ortak patojen olabildiği görülmüştür(161,186).

Ayrıca Nav1.1 , Nav1.6 , Nav1.7(SCN9A) , Nav1.8(SCN10A) ve Nav1.9(SCN11A) gibi diğer SCN gen ürünlerinin gerek enterik sinir sistemi içerisinde , gerek gastrointestinal tractustan bilgi toplayan afferent efferent sinir yollarında , gerekse dorsal kök gangliyonlarında visseral noisepsiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir(177). Bu genlerdeki mutasyon ve polimorfizmler kronik ağrı sendromları ile ilişkili olabilmektedir.

SCN5A tarafından kodlanan bu sodyum kanallarının anormal varyantları long QT sendromu tip 3 ve Brugada sendromu gibi kalıtsal aritmi sendromları ile bağlantılıdır daha önce mutasyona spesifik çalışmalar yapılmasına karşın gerçek Brugada hastalarında

fonksiyonel barsak hastalıklarının sıklığını araştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Az sayıda Uzun QT sendromu hastasında Rome III kriterleri ile IBS çalışılmış ve IBS mutasyon grubunda daha sık bulunmuştur(177,178).

2.2 ÇALIŞMA HİPOTEZİ

Sodyum kanal defektini yansıtan spesifik bir klinik tanı olan Brugada Sendromu yada Tip 1 Brugada EKG'si gösteren kişilerde kronikliği en belirgin özelliği olan fonksiyonel kökenli barsak semptomları artmaktadır.

Bu çalışmada , kendi toplumumuzda daha önceden sodyum kanal blokeri ile Brugada EKG'si ortaya çıkartılmış yada spontan olarak tip 1 Brugada paterni olan bir seride ön planda IBS olmak üzere fonksiyonel barsak hastalığı sıklığının Na kanal blokeri alıp Brugada paterni göstermeyen aritmili yada sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli , kardiyoloji ve gastroenteroloji işbirliği ile multidisipliner kontrollü bir çalışmadır.Anket çalışması niteliğindeki çalışma alanında yapılan il çalışma olup pilot bir çalışma niteliğindedir.Araştırma bünyesinde herhangi bir kurum yada kuruluştan maddi destek sağlanmamıştır.

3.1 ETİK KURUL ONAYI

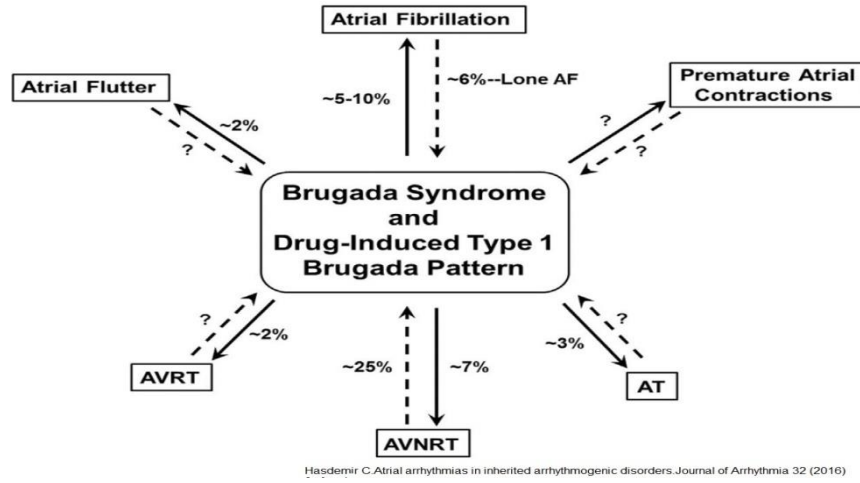
6 ayda alınması planlanan vakaların alımına 11.09.2018 tarihinde Ege Üniversitesi Araştırma Etik Kurulu onayı(Karar No:18-9/49) sonrası başlanmıştır.Kardiyoloji kliniğimizde gastroenteroloji işbirliği ile çalışma yürütülmüş olup vaka alımları daha fazla kontrol grubu vakası çağırılmaması gerekçesi ile istatistiksel gücü bozmayacak şekilde 20.11.2018 tarihinde sonlandırılmıştır.

3.2 OLGU SEÇİMİ

3.2.1 Hasta Grubu , dahil olma ve dışlama kriterlerine göre seçim

Hasta grubunun seçimi daha önceden Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na çarpıntı , göğüs ağrısı , senkop/presenkop , bilinç kaybı , kardiyak arrest gibi semptomlarla başvurmuş yada aile taramasında veya koinsidental olarak karşımıza gelmiş Brugada ile ilişkili aritmilerden herhangi birisine sahip olsun olmasın(89,93,179) ajmalin testi uygulanmış ve test sonucunda tip 1 Brugada paterni elde edilmiş yada spontan olarak tip 1 Brugada EKG paternini karşılayan 18 yaşın üzerinde olan hastalar arasından yapılmıştır.Hastalara görüşmelerde çalışma hakkında detaylı bilgi verilip bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.Öncül çalışmada Tip 1 Brugada EKG'si ile ilişkisi gösterilen aritmiler ve ilişki sıklıkları **Şekil 6**'da gösterilmiştir.

Brugada sendromu ile ilişkili olduğu bilinen aritmilerle karşımıza gelip daha önceden yapılmış ajmalin testi sonucu negatif saptanan 18 yaş üstü katılımcılar ise hasta-kontrollerimizi temsil etmiştir.Bu grup hastalara da bilgilendirilmiş onam alınarak anket formları doldurtulmuştur.



Şekil 6 : Tip 1 Brugada Paterni ile ilişkili Aritmik Durumlar

Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. Daha önceden Tip 1 Brugada EKG paternini ortaya çıkarmak için ajmalin testi uygulanmış olmak , yada spontan tip 1 Brugada EKG paternine sahip olmak
2. Bir anket formunu tek başına doldurmak için yeterli bilişsel yapıya sahip olmak
3. 18 yaşın üzerinde olmak
4. Bilgilendirilmiş onam alınmış olması

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Okur-Yazar olmayan kişiler
2. Bilgilendirilmiş onam sonrası katılımı kabul etmeyen katılımcılar
3. Anket formunu yeterli düzeyde doldurmamış – eksik bırakmış yada bir başkası yardımıyla formu doldurduğu bilinen katılımcılar
4. Crohn hastalığı , ülseratif kolit gibi bilinen iltihabi barsak hastalığı tanısı
5. Gastrointestinal malignite tanısı
6. Bilinen çölyak hastalığı tanısı
7. Kontrolsüz diyabet , hipertiroidi gibi endokrin hastalıklar ,
8. Kronik karın ağrısı nedeni olan Ailesel Akdeniz ateşi tanısı
9. Bildirilen Gebelik
10. Belirgin güncel psikiyatrik bozukluk
11. Major batin cerrahisi ve kolesistektomi
12. Alarm semptomları olduğu bilinen katılımcılar

13. Kronik opiat türevi ilaç kullanımı olan hastalar

3.2.2 Sağlıklı kontroller

Hasta seçimi için uygulanan dışlama kriterlerini karşılamayan , herhangi bir kardiyak hastalığı yada şikayeti olmayan ve daha önceki çalışmamızda(93) onamları alınıp ajmalin testi uygulanmış gönüllülerden test sonucu negatif saptanmış 18 yaş üstü kişiler arasından seçilmişlerdir.Bu grup hastalar pür kontrol(sağlıklı-kontrol) grubu olarak adlandırılmıştır.

Sağlıklı-kontrollere de çalışma hakkında detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş onamları alınarak anket formları doldurtulmuştur.

3.3 ÇALIŞMANIN YAPILIŞ YÖNTEMİ

Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrollerin temel demografik (yaş , cinsiyet) verileri kaydedildi.Brugada sendromuna yönelik olarak Shanghai skorlaması kriterleri detaylıca sorgulandı.Katılımcıların gastrointestinal sisteme ve dışlama kriterlerine yönelik olarak anamnezleri alındı.Katılımcılara fizik muayene uygulanmadı.Daha önceden kliniğimize başvurudaki semptomları ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi.

Dışlama kriterlerini karşılamayan ; ajmalin testi pozitif yada spontan tip 1 Brugada paterni olan hasta grubu , ajmalin testi negatif aritmik hastalıklı (AVRT/AVNRT/WPW gibi) kontrol (Hasta-kontrol) grubu ve ajmalin testi negatif sağlıklı gönüllü kontrol grubu (Sağlıklı-kontrol) şeklinde ana gruplara ayrılan katılımcılara Rome III Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar Kriterlerine dayanarak hazırlanmış fonksiyonel barsak hastalıkları tanısız soru anketinin Türk toplumuna uygun şekilde Türkçe'leştirilmiş ve her bir sorunun valide edilmiş bir eşleniği uygulanmıştır.Katılımcıların anket formlarına mutlaka yeterli süreyi ayırarak , kendilerine en uygun gelen cevabı işaretlemeleri ve formu bizzat kendilerinin doldurması istenmiştir.

Araştırmacılarından bir tanesi taraflı değerlendirmeyi önlemek için olguların kardiyak tanılarına kör olacak şekilde anket formlarını değerlendirdi.

Güncel olarak çıkan 2016 Rome IV kriterlerini içeren bir anketin kullanılamama nedeni Türk toplumu için henüz valide edilmiş(geçerli kılınmış) bir formun olmayışı ve henüz bu konuda çalışmaların sürmesidir.

3.3.1 Rome III Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Tanısal Kriterleri Anket Formunun Türkçe’leştirilmesi ve geçerliliğinin sağlanması

Orijinal Rome III Fonksiyonel barsak hastalıkları anket soru formu 2009 yılında EÜTF Gastroenteroloji kliniğinin uyguladığı organik patolojisi olmadığı kolonoskopik/endoskopik incelemelerle ispatlanmış 79 hastanın katıldığı bir çalışmada denenmiştir(180).

Soru anketlerinde prolingulistik ve psikometrik özellikleri test edilmiş 27 soru cevaplanmıştır.Dil adaptasyonunda kavramsallaştırma ve anlatımdaki farklılıkları en aza indirmek üzere “Back-Translation Yöntemi kullanılmıştır”.Dört bağımsız çevirmenin ikisi orijinal İngilizce Rome III anket sorularını Türkçe’ye , ikisi ise Türkçeden orijinal dil olan ingilizce’ye çevirmiştir.Sonuçlar Türk dili uzmanlarınca ve gastroenteroloji uzmanlarınca değerlendirilmiştir. Uygunluğu sağlanan soru formları belirtilen hastalara test retest olarak uygulanmıştır.Test – retest uyumu oldukça iyi olan anket formlarında iç tutarlılık sağlanmıştır.

Test-retest uyumu için ROME 3 kriterleri analiz edildiğinde ROME 3 tanısal kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğü %97.4 idi.Tanısal kriterlerin test ve retestine uyumda negatif ve pozitif prediktif değerler %97.4 idi.

“Uzman değerlendirmesi” ve “ROME 3 tanısal kriterleri” uyumluluk açısından karşılaştırıldığında , ROME 3 tanısal kriterlerinin duyarlılığı %78.6 ve özgüllüğü %82.9 idi. Tanısal kriterlerin negatif prediktif değeri %76.3 ve pozitif prediktif değeri %84.6 idi. Roma III tanı kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksekti. Yani aslında , Roma III kriterleri gastroenterolog ile aynı teşhisi ortaya çıkarmıştı.

Roma III kriterlerinin bu kadar yüksek hassasiyet, özgüllük ve öngörü değeri gösterdiği gerçeği bu kriterlerin kullanımını desteklemekte , Roma III kriterleri ve gastroenterolog arasındaki uyumun çok iyi olması , Türkiye’de kullanımını desteklemekteydi. Ayrıca, çalışmada bu kriterlerin, hastalar için yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık olan IBS tanısı için önemli olduğu belirlendi.

3.3.2 Rome III Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Tanısal Kriterleri Anket Formu ve değerlendirilmesi

Anket aşağıdaki şekilde bağlantılı ardışık 27 sorudan oluşmaktadır.

- 1- Son 3 ay içinde, karnınızın herhangi bir yerinde ağrı ya da rahatsızlık hissi oldu mu?**
- 0** Hiçbir zaman (*Eğer 0'ı işaretlediyseniz 9. Soruya cevap verip ardından 12. soruya geçip devam ediniz*)
- 1** Ayda 1 günden daha az
- 2** Ayda 1 gün
- 3** Ayda 2 ya da 3 gün
- 4** Haftada 1 gün
- 5** Haftada 1 günden daha fazla
- 6** Her gün
- 2- Sadece ağrınız mı oldu? (rahatsızlık hissi değil) (lütfen rahatsızlık hissi veya ağrı ile birlikte rahatsızlık hissi olmasını saymayınız)**
- 0** Hiçbir zaman
- 1** Bazen
- 2** Sıklıkla
- 3** Çoğu zaman
- 4** Her zaman
- 3- Bu rahatsızlık hissi ya da ağrı, diğer zamanlarda değil de sadece adet kanamanız sırasında mı oldu? (Bu soru Sadece bayanlar içindir)**
- 0** Hayır
- 1** Evet
- 2** Olmadı çünkü menopozdayım
- 4- Bu ağrı olduğunda günlük yaşantınız (örneğin işe gitme, ev işleri ve sosyal hayatınız gibi) kısıtlandı mı?**
- 0** Hiçbir zaman
- 1** Bazen
- 2** Sıklıkla
- 3** Çoğu zaman
- 4** Her zaman
- 5- Bu rahatsızlık hissi ya da ağrı 6 ay veya daha uzun süredir mi var?**
- 0** Hayır
- 1** Evet
- 6- Bu rahatsızlık hissi ya da ağrı, dışkılamadan sonra düzeldi ya da tamamen geçti mi?**
- 0** Hiçbir zaman
- 1** Bazen

- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

7- Bu rahatsızlık ya da ağrı başladığında, dışkılama sayınız arttı mı?

- 0 Hayır
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

8- Bu rahatsızlık hissi ya da ağrı başladığında dışkılama sayınız azaldı mı?

- 0 Hayır
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

9- Bu rahatsızlık hissi ya da ağrı başladığında, dışkınız daha yumuşak oluyor mu?

- 0 Hayır
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

10- Bu rahatsızlık hissi ya da ağrı başladığında, dışkınız daha sert oluyor mu?

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

11- Bu ağrı ya da rahatsızlık hissi hareket etmenizle ya da pozisyon değiştirmeniz ile azalıyor mu?

- 0 Asla
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

12- Son 3 ay içinde, haftada 3'ten az sayıda (0 – 2 kez arasında) dışkılamanız oldu mu?

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

13- Son 3 ay içinde, dışkınız topak topak (keçi pisliği şeklinde) veya sert kıvamda oldu mu?

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

14- Son 3 ay içinde, dışkınızı yaparken aşırı ıkındınız mı?

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

15- Son 3 ay içinde, dışkılamadan sonra tam olarak boşaltamama hissiniz oldu mu?

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

16- Son 3 ay içinde, dışkılarken dışkınızı çıkartamama hissi (bir tıkaç varmış gibi) oldu mu?

- 0 Hiçbir zaman
- 1 Bazen
- 2 Sıklıkla
- 3 Çoğu zaman
- 4 Her zaman

17- Son 3 ay içinde, dışkılayabilmek için makatınızın çevresine / üzerine basınç uygulamanız veya parmakla boşaltmanız gerekti mi?

0 Hiçbir zaman

1 Bazen

2 Sıklıkla

3 Çoğu zaman

4 Her zaman

18- Son 3 ay içinde dışkılama sırasında rahatlama (tam boşalma hissi) veya dışkınızı çıkartmada zorluk yaşadınız mı?

0 Hiçbir zaman

1 Bazen

2 Sıklıkla

3 Çoğu zaman

4 Her zaman

19- Kabızlıkla ilgili olarak sorulan 12. - 18. arasındaki sorulardaki yakınmalarınızdan herhangi biri, 6 ay veya daha uzun süredir mi var?

0 Hayır

1 Evet

20- Son 3 ay içinde bir günde 4 ya da daha fazla sayıda dışkılamanız oldu mu?

0 Hiçbir zaman

1 Bazen

2 Sıklıkla

3 Çoğu zaman

4 Her zaman

21- Son 3 ay içinde, yumuşak, lapa gibi ya da sulu (civık) dışkılamanız oldu mu?

0 Hiçbir zaman (Eğer 0'ı işaretlediyseniz 24. soruya geçiniz)

1 Bazen

2 Sık sık

3 Çoğu zaman

4 Her zaman

22- Son 3 ay içinde, dışkılamalarınızın en az dörtte üçü yumuşak, lapa gibi ya da sulu muydu?

0 Hayır

1 Evet

23- Yumuşak, lapa gibi ya da sulu dışkılamaya başlamanız 6 ay veya daha uzun süredir mi var?

0 Hayır

1 Evet

24- Son 3 ay içinde, dışkılamak için acilen tuvalete gitme ihtiyacı duydunuz mu?

0 Hiçbir zaman

1 Bazen

2 Sıklıkla

3 Çoğu zaman

4 Her zaman

25- Son 3 ay içinde, mukuslu ya da yapışkan dışkıladınız mı?

0 Hiçbir zaman

1 Bazen

2 Sıklıkla

3 Çoğu zaman

4 Her zaman

26- Son 3 ay içinde, karnınızda şişkinlik yaşadınız mı?

0 Hiçbir zaman (*Eğer 0 'ı işaretlediyseniz Soru formunuz bitti*)

1 Ayda 1 günden daha az

2 Ayda 1 gün

3 Ayda 2 ya da 3 gün

4 Haftada 1 gün

5 Haftada 1 günden daha fazla

6 Her gün

27- Karında şişkinlik yakınmanız 6 ay veya daha uzun süredir mi var?

0 Hayır

1 Evet

3.3.3 Anket Formunu değerlendirme

FONKSİYONEL BARSAK BOZUKLUKLARI

İRRİTABL BARSAK SENDROMU (IBS)

Tanısal kriter*

Son 3 ayda , ayda en az 3 kere olan aşağıdakilerden(#1-#3) 2 yada daha fazlası ile ilişkili rekürren abdominal ağrı yada rahatsızlık hissi **

Ağrı yada rahatsızlık hissi ayda en az 2-3 kez (Soru 1 >2)

Kadınlar için , ağrı sadece menstruel kanama boyunca mı oluyor ? (Soru 3 = 0-2)

#1 Dışkılama ile iyileşme

Ağrı yada rahatsızlık hissi en azından bazen dışkılama sonrası daha iyi hale geldi mi? (Soru 6 >0)

#2 Başlangıç ile dışkılama sıklığındaki değişim ilişkisi

Ağrı yada rahatsızlık hissinin başlaması en azından bazen daha fazla dışkılama ile ilişkili mi (Soru 7 >0)

Yada

Ağrı yada rahatsızlık hissinin başlaması en azından bazen daha az dışkılama ile ilişkili mi? (Soru 8 >0)

#3Başlangıç ile dışkı formunda(görünüm) değişim ilişkisi

Ağrı yada rahatsızlık hissinin başlaması en azından bazen daha yumuşak dışkılama ile ilişkili mi? (Soru9 >0)

Yada

Ağrı yada rahatsızlık hissinin başlaması en azından bazen daha sert dışkılama ile ilişkili mi? (Soru 10 >0)

*** Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır(Soru 5 =1)**

**** Rahatsızlık hoş olmayan bir algıyı kastetmektedir ve ağrı olarak tanımlanmaz.**

Patofizyolojik araştırmalar ve klinik çalışmalarda , vaka uygunluğu için tarama değerlendirmesi süresince haftada en az 2 günlük bir ağrı/rahatsızlık sıklığı önerilir.

FONKSİYONEL ŞİŞKİNLİK

Tanısal Kriter*

Şunların **hepsi** olmalıdır :

Son 3 aydır ayda en az 3 gün tekrarlayıcı şişkinlik hissi yada gözle görülür gerginlik

Ayda en az 2 yada 3 gün şişkinlik yada gerginlik (Soru 26 >2)

IBS için kriterlerin karşılanmaması

Diğer fonksiyonel GI bozukluklar için kriterlerin karşılanmaması

*** Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır(Soru 27 =1)**

FONKSİYONEL KABIZLIK

Tanısal kriter*

1. Şunlardan 2 yada daha fazlası olmalıdır:

a. Dışkılamaların en azından %25'inde aşırı ıkmak zorunda kalmak

En azından sıklıkla (Soru 14 >1)

b. Dışkılamaların en az %25'inde topak (keçi dışkısı gibi) yada sert dışkı

En azından sıklıkla (Soru 13 >1)

c. Dışkılamaların en az %25'inde tam boşalmama hissi olması

En azından bazen (Soru 15 >0)

d. Dışkılamaların en az %25'inde anorektal tıkaç/çıkartamama hissi olması

En azından bazen (Soru 16 >0)

e. Dışkılamaların en az %25'inde kolaylaştırmak amaçlı manuel manevralar (Parmakla yada makata baskı ile)

En azından bazen (Soru 17 >0)

f. Haftada 3 kereden az dışkılama

En azından sıklıkla (Soru 12 >1)

2. Laksatif kullanmadan nadiren gevşek dışkılama

Gevşek dışkı hiç yada nadiren oluşur (Soru 9 = 0)

3. IBS kriterlerinin tam olarak karşılanmaması

* Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır

(Soru 19 = 1)

FONKSİYONEL DİYARE

Tanısal kriter*

Dışkılamaların en az %75'inde ağrısız gevşek (lapa gibi) yada sulu dışkı

Dışkılamaların dörtte üçünde sulu dışkılama (Soru 22 =1)

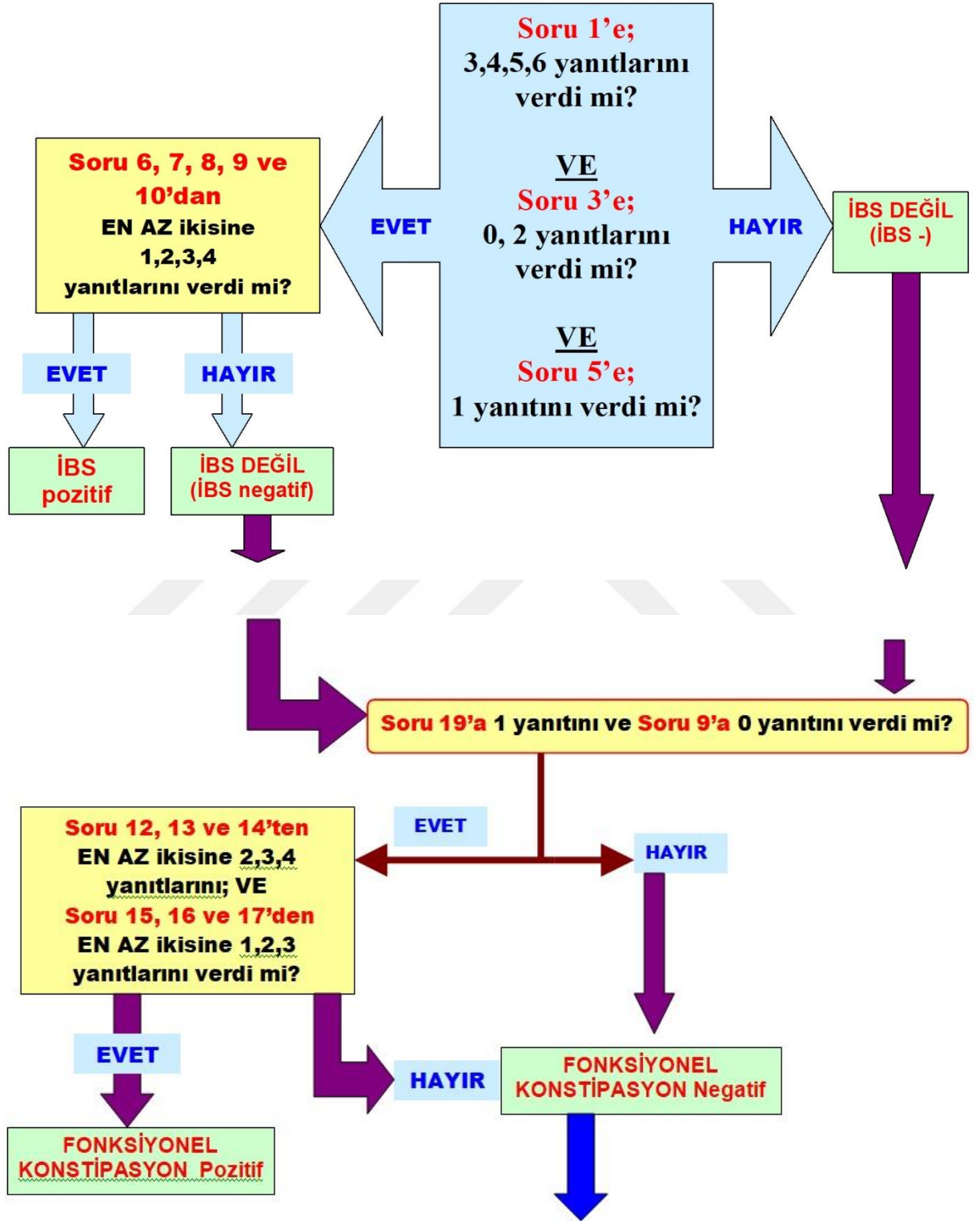
Ağrı veya rahatsızlık hissi asla olmayacak (Soru 1=0)

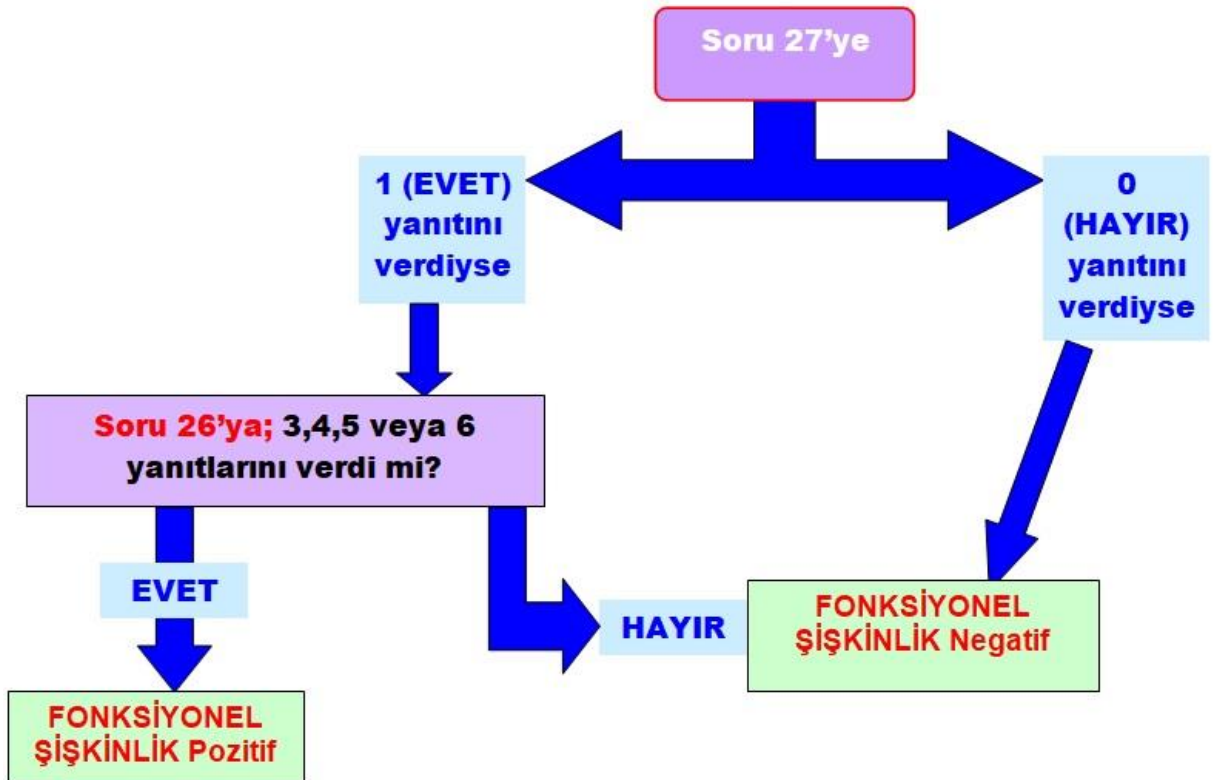
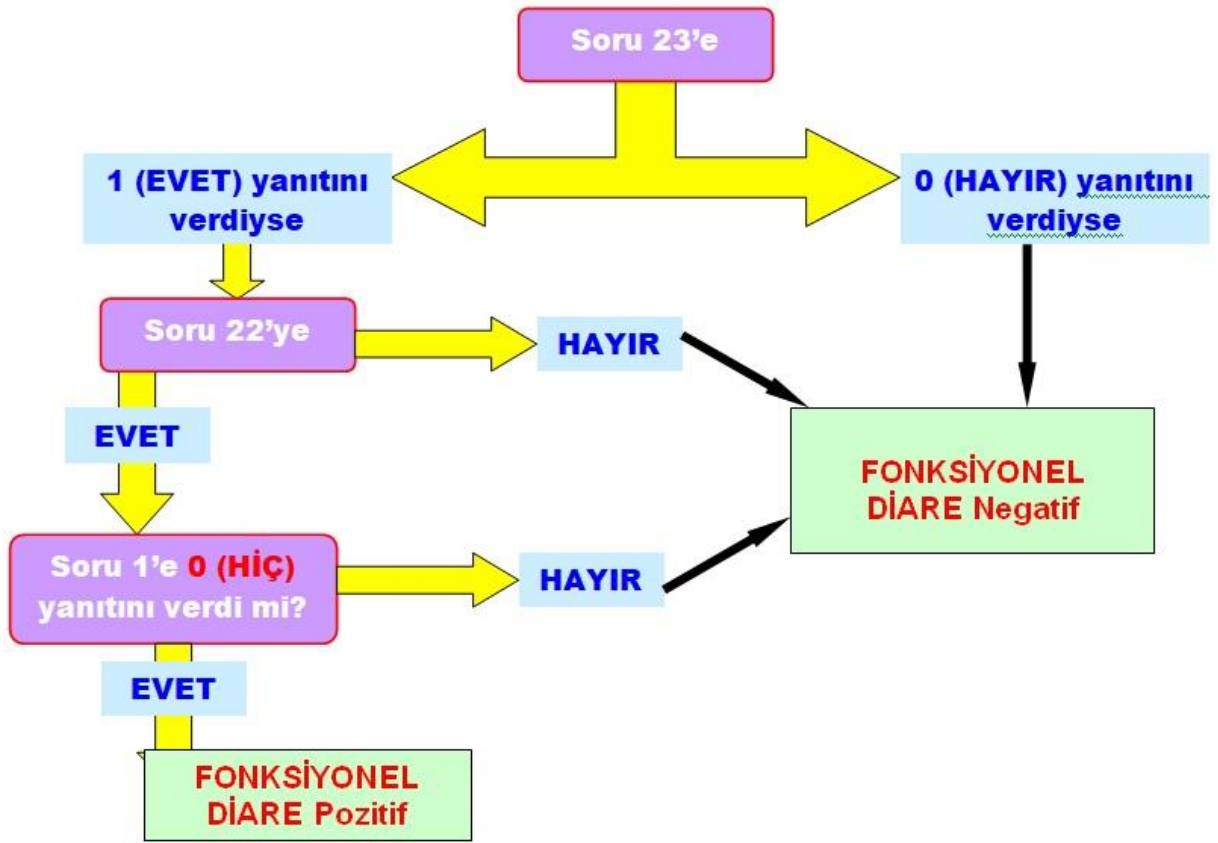
ve

* Son 3 aydır kriterleri karşılayan semptom başlangıcı tanıdan en az 6 ay önce olmalıdır

(Soru 23 = 1)

3.3.4 Anketin değerlendirilmesinde tanısal Kriterlere Uygun olarak Şematize Tanı Algoritması





Katılımcılara verilen yanıtlar doğrultusunda anagrama göre değerlendirme yapılarak ; IBS , fonksiyonel kabızlık , fonksiyonel diyare ve fonksiyonel şişkinlik yada fonksiyonel barsak hastalığı negatif(normal) tanıları konmuştur.

Alınan anamnezlerden dışlama kriterlerine uyan hastalar dışlandıktan sonra çalışma popülasyonuna erişildi.

3.3.5 Brugada Sendromu Shanghai Tanı Skorlaması

Ajmalin testi pozitif saptanmış hastaların altgrup analizlerinde çalışılmak üzere Shanghai tanı skorları hesaplanmıştır ve bu grup hastalar 1) Muhtemel/kesin Brugada Sendromu 2) Olası Brugada Sendromu 3) Tanısal olmayan Brugada Sendromu ve 4) İlaçla indüklenen Tip Brugada paterni gruplarına ayrılmıştır.

3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Tüm istatistiksel verilerin analizinde IBM SPSS 25.0 istatistiksel analiz programı kullanılmıştır.

Kategorik verilerin değerlendirilmesinde çapraz tablolar oluşturularak Chi-Square(Ki-Kare) analizi yapıldı.Frekans <1 olması nedeni 5 'li hastalık tablosunda ki-kare analizi güvenilir bulunmayıp IBS ve diğer fonksiyonel hastalıklar birleştirildi.

Çoklu gruplarda yaş değişkeni için üçlü grup karşılaştırması yapılırken ANOVA testi yapıldı.İkili grup karşılaştırmaları için T-testi uygulandı.Yaş değerleri aritmetik ortalama cinsinden standart sapmalar ile belirtildi(Ortalama±SD).

Shangai skorunun normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.Normal dağılım göstermediği için istatistik önemlilik eşik düzeyi 0.05 alınarak fonksiyonel barsak hastalığı gruplarındaki Shanghai skoru karşılaştırmaları Mann-Whitney Test ve Kruskal-Wallis ile değerlendirildi.Değerler ortanca değeri (Min,Maks) cinsinden belirtildi.

4.BULGULAR

4.1 Temel demografik verilerin karşılaştırılması

Araştırmaya alınmak üzere tüm gruplarda tek kör olarak 306 hasta ile görüşüldü bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra katılımcılara anket formları dolduruldu. Araştırmacılardan bir tanesi olguların tanılarına kör olacak şekilde anket formlarını tanısal kriter algoritmasına göre değerlendirdi. Anamnez ve öyküde dışlama kriterlerine uyan hastalar dışlandıktan sonra tüm kohortta 147'si erkek 126'sı kadın olmak üzere 273 hasta kaldı.

Çalışmaya , aritmik bir tanısı olsun olmasın ajmalin testi pozitifliği yada spontan Tip 1 Brugada EKG paterni olan 148 olgu (18 Spontan Tip EKG Paterni ve 130 Ajmalin ile indüklenen Tip 1 Brugada Paterni) , atriyal flutter , paroksizmal AF , Wolf Parkinson White , sık atriyal erken vuru , sık ventriküler erken vuru , AVNRT ve saklı aksesuar yol/AVRT tanıları olup ajmalin testinde negatif sonuç alınmış 68 olgu , herhangi bir kardiyak fenotipi olmayıp daha önceden ajmalin testi sonucu negatif saptanmış sağlıklı kontrol olarak 57 olgu alındı.

Çalışmada Tip 1 Brugada paterni ajmalinle(130 olgu) yada spontan(18 olgu) olarak görülebilen olgulara Brugada grubu(BrG) denmiştir.

Üçlü tablolarda kardiyak gruplar(Üçlü Grup) sırasıyla kısaca BrG , AR+AJ- ve AR-AJ-olarak adlandırıldı. İkili tablolarda ise kardiyak tanılar(İkili Grup) BrG ve AJ- olarak adlandırıldı.

Temel demografik verilerden cinsiyete bakıldığında , üçlü gruplar arası cinsiyet uyumunu değerlendirmede çapraz tablo oluşturuldu. Brugada grubunda 62 kadın(%41.9) , 86 erkek(%58.1) vardı(**İst. Tablo 1**).Yapılan ki-kare analizinde erkek ve kadın cinsiyetler arasında uyumsuzluk anlamlı fark yoktu($P=0.28$).İkili grup analizine bakıldığında da Tip1 Brugada EKG Paterni olan hastalar ile ajmalin testi negatif olan katılımcılar arasında cinsiyet açısından fark yoktu($P=0.124$).Kadın ve erkekler kardiyak tanı gruplara eşit oranlarda dağılmaktaydı.Daha önce yapılmış çalışmalardaki Brugada serilerinin aksine kadın cinsiyet sayısının yüksek olması çalışmanın güçlendirici yönlerinden bir tanesi idi.

İstatistik Tablo 1 : Kardiyak Gruplar arası cinsiyet dağılımı			BrG	AR(+)AJ(-)	AR(-)AJ(-)	Toplam
Cinsiyet	Erkek	(n)	86	32	29	147
		Erkek cinsiyetin kardiyak tanı gruplarındaki sıklıkları	58.5%	21.8%	19.7%	100.0%
		Kardiyak tanı grubunun kendi içindeki sıklık (%)	58.1%	47.1%	50.9%	53.8%
	Kadın	(n)	62	36	28	126
		Kadın cinsiyetin kardiyak tanı gruplarındaki sıklıkları	49.2%	28.6%	22.2%	100.0%
		Kardiyak tanı grubunun kendi içindeki sıklık (%)	41.9%	52.9%	49.1%	46.2%

Brugada grubu ile aritmik ajmalin(-) grubun karşılıklı çapraz analinde cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi($P=0.13$).

Nümerik Yaş faktörü açısından 3'lü ve 2'li gruplar karşılaştırıldığında yaşlar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi.Üçlü grup karşılaştırılmasında yapılan ANOVA testine göre P değeri 0.30 saptandı (İst.Tablo 2). İkili grup karşılaştırmasında ise T-Testi uygulandı ve yine gruplar arasında fark yoktu($P=0.16$)(İst.Tablo 3).

İstatistik Tablo 2 : Kardiyak tanı üçlü grupta yaşın nümerik dağılımı		
Gruplar	(n)	Yaş(Ortalama)
BrG	148	42.75±11.4
AR(+)AJ(-)	68	40.10±13.8
AR(-)AJ(-)	57	41.46±10.2
Toplam	273	41.82

İstatistik Tablo 3 : Kardiyak tanı ikili grupta yaşın nümerik dağılımı		
Gruplar	N	Yaş(Ortalama)
BrG	148	42.75±11.4
AJ(-)	125	40.72±12.3

Bu veriler ışığında çalışmaya alınan grupların tümü yaş ve cinsiyet açısından birbirine benzer gruplardı ve bu faktörler kafa karıştırıcı sonuçlar ortaya çıkmasına neden olmayacaktı.

Brugada sendromu ve IBS ile sık birlikteliği olan migren baş ağrısı tanılarına bakıldığında üçlü grupta Brugada grubunda sıklık anlamlı şekilde fazla idi($P<0.001$)(İst.Tablo 4).Brugada grubu ve ajmalin testi negatif saptanmış aritmik kontrol grubu arasında da migren sıklığı açısından Brugada grubu lehine istatistiksel fark izlendi($P=0.02$).

İstatistik Tablo 4 : Tüm kardiyak tanı gruplarında Migren tipi baş ağrısı sıklığı			BrG	AR+AJ-	AR-AJ-	Topla m
Migren Baş ağrısı	Yok	(n)	77	43	51	171
		Migren tanı grubu içi (%)	45.0%	25.1%	29.8%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	52.0%	69.4%	89.9%	64.0%
	Var	(n)	71	19	6	96
		Migren tanı grubu içi (%)	74.0%	19.8%	6.3%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	48.0%	30.6%	10.5%	36.0%
	Toplam	(n)	148	62	57	267
		Migren tanı grubu içi (%)	55.4%	23.2%	21.3%	100%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

4.2 Kardiyak tanılara göre Rome III tanısal gruplarının karşılaştırmalı bulguları

Anket sonuçlarının kardiyak tanı gruplarına göre değerlendirildiği çapraz tablo analizinden alınan ki-kare analizlerinde Brugada EKG'si ortaya çıkarılmış kişilerin %43.9'u sağlıklı iken sağlıklı kontrollerin ise %15.8'i hastaydı.Brugada grubunda IBS sıklığı %25(n=37) Aritmik ajmalin negatif grupta %11(n=8) , sağlıklı kontrol grubunda ise %5.3 saptandı ve gruplar arasında geometrik bir artış vardı.IBS alttipleri(Kabızlık baskın, diyare baskın yada mikst tip) çalışmada çalışılmayıp kısıtlılıklarımızdan birisi olsa da fonksiyonel kabızlık ve fonksiyonel diyare kohortumuzda oldukça düşük frekanslara sahipti.Üçlü analizde ön planda IBS popülasyonundan kaynaklanmak üzere Ajmalin(+) grupta fonksiyonel barsak hastalıklarında anlamlı artış izlendi($P=0.01$) (İst.Tablo 5).

İstatistik Tablo 5 : Tüm kardiyak Gruplarda Fonksiyonel Barsak Hastalığı Sıklıkları			Kardiyak Tanı Grubu			Toplam
			BrG	AR(+)AJ(-)	AR(-)AJ(-)	
Rome III Anket Sonuçları	FBH (-)	(n)	83	47	48	178
		Rome III tanı grubu içi(%)	46.6%	26.4%	27.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	56.1%	69.1%	84.2%	65.2%
	IBS	(n)	37	8	3	48
		Rome III tanı grubu içi(%)	77.1%	16.7%	6.3%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	25.0%	11.8%	5.3%	17.6%
	FK	(n)	2	2	0	4
		Rome III tanı grubu içi(%)	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	1.4%	2.9%	0.0%	1.5%
	FDy	(n)	5	2	0	7
		Rome III tanı grubu içi(%)	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	3.4%	2.9%	0.0%	2.6%
	FŞ	(n)	21	9	6	36
		Rome III tanı grubu içi(%)	58.3%	25.0%	16.7%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	14.2%	13.2%	10.5%	13.2%
Toplam		(n)	148	68	57	273
		Rome III tanı grubu içi(%)	54.2%	24.9%	20.9%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

3x5'li çapraz tablo ki-kare analizlerinde frekans 0.84 saptandı.Fonksiyonel kabızlık ve fonksiyonel diyareten kaynaklanan frekans düşüklüğü izlendi.Frekansın <1 olması nedeni ki-kare analizleri güvenilir değildi.Bu nedenle IBS ayrı olarak değerlendirilip diğer fonksiyonel barsak hastalıklarının (FK+FDy+FŞ) birleşik sonuçlarının alınması planlandı ve gruplar arası Rome III kriterleri 3 tanısal kategoride değerlendirildi (3x3 çapraz tablo).Bu düzende grup frekansı 9.81'e yükseldi.Analizin sonucunda ajmalin testi (+) grupta IBS'den kaynaklandığını düşündüren istatistiksel olarak belirgin anlamlı fonksiyonel barsak hastalığı sıklığı saptandı(P=0.001)(İst.Tablo 6)

IBS grubu dışındaki tanıların kendi içersinde sıklıklarda belirgin farklılıklar gözlenmedi.

İstatistik Tablo 6 : Kardiyak gruplarda IBS ve birleştirilmiş diğer FBH'a göre düzenlenmiş sıklıklar			BrG	AR+AJ-	AR-AJ-
Rome III Anket Sonuçları	FBH Negatif	(n)	83	47	48
		Rome III tanı grubu içi(%)	46.6%	26.4%	27.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	56.1%	69.1%	84.2%
	IBS	(n)	37	8	3
		Rome III tanı grubu içi(%)	77.1%	16.7%	6.3%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	25.0%	11.8%	5.3%
	FK+FDy+FŞ	(n)	28	13	6
		Rome III tanı grubu içi(%)	59.6%	27.7%	12.8%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	18.9%	19.1%	10.5%
	Toplam	(n)	148	68	57
		Rome III tanı grubu içi(%)	54.2%	24.9%	20.9%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	100.0%	100.0%	100.0%

Benzer analiz Brugada grubu ve ajmalin testi ile Brugada paterni dışlanmış ajmalin testi negatif grupta karşılaştırıldığında fonksiyonel barsak hastalıkları yine temelde IBS'nin yüksek oranlarından kaynaklandığını düşündürecek şekilde Brugada grubunda anlamlı düzeyde fazlaydı(P=0.001)(İst.Tablo 7).

İstatistik Tablo 7 : İkili Kardiyak grupta IBS ve diğer FBH'larına göre düzenlenmiş sıklıklar			BrG	AJ(-)	Toplam
ROME III Anket Sonucu	FBH Negatif	(n)	83	95	178
		Rome III tanı grubu içi(%)	46.6%	53.4%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	56.1%	76.0%	65.2%
	IBS	(n)	37	11	48
		Rome III tanı grubu içi(%)	77.1%	22.9%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	25.0%	8.8%	17.6%
	FK+FDy+FŞ	(n)	28	19	47
		Rome III tanı grubu içi(%)	59.6%	40.4%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	18.9%	15.2%	17.2%
	Toplam	(n)	148	125	273
		Rome III tanı grubu içi(%)	54.2%	45.8%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi(%)	100.0%	100.0%	100.0%

Brugada grubu ile ajmalin negatif kişiler tüm Rome III tanılarına göre değerlendirildiğinde fark özellikle IBS'den kaynaklanmak üzere(%25 vs %8.8) fonksiyonel barsak hastalığı sıklığında anlamlı bir artış mevcuttu(P=0.004)(İst.Table 8).

İstatistik tablo 8 : İkili Kardiyak Grupta Fonksiyonel Barsak Hastalıkları Sıklıkları			BrG	AJ(-)	Toplam
ROME III Anket Sonucu	FBD Negatif	(n)	83	95	178
		Rome III tanı grubu içi (%)	46.6%	53.4%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	56.1%	76.0%	65.2%
	IBS	(n)	37	11	48
		Rome III tanı grubu içi (%)	77.1%	22.9%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	25.0%	8.8%	17.6%
	FK	(n)	2	2	4
		Rome III tanı grubu içi (%)	50.0%	50.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	1.4%	1.6%	1.5%
	FDy	(n)	5	2	7
		Rome III tanı grubu içi (%)	71.4%	28.6%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	3.4%	1.6%	2.6%
	FŞ	(n)	21	15	36
		Rome III tanı grubu içi (%)	58.3%	41.7%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	14.2%	12.0%	13.2%
	Toplam	(n)	148	125	273
		Rome III tanı grubu içi (%)	54.2%	45.8%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%

Mevcut kardiyak grupları anket sonucunda herhangi bir fonksiyonel barsak hastalığı grubuna(İBS+FK+FDy+FŞ=FBH Var) girip girmemelerine göre de inceledik.Yapılan çapraz tablo analizinde Brugada grubunda anlamlı düzeyde fonksiyonel barsak hastalıkları daha sık izlendi(P=0.001)(İst.Table 9).

İstatistik Tablo 9 : Tüm kardiyak tanı gruplarında Fonksiyonel barsak Hastalığı sıklığı			BrG	AR+AJ-	AR-AJ-	Toplam
Fonksiyonel Barsak Hastalığı	Yok	(n)	83	47	48	178
		Rome III tanı grubu içi (%)	46.6%	26.4%	27.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	56.1%	69.1%	84.2%	65.2%
	Var	(n)	65	21	9	95
		Rome III tanı grubu içi (%)	68.4%	22.1%	9.5%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	43.9%	30.9%	15.8%	34.8%
	Toplam	(n)	148	68	57	273
		Rome III tanı grubu içi (%)	54.2%	24.9%	20.9%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Brugada Grubu ve ajmalin testi negatif gruba ikili bakıldığında fonksiyonel barsak hastalığı varlığı Brugada grubunda yine anlamlı şekilde fazla izlendi($P=0.001$)(İst. Tablo 10).

İstatistik Tablo 10 : İkili kardiyak grupların karşılaştırılmasında fonksiyonel barsak hastalığı sıklığı			BrG	AJ-	Toplam
Fonksiyonel Barsak Hastalığı	Yok	(n)	83	95	178
		Rome III tanı grubu içi (%)	46.6%	53.4%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	56.1%	76.0%	65.2%
	Var	(n)	65	30	95
		Rome III tanı grubu içi (%)	68.4%	31.6%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	43.9%	24.0%	34.8%
	Toplam	(n)	148	125	273
		Rome III tanı grubu içi (%)	54.2%	45.8%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%

Brugada grubunun başvuru şekillerine bakıldığında 75 hastanın(%50.6) PAF/Atrial Flutter , AVNRT , sık VEV/AEV , WPW , VT , saklı aksesuar yol/AVRT , preeksitasyon gibi aritmik EKG özelliklerine sahip olduğu gözlemlendi. Bu oran ajmalin negatif olan grupta 68 katılımcı(%54.4) ile sınırlı idi.Bu iki grupta herhangi bir aritmik kökene sahip olma açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu.($P=0.726$).Yani gruplar aritmik popülasyon temelinde kendi aralarında karşılaştırılabilir.

Brugada grubu ve aritmisi olup ajmalin testi negatif gruplar çapraz tablolar ile Rome III tanı grupları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi($P=0.20$)(İst tablo 11).

İstatistik tablo 11 : Aritmik grupların Rome III açısından karşılaştırılması			BrG	AR+AJ-	Toplam
ROME III Anket Sonucu	FBD Negatif	(n)	83	47	130
		Rome III tanı grubu içi (%)	46.6%	36.2%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	56.1%	69.1%	60.2%
	IBS	(n)	37	8	45
		Rome III tanı grubu içi (%)	77.1%	17.8%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	25.0%	11.8%	20.8%
	FK	(n)	2	2	4
		Rome III tanı grubu içi (%)	50.0%	50.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	1.4%	2.9%	1.9%
	FDy	(n)	5	2	7
		Rome III tanı grubu içi (%)	71.4%	28.6%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	3.4%	2.9%	3.2%
	FŞ	(n)	21	9	30
		Rome III tanı grubu içi (%)	58.3%	30.0%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	14.2%	13.2%	13.9%
	Toplam	(n)	148	68	216
		Rome III tanı grubu içi (%)	54.2%	31.5%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%

IBS ve diğer fonksiyonel barsak hastalıkları gruplandırıldığında aritmik gruptaki farka bakıldı.İstatistiksel anlamlılığa yakın olmakla birlikte gruplar arasında fark izlenmedi(P=0.07)(İst.Tablo 12). Aritmik kontrollerin daha fazla olması belki bu farkı kapatabilir.

İstatistik Tablo 12 : IBS ve diğer fonksiyonel barsak hastalıkları açısından aritmik gruplarda sıklıklar			BrG	AR+AJ-	Toplam
ROME III Anket Sonucu	FBD Negatif	(n)	83	47	130
		Rome III tanı grubu içi (%)	63.8%	36.2%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	56.1%	69.1%	60.2%
	IBS	(n)	37	8	45
		Rome III tanı grubu içi (%)	82.2%	17.8%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	25.0%	11.8%	20.8%
	FK+FDy+FŞ	(n)	28	13	41
		Rome III tanı grubu içi (%)	68.3%	31.7%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	18.9%	19.1%	19.0%
	Toplam	(n)	148	68	216
		Rome III tanı grubu içi (%)	68.5%	31.5%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%

Yine herhangi bir fonksiyonel barsak hastalığı olup olmaması aritmik grup içerisinde karşılıklı değerlendirildiğinde ajmalin (+) grupta sayısal değerler daha büyük olmakla beraber anlamlı fark yoktu(P=0.06)(İst.Tablo 13).

İstatistik Tablo 13 : Aritmik grupların herhangi bir fonksiyonel barsak hastalığı varlığı açısından karşılaştırılması			BrG	AR+AJ-	Toplam
Fonksiyonel Barsak Hastalığı	Yok	(n)	83	47	130
		Rome III tanı grubu içi (%)	63.8%	36.2%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	56.1%	69.1%	60.2%
	Var	(n)	65	21	86
		Rome III tanı grubu içi (%)	75.6%	24.4%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	43.9%	30.9%	39.8%
	Toplam	(n)	148	48	216
		Rome III tanı grubu içi (%)	68.5%	31.5%	100.0%
		Kardiyak tanı grubu içi (%)	100.0%	100.0%	100.0%

Brugada grubunda fonksiyonel barsak hastalığı olan ve olmayan gruplara bakıldığında Shapiro –Wilk ile normal dağılım göstermeyen Shanghai skorları arasında nonparametrik testlerde farklılık yoktu [FBH (+) Median :2 (Min: 0 , Maks: 6.5) , FBH(-) Median:2 (Min: 0 , Maks: 6.5) , Mann-Whitney , P=0.74)](İst.Tablo 14). FBH olmayan grup , IBS ve diğer fonksiyonel barsak hastalıkları ayrı olarak bakıldığında da shangai skorları arasında yine farklılık izlenmedi [(IBS(+); Median :2 (Min: 0 , Maks: 6.5) , FK+FDy+FŞ ; Median :2 (Min: 0 , Maks: 6.5) , FBH(-) ; Median:2 (Min: 0 , Maks: 6.5) Kruskal Wallis , P=0.71](İst.Tablo 15).

İst.Tablo 14	FBH (+)			FBH (-)			
Brugada Grubu	n=65			n = 83			
	Min	Maks	Ortanca	Min	Maks	Ortanca	
Shanghai Skor	0	6.5	2	0	6.5	2	P=0.74

İst.Tablo 15	FBH (-)			IBS			FK+FDy+FŞ			
Brugada Grubu	n = 83			n = 37			n = 28			
	Min	Maks	Ortanca	Min	Maks	Ortanca	Min	Maks	Ortanca	
Shanghai Skor	0	6.5	2	0	6.5	2	0	6.5	2	P=0.71

5.TARTIŞMA

İlk kez 1992 yılında sağ prekordiyal derivasyonlarda atipik sağ dal bloğuna benzer bir patern Brugada sendromu olarak adlandırılmıştır.Sendromun VF kaynaklı ani ölümlere sebebiyet verdiği , yapısal olarak normal kalplerde görüldüğü ve sağ tarafı gören derivasyonlarda tipik ST segment ve J nokta yüksekliği ile kendini belli ettiği belirtilmiştir(1,18).

Hastalığın patofizyolojisi hakkında ilerleyen süreçte birçok çalışma yapılmış olup esas olarak bir kardiyak iyon kanalopatisi olduğu ortaya konmuştur.Etkilenen kanallarda ön planda sodyum , potasyum ve kalsiyum akımlarında meydana gelen bozukluklar sonucu sağ ventrikül çıkım yolunda transmyokardiyal aksiyon potansiyeli gradientine sekonder olarak EKG bulguları ortaya çıkar.

Hastalık otozomal dominant bir kalıtım paterni gösterebilir net spesifik bir gene atfedilememiştir , vakaların yalnızca %35 kadarında ilişkili mutasyon izlenmektedir(28).Günümüzde 20'ye yakın gende Brugada Sendromuna yol açabilen anormallikler izlenmiştir.Bunlar içersinde en sık gözlenen kardiyak voltaj kapılı sodyum kanalının por oluşturucu alfa alt birimini(Nav1.5) kodlayan SCN5A gen mutasyonlarıdır , tüm mutasyonların yaklaşık dörtte birini oluşturan bu gende meydana gelen fonksiyon kaybettirici mutasyonlar hastalıktan sorumludur(30,31).

Bu genin ve protein ürününün(Nav1.5) işlevsel homoloğu insan gastrointestinal sirküler düz kas hücreleri ve interstisyel Cajal hücrelerinde de yaklaşık 2 dekat önce keşfedilmiştir(162,164).Gastrointestinal sistemde de baskın Na kanal tipi olarak bu tetradoksine dirençli Nav1.5 kanalı göze çarpmaktadır(183).

SCN5A mutasyonlu kardiyak fenotipli kişilerde özellikle abdominal ağrı/rahatsızlık hissi ön planda olmak üzere fonksiyonel kökenli barsak semptomlarında artış bildirilmiş olup(163,181) karın ağrısı olan az sayıda kişide yapılan bir çalışmada SCN5A'daki fonksiyon kaybettirici bir mutasyonun IBS açısından anlamlı olduğu ve in-vitro olarak bu mutasyonun kanalın mekanosensitif ve voltaj duyarlı akım özelliklerinin bozulmasına katkı sağladığı gösterilmiştir.Düz kasta membran potansiyelinde yavaş dalga upstroğunda fonksiyonel önemi ortaya konmuştur.SCN5A , IBS moleküler patolojisi açısından aday genlerden birisi olmuştur(182).Gendeki polimorfizmlerin hastalığa etkisi ise kontrollü çalışmalar ile henüz missense mutasyonlar kadar çok net aydınlatılamamıştır. Karın ağrısının azalmış gastrointestinal kontraktilitenin bir sonucu olup olmadığı ya da Nav1.5 kanallarının visseral

duyumda doğrudan bir rol oynayıp oynamadığı net bilinmemektedir, çünkü Nav1.5 mRNA'ları aynı zamanda torakolomber dorsal kök nöronlarının % 18'i ve lumbosakral kolon innervasyonlu dorsal kök nöronlarının % 51'inde eksprese edilmektedir (177).

IBS tekrar eden kronik karın ağrıları ve abdominal rahatsızlık hissinin temel semptom olduğu ve toplumun %20'ye yakını etkileyebilen iş gücü kaybı yaratan multi faktöriyel patogenezi , çevresel ve genetik alt yapısı olduğu bilinen fonksiyonel bir gastrointestinal sendromdur ve diyare yada kabızlık gibi semptomlarla da yakın ilişkide olabilmektedir(181). Bir beyin – barsak aksı bozukluğu olarak düşünülen IBS patogenezi altta yatan mekanizmalar ; genetik faktörler , post-enfeksiyöz yada enflamatuvar değişiklikler , kronik infeksiyonlar , intestinal mikrobiyota düzensizlikleri , düşük-dereceli mukozal inflamasyon , immün aktivasyon , değişmiş barsak geçirgenliği , safra tuzu metabolizmasında bozukluklar(diyare ile ilişkisi bilinmektedir) , serotonin metabolizmasında düzensizlikler , diyetle ilişkili tetikleyiciler ve beyin fonksiyon değişikliklerini içerir. Son yıllarda vurgusu artan genetik bir faktör SCN5A mutasyonunun IBS hastalarının yaklaşık %2'sinde olduğu , fakat SCN5A mutasyonu olan hastaların yaklaşık üçte birinde IBS semptomlarının olduğu görülmüştür(185).

IBS , fonksiyonel barsak hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturur ve bugüne dek yapılmış SCN5A ilişkili gastrointestinal semptomatoloji çalışmalarının temel tanısıdır. Fonksiyonel kabızlık , fonksiyonel diyare , fonksiyonel şişkinlik gibi diğer fonksiyonel barsak hastalıkları hakkında belirgin veri bulunmamaktadır.

Uzun QT sendromunda Rome II kriterleri ile(163) ve SCN5A mutasyonu olanlarda(166-167) yapılmış çalışmalar olsa da , daha önce klinik bir tanı olan Brugada Sendromu yada ilaçla indükelenen tip 1 Brugada EKG'si gibi ilişkili gruplar üzerinde spesifik olarak yapılmış kontrollü bir fonksiyonel barsak hastalığı sıklığı çalışması yoktur. Bu çalışmada kardiyoloji pratiğimizde tanısını daha önceden almış tip 1 Brugada EKG'sine sahip hastaları kontrol grupları ile Rome III fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının , fonksiyonel barsak hastalıkları bölümüne ait tanısal kriterlere dayanarak karşılaştırdık.

Çalışma bir anket çalışması olup , pilot bir çalışma niteliği taşımaktaydı. Dahil olma kriterlerini karşılayıp dışlama kriterlerini karşılamayan hastaların ve katılımcıların kendi iradeleri ile doldurmuş olduğu Rome III fonksiyonel barsak hastalıkları anket formlarının değerlendirilmesi ile veriler elde edilmiştir. Çalışmanın zayıf yönlerinden biri olarak hastalara ek tetkik ve kapsamlı gastroenterolojik bakı uygulanamamıştır.

Çalışma popülasyonunda temel demografik özellikler gruplar arasında dengeli dağılmaktaydı. Yaş gruplarına bakıldığında Tip 1 Brugada EKG'si olan grupta 22-72 (Ort:42.7±11.4) , aritmik kardiyak özelliklere sahip olup ajmalin testi (-) sonuçlanan grupta 18-67 (Ort:40.1±13.8) , sağlıklı kontrol grubunda ise 18-63 (Ort:41.4±10.2) yaş aralığında değişmekte idi. Gruplar arasında yaş aralıkları tutarlı idi. İstatistiksel olarak yaş açısından birbiri ile karşılaştırılabilir gruplara sahiptik.

Her üç grupta da kadın erkek cinsiyet oranları benzer ve kardiyak tanı gruplara dengeli oranlarda dağılmaktaydı. Brugada sendromu daha önceki verilere göre otozomal kalıtıma rağmen erkeklerde yaklaşık 8-10 kat daha sık görülmektedir. Bu durum kadın dominansı olan IBS gibi fonksiyonel barsak bozukluklarının bu grupta araştırılması için zorlayıcı faktörlerdendir. Çalışmamızda kadın cinsiyet sayısının yüksek olması çalışmanın güçlendirici yönlerinden bir tanesi idi. Brugada grubunda %42 oranında kadın bulunmaktaydı.

Brugada sendromu ve IBS ile sık birlikteliği olan migren baş ağrısı tanılarında alt çalışma olarak bakıldığında Brugada grubunda anlamlı bir üstünlük saptandı. Fonksiyonel barsak hastalıkları gruplarında migren tanısı değerlendirilmedi.

Yapılan istatistiksel analizlerde IBS ve fonksiyonel şişkinlik yüzdelerinin frekansları yeterli görülürken fonksiyonel kabızlık ve fonksiyonel diyare açısından kıyaslama yapılabilecek yeterli frekansa ulaşamadı. Ön planda IBS sıklığının fazla görülmesi ve daha önceki çalışmalarda IBS 'nin ön planda çalışılmış olmasından IBS dışı tanılarının birleştirilmesi ve tek tek ele alınmalarının üçlü kardiyak grupta kapsam dışı bırakılması uygun görüldü. Brugada grubunda diğer kardiyak tanı gruplarına göre tüm fonksiyonel barsak hastalıkları tanıları dahil edilip bakıldığında özellikle IBS'nin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülen anlamlı bir barsak sendromu sıklığı bulundu.

IBS tanısı sağlıklı kontrollerden Brugada grubuna doğru geometriğe yakın bir frekans artışı göstermekteydi. Kadın baskınlığı bilinen bir hastalık olan IBS ve genel fonksiyonel barsak şikayetlerinin , erkek hakim düşünülen Brugada Sendromu gibi bir grupta daha fazla olması gerçekten de Brugada'nın IBS'ye yatkınlık yaratan bir hastalık olduğunu düşündürmekteydi. Brugada'nın IBS'ye yatkınlık yaratan bir hastalık olduğu düşünüldü. Ayrıca şişkinlik en sık fonksiyonel semptom olmakla birlikte Brugada da ön planda IBS'ye spesifik bir artış saptandı. IBS'nin temel semptomu ağrı ve rahatsızlık hissi olduğundan bekli de Brugada hastalarındaki genetik altyapı nosiseptif yolları etkiliyor da olabilir.

Daha önceki çalışmalarda sağlıklı gönüllü olup ajmalin uygulanmış ve test negatif sonuçlanmış kişilerin olmayışı kontrol grupları açısından bir eksiklikti. Bizim çalışmamızda sodyum kanal defekti tanısall bir testle (Ajmalin Testi) kesin olarak dışlanmış kişilerle Brugada hastalarının karşılaştırılmış olması çalışmanın güçlendirici yönlerinden bir tanesiydi.

Tip 1 EKG'si olan hastalar ajmalin negatif kişilere göre daha fazla oranlarda Fonksiyonel barsak semptomları göstermekte idi (%25 vs %8.8). Benzer anlamlılık IBS grubu diğerlerinden ayrı tutulduğunda da sürmekteydi. Defektif sodyum kanalı varlığının klinik bir öngördürücüsü olan ajmalin testi pozitif kişilerde yada spontan tip 1 Brugada EKG'si olan kişilerde kontrollere göre IBS frekansının fazla oluşu benzer defektin kişilerin intestinal dokularında da olabileceğini ve beklide Brugada Sendromu'nun sanılan aksine kardiyak bir ileti kanalopatisinden ziyade multi-sistem tutuluş yaratan genetik bir bozukluk olduğunu klinik olarak öngördürmekteydi.

Brugada grubunda ve kontrollerde ilişkili herhangi bir kardiyak aritmisi olanların oranları benzerdi ve bu gruplarda Rome III tanı sıklıkları açısından fark yoktu. Çalışmadaki esas istatistiksel fark ön planda sağlıklı kontrollerdeki Rome III tanılarının azlığından kaynaklanmaktaydı. Fonksiyonel barsak hastalıkları açısından aritmik grup içinde ajmalin (+)'liği anlamlılığa yakın ek bir etki oluştursa da ($P=0.07$) muhtemel hasta sayısı az olmasından kaynaklı istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı düşünüldü (İst. Tablo 12 ve 13). Yine de gruplarda Brugada grubunda aritmik-ajmalin negatf kontrollere göre IBS frekansı fazlaydı (Sırasıyla %25 vs %11.8), fonksiyonel şişkinlik ise Brugada grubu ve aritmik ajmalin negatif kontrol grubunda benzer frekanslara sahipti (Sırasıyla %14.2 vs %13.2).

Ayrıca kadın baskınlığı bilinen bir hastalık olan IBS'nin erkek dominant bir hastalıkta belirgin şekilde yüksek olması gerçektende multi-sistem genetik bir tutuluşun IBS hastalarının bir kısmından sorumlu olabileceğini düşündürmekteydi.

Aritmisi olan kişilerde de sağlıklı kontrollere göre fonksiyonel barsak şikayetlerinde belli bir artış olup ajmalin pozitifliği yada spontan tip 1 Brugada EKG'si gösteren kişilerdeki kadar yüksek değildir. Bu beklide aslında bu kişilerde mutasyon düzeyinde olmayan SCN5A varyasyonlarının da Brugada paterni ortaya çıkarmadan aritmiye yol açarken barsak semptomlarında artış yaratabileceğini düşündürmekteydi. Bu konuda spesifik aritmisi olanlarda SCN5A varyasyonları ve IBS'nin birlikte çalışıldığı genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son dönemde hastalık ciddiyeti ve prognostik veriler hakkında bilgi sağlayan ve gereksiz ICD'lerin takılmasını önlemeye yönelik olarak öne sürülen Shanghai skorlama sistemi(8,82) Brugada grubu hastalarımızda hesaplandı. ROME III grupları içerisinde Shanghai puanı açısından bir korelasyon yoktu.Bu beklide IBS veya fonksiyonel barsak semptomlarının Brugada hastalık ciddiyetinden ziyade sodyum kanalının bloklanıp bloklanamaması ile ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi.

Brugada Sendromu yada tip 1 Brugada EKG paterni olsun hastaların tanımlanmasında fonksiyonel kökenli olabilecek barsak semptomları anamnezin bir parçası olmalıdır.Aradaki ilişkiyi daha güçlü olarak kuracak çalışmalar sonucu beklide Brugada sendromu tanısal kriterlerine IBS gibi ekstrakardiyak bir hastalık tanısı girebilecektir.

Çalışmanın klinik pratik açısından anlamına bakıldığında IBS gibi hayat kalitesini ciddi olarak bozabilen bir hastalık için sık doktor başvuruları mevcut olup , sıklıkla bu hastalara ilaç tedavileri de başlanmaktadır. Ama unutulmamalıdır ki altta yatan mekanizma sodyum kanal defektleri ile ilişkili ise IBS şikayetlerine yönelik verilen ilaç kardiyak sodyum kanallarını da bloke ederek kişinin Brugada paterninin ortaya çıkışına ve ani ölümüne sebebiyet verebilecektir.Bu açıdan hem antiaritmiklerin barsak fonksiyonu üzerine etkisi hemde gastrointestinal ilaçların kardiyak etkileri düşünüldüğünde(168-175) gastrointestinal şikayetlere yönelik araştırılan yada kullanılan ilaçlar ani ölümlerle ilişkili olabileceğinden sodyum kanal blokajı yapma özellikleri mutlaka gözden geçirilmelidir.Gastrointestinal şikayetleri olan hastalarının Brugada sendromu açısından kişisel ve ailesel anamnezleri detaylı alınmalıdır.Belki de şüphe duyulan hastalar için Na kanal blokaj provakasyon testi planlanmalıdır.

5.1 Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışma her şeyden önce bir anket çalışmasıdır ve bu çalışmaların doğası gereği esneklikten uzak ve derinlemesine bilgi ediniminin zayıf olduğunu söylemek gerekir.Katılımcılar anketi doldururken kişisel olarak zamansal / durumsal , süre ,algılama yada soruların içeriği ile ilişkili olumsuzluklar yaşayabilirler. Okur yazar olma zorunluluğu vardır.Araştırmacıların , katılımcının soruyu ne kadar anladığını denetleme imkanı yoktur.Yine de , bizim çalışmamızdaki gibi rastgele seçilen kontrol gruplu çalışmalarda bu olumsuzluklar her iki grup için de geçerli olacağından taraflılık yada anket sonuçlarının karşılaştırılmasında oluşan hatalar azalacaktır.Ayrıca anket çalışmaları sayesinde daha geniş kitlelere ulaşılabilir ve hastalığın örneklem temsili arttırılabilir.Ayrıca anketimiz ROME grubu tarafından

geçerliliği sağlanmış ve toplumumuzda yapılan kontrollü bir çalışma ile Türk toplumunda kullanılabilirliği ispatlanmış bir ankettir.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarında birbiri ile çakışan semptomların olması vakaları spesifik olarak ayırmanın hala zor olduğu bilinmektedir. Yine de spesifik bir kardiyak grupta fonksiyonel olabilecek şikayetlerde artış olması dikkate değerdir.

Daha güncel ve 10 yıldır yeni çalışmalar ışığında düzenlenmiş Rome IV tanısal kriterleri kullanılmış olsaydı bazı tanı sıklıklarında değişiklikler gün yüzüne çıkabilirdi. Çünkü Rome IV’de diyare sıklık kriterlerinde en belirgin olmak üzere fonksiyonel barsak hastalıkları tansında kullanılan semptom sıklıklarında küçük değişiklikler mevcuttur. Fakat Çalışma başlangıcında popülasyonumuza uygun hale getirilmiş bir Rome IV çalışma anketi yoktu.

Çalışma ön planda bir pilot çalışma niteliğinde olup hastaların gastrointestinal şikayetler açısından bir uzman tarafından detaylı inelenmeye alınamaması , anket formlarının uzman tanısı ile doğrulanamamış olması ve gerekli hastalara kolonoskopi gibi ileri incelemelerin yapılamamış olması en önemli kısıtlılıktır. Yine de geçerliliği kanıtlanmış bir anket formunun kullanılıp önceki çalışma verileri ışığında Brugada sendromunda fonksiyonel barsak şikayetleri artar hipotezimize tutarlı sonuçlar elde etmemiz , SCN5A etkilenimi ile fonksiyonel barsak şikayetleri sıklığının artışını desteklemektedir. Anketlerle , gastroenterolojik tanıların tutarlılığı araştırılması daha sonraki çalışmalarda kapsam genişletilerek devam ettirilecektir.

Daha kesin sonuçlar elde etmek için çalışmada ulaşılan vaka sayılarının arttırılması uygun olacaktır. Özellikle bu artışla aritmik popülasyon içersindeki ajmalin pozitif grupta barsak şikayetlerinin frekansının anlamlılığa ulaşabileceği düşünülmektedir.

IBS grubundaki hastalarda subgrupların incelenmemiş olması çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Daha sonraki analizlerde dominant semptoma göre IBS hastalarının sınıflanması da planlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız çalışma kapsamı dar ve pilot bir çalışma olsa da , literatürde Brugada Sendromunda fonksiyonel barsak hastalıkları frekansının sağlıklı kontroller kullanılarak karşılaştırıldığı çalışma yoktur.Çalışmamız , daha önce IBS’de artmış SCN5A mutasyonlarının varlığının tersten bir gösterebilir.Gerçektende , defektif SCN5A mutasyonunu öngören klinik bir bulgu olan tip 1 Brugada EKG paterni gösteren kişilerde fonksiyonel barsak hastalıkları özellikle IBS sıklığından kaynaklanan bir artış göstermektedir.

Bu durum beklide Brugada’dan şüphelenmek için fonksiyonel barsak semptomlarında kullanılabileceğine bir işaret olabilir.Ayrıca fonksiyonel barsak hastalıklarında kullanılan ve iyon kanallarına etkili tedaviler uygulanırken mutlaka Brugada olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve olası sodyum kanal blokajı özelliği olan ilaçlar şüphelenilen vakalarda kesinlikle kullanılmamalıdır.Daha güçlü çalışmalar ışığında fonksiyonel barsak semptomlarının Brugada Sendromu tanı kriterleri içersine girmesi olasıdır.

İlaç endüstrisinin , fonksiyonel barsak hastalıkları üzerine geliştirdiği ilaçları sodyum kanal blokeri olma , kolinerjik etki vb. gibi özelliklerine göre de sınıması ve mevcut kullanımdaki ilaçların bu açıdan incelenmesi olası kardiyak arrestlerin önüne geçmek için önemli olabilir.

Çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekle beraber , özellikle sağlıklı kontrollerin daha fazla olduğu olgu sayılarında artış ile verilerin destekleneceği daha büyük çalışmaların dizayn edilmesi uygun olacaktır.

Ayrıca gastroenterolojik tanıların anket formlarına ek klinik veriler ve uzman görüşleri ile desteklendiği daha güçlü bir çalışmanın bu çalışmanın kapsamının genişletilerek uygulanması planlanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol. 1992 Nov 15;20(6):1391-6**
- 2. Alings M, Wilde A. Brugada" syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. Circulation. 1999 Feb 9;99(5):666-73**
- 3. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AA. Brugada phenocopy. new terminology and proposed classification. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2012 Oct;17(4) 299-314**
- 4. Catalano O, Antonaci S, Moro G, et al. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. Eur Heart J. 2009;30:2241-8**
- 5. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):1932-63**
- 6. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. J Electrocardiol. 2005;38(4 Suppl):22-5.**
- 7. Enriquez A, Brugada J, and Baranchuk A. Exercise-induced Brugada phenocopy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016**
- 8. Antzelevitch C et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Heart Rhythm. 2016**
- 9. Wang D, Yan G-X, and Antzelevitch C. The J wave syndromes and their role in sudden cardiac death. Card Electrophysiol Clin. 2011**
- 10. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. Curr Opin Cardiol. 2009;24:74-81**
- 11. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, Jarry G, Rey JL, Qiret JC. Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. Am J Cardiol. 2000; 86: 91-4.**
- 12. Gehi AK, Duong TD, Metz LD, et al. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006; 17:577.**

13. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference. *Heart Rhythm* 2005;2:429–40.
14. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:765.
15. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004–11.
16. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. Sex hormone and gender difference: role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:415–21
17. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005; 112:1701.
18. Yoshifusa A. Brugada syndrome : Risk stratification and management. *J Atr Fib* . 2016 Oct-Nov;9(3): 1507
19. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105:1342.
20. Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 1-22.
21. Nagase S, et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* 2002
22. Peters S. Is Brugada syndrome a variant of arrhythmogenic cardiomyopathy? *Int. J. Cardiol* 2015
23. Peters S. Arrhythmogenic cardiomyopathy and provokable Brugada ECG in a patient caused by missense mutation in plakophilin-2. *Int. J. Cardiol* 2014
24. Corrado D et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia. *Circulation* 2003
25. Peters S et al. Results of ajmaline testing in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy *Int J Cardiol* 2004
26. Coronel R. Et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005

27. Ten Sande J et al. ST-segment elevation and fractionated electrograms in Brugada syndrome patients arise from the same structurally abnormal subepicardial RVOT area but have a different mechanism. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015
28. Hu D. et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol* 2014
29. Tse G et al. Electrophysiological Mechanisms of Brugada Syndrome Insights from Pre-clinical and Clinical Studies. *Front Physiol.* 2016
30. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, et al. Copy number variations of SCN5A in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2018; 15:1179.
31. Bezzina, C., Veldkamp, M.W., vandenBerg, M.P., Postma, A.V., Rook, M.B., Viersma, J.-W., et al. A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ.Res* 1999
32. Christiaan C. Veerman, Arthur A.M. Wilde. The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product NaV1.5 Role in physiology and pathophysiology. *Gene Journal* 2015
33. Verstraelen T.E et al. The role of the SCN5A-encoded channelopathy in irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. Review. *Neurogastroenterology & Motility journal* 2015.
34. Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013
35. Amin, A. Set al. Novel Brugada syndrome-causing mutation in ion-conducting pore of cardiac Na⁺ channel does not affect ion selectivity properties. *Acta Physiol. Scand* 2005
36. Ricci, M.T., Menegon, S., Vatrano, S., Mandrile, G., Cerrato, N., Carvalho, P., et al. SCN1B gene variants in Brugada syndrome: a study of 145 SCN5A-negative patients. *Sci. Rep.* 2014
37. Riuró, H., Beltran-Alvarez, P., Tarradas, A., Selga, E., Campuzano, O., Vergés, M., et al. A missense mutation in the sodium channel beta2 subunit reveals SCN2B as a new candidate gene for Brugada syndrome. *Hum. Mutat.* 2013
38. Hu, D., Barajas-Martinez, H., Burashnikov, E., Springer, M., Wu, Y., Varro, A., et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ. Cardiovasc. Genet* 2009
39. London B. et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007

40. Kattygnarath D. et al. MOG1: a new susceptibility gene for Brugada syndrome. *Circ. Cardiovasc. Genet* 2011
41. Cerrone M et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation* 2014
42. Ishikawa T. et al. A novel disease gene for Brugada syndrome: sarcolemmal membrane-associated protein gene mutations impair intracellular trafficking of hNav1.5. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol* 2012
43. Bezzina C.R. et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat. Genet* 2013
44. Hennessey J.A. et al. FGF12 is a candidate Brugada syndrome locus. *Heart Rhythm* 2013
45. Burashnikov E. et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2010
46. Antzelevitch C, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007
47. Delpón E. et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008
48. Giudicessi J.R. et al. Transient outward current (I_{to}) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2011
49. Ohno S. et al. KCNE5(KCNE1L) variants are novel modulators of Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011
50. Portero V. et al. Dysfunction of the voltage-gated K⁺ channel β 2 subunit in a familial case of Brugada syndrome. *J Am Heart Assoc* 2016
51. Perrin MJ et al. Evaluation of genes encoding for the transient outward current (I_{to}) identifies the KCND2 gene as a cause of J wave syndrome associated with sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Genet* 2014
52. Boczek N.J. et al. Characterization of SEMA3A-encoded semaphorin as a naturally occurring Kv4.3 protein inhibitor and its contribution to Brugada syndrome. *Circ. Res.* 2014

53. Medeiros-Domingo A. et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K(ATP) channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-waves syndromes. *Heart Rhythm* 2010
54. Wang Q et al. Gain-of-function KCNH2 mutations in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014
55. K-ATP kanalı için ATP bağlayıcı taşıyıcı(ATP-binding cassette transporter) olan SUR2A'yı kodlar) (Hu D. et al. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int.J.Cardiol* 2014
56. Zhang J, et al. Cardiac electrophysiological substrate underlying the ECG phenotype and electrogram abnormalities in Brugada syndrome patients. *Circulation* 2015
57. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000
58. Morita H.etal.Temperature modulation of ventricular arrhythmogenicity in a canine tissue model of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007
59. Takagi M, et al. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2001
60. Papavassiliu T, et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004
61. Nademanee K, et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015
62. Frustaci A, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005
63. Van Veen TA, Stein M, Royer A, et al. Impaired impulse propagation in Scn5a-knockout mice: combined contribution of excitability, connexin expression, and tissue architecture in relation to aging. *Circulation* 2005
64. Campuzano O. Et al. Brugada syndrome and PKP2:evidences and uncertainties. *Int.J.Cardiol* 2016
65. Papavassiliu T et al.Spontaneous type 1 electrocardiographic pattern is associated with cardiovascular magnetic resonance imaging changes in Brugada syndrome.*Heart Rhythm* 2010;7;1790.
66. Van Hoorn F, Campian ME, Spijkerboer A, Blom MT, Planken RN, van Rossum AC, de Bakker JM, Wilde AA, Groenink M, Tan HL. SCN5A mutations in Brugada

- syndrome are associated with increased cardiac dimensions and reduced contractility. PLoS One 2012
67. Littmann L, Monroe MH, Svenson RH. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. Mayo Clin Proc 2000
 68. www.brugadadrugs.org website
 69. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation 2010
 70. Rodríguez-Mañero M, Sacher F, de Asmundis C, et al. Monomorphic ventricular tachycardia in patients with Brugada syndrome: A multicenter retrospective study. Heart Rhythm 2016
 71. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, Ramoul K, Bordachar P, Ritter P, Hocini M, Clémenty J, Jaïs P, Haïssaguerre M. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. Heart Rhythm. 2012 Aug;9(8):1272-9
 72. Rodríguez-Mañero M, Namdar M, Sarkozy A, et al. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. Am J Cardiol 2013
 73. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. J Am Coll Cardiol 2008
 74. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, et al. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. Eur Heart J 2004
 75. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation 2005
 76. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 2010
 77. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol 1996
 78. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. Circulation 2002

79. Priori SG et al. ESC Guidelines for Management of patients with Ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015
80. Martini B. Brugada syndrome is not an ECG. Heart Rhythm. 2016
81. Viskin Set al . Everybody has Brugada syndrome until proven otherwise? Heart Rhythm 2015
82. Kawada S , Morita H. et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome-Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Jun
83. Miyamoto K, et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. Am J Cardiol 2007
84. Veltmann C. et al. Insights into the location of type I ECG in patients with Brugada syndrome: correlation of ECG and cardiovascular magnetic resonance imaging. Heart Rhythm 2012
85. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. Eur Heart J 2006
86. Ikeda T, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk for Brugada Syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2006
87. Shimeno K, et al. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. J Cardiovasc Electrophysiol 2009
88. Barcos J C et al. Brugada phenocopy induced by severe pneumothorax. J Electrocardiol. 2018
89. Hasdemir C. Atrial arrhythmias in inherited arrhythmogenic disorders. J Arrhythm. 2016 Oct;32(5):366-372
90. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7:384.
91. Pambrun T et al. Myotonic dystrophy type 1 mimics and exacerbates Brugada phenotype induced by Nav1.5 sodium channel loss-of-function mutation. Heart Rhythm. 2014 Aug;11(8):1393-400

92. Wahbi K, et al. Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Dec;106(12):635-43
93. Hasdemir C et al. High prevalence of concealed Brugada syndrome in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm*. 2015 Jul;12(7):1584-94
94. Roden DM. The Brugada ECG and schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Jun;7(3):365-7
95. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, Penninx BW, Nijpels G, Stehouwer CD, Dekker JM, Tan HL. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Jun;7(3):384-91
96. Lankarani KB, Akbari M, Tabrizi R. Association of Gastrointestinal Functional Disorders and Migraine Headache: a Population Base Study. *Middle East J Dig Dis*. 2017 Jul;9(3):139-145
97. Letsas KP, Asvestas D, et al. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017
98. Sacher F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013
99. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20:465.
100. Macedo PG, Brugada J, Leinveber P, et al. Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2011; 107:709.
101. Benito B, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1567–1573
102. Kamakura S, et al. Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):495-503
103. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, et al. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrogram. *Heart Rhythm*. 2012;9:242–248.
104. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, Sacher F, Kyndt F, Schott JJ, Albuissou J, Mabo P, Bezzina CR, Le Marec H, Wilde AA. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009 Mar;6(3):341-8

105. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 3;59(1):37-45.
106. Morita H, et al. Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Jan;29(1):107-114
107. Asvestas D, et al. High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018 Mar 8;18:58-64
108. Bertomeu-Gonzalez V, et al. Syncopal monomorphic ventricular tachycardia with pleomorphism, sensitive to antitachycardia pacing in a patient with Brugada syndrome. *Europace* 2006;8:1048–105
109. Nademanee K et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011;123:1270–1279
110. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015
111. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999
112. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, Glick A, Viskin S. Management of Brugada syndrome: thirty-three-year experience using electrophysiologically guided therapy with Class 1A antiarrhythmic drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015
113. Kang L, Zheng MQ, Morishima M, Wang Y, Kaku T, Ono K. Bepridil up-regulates cardiac Na⁺ channels as a long-term effect by blunting proteasome signals through inhibition of calmodulin activity. *Br J Pharmacol* 2009
114. Aizawa Y, et al. Efficacy and safety of bepridil for prevention of ICD shocks in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12;168(5):5083-5
115. Kanlop N, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Effects of cilostazol in the heart. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011
116. Agac MT, Erkan H, Korkmaz L. Conversion of Brugada type I to type III and successful control of recurrent ventricular arrhythmia with cilostazol. *Arch Cardiovasc Dis* 2014

117. Muhsin Kaya.Rome IV göre fonksiyonel barsak hastalıklarının yeniden değerlendirilmesi.Güncel gastroenteroloji 2016
118. Brian E. Lacy et al.Bowel Disorders. Gastroenterology 2016;150:1393–1407
119. Douglas A Drossman. Rome III Functional Gastrointestinal Disorders. Third Edition.Chapter 9. 2006.
120. Douglas A. Drossman.Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. section I: FGIDs: background information Gastroenterology 2016;150:1262–1279
121. Houghton LA, Heitkemper M, Crowell M, Emmanuel A, Halpert A, McRoberts JA,Toner B. Age, Gender and Women's Health and the Patient. Gastroenterology. 2016 Feb 15. pii: S0016-5085(16)00183-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.017.
122. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional bowel disorders. Gastroenterol Int 1990;3:159–172
123. El-Serag HB, Pilgrim P, Schoenfeld P. Systemic review: Natural history of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Apr 15;19(8):861-70.Review.
124. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:712–721
125. Yilmaz S, Dursun M, Ertem M, Canoruc F, Turhanoğlu A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study. Int J Clin Pract. 2005
126. Celebi S, Acik Y, Deveci SE, Bahcecioglu IH, Ayar A, Demir A, Durukan P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. J Gastroenterol Hepatol. 2004 Jul;19(7):738-43
127. Karaman N, Türkay C, Yöner O. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas. Turk J Gastroenterol. 2003 Jun;14(2):128-31)
128. Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. Ann Intern Med. 1992 Jun 15;116(12 Pt1):1009-16
129. Ford AC et al.Validation of the rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care.Gastroenterology 2013 ;145:1262-70.
130. Palsson OS et al.Episodic nature of symptoms in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2014 Sep;109(9):1450-60.
131. Spiller RC, Thompson WG. Bowel disorders. Am J Gastroenterol. 2010 Apr;105(4):775-85

132. Aggarwal A et al. Prominent symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994;106:945-950.
133. Morris – Yates A et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1311-1317.
134. Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1754-9. Epub 2006 Sep 28.
135. Vandvik PO. Et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1195-203.
136. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 14;20(34):12144-60
137. Eggleston W, Clark KH, Marraffa JM. Loperamide abuse associated with cardiac dysrhythmia and death. *Ann Emerg Med*. 2016 Apr 26.
138. Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2001 Dec;96(12):3341-7
139. Agrawal A, Houghton LA, Lea R, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology* 2008;134:1882–1889.
140. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2007 Feb;3(2):112-22
141. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19–31.
142. Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology*. 2002
143. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Intestinal gas and bloating: effect of prokinetic stimulation. *Am J Gastroenterol*. 2008
144. Chaussade S, Roche H, Khyari A, et al. Measurement of colonic transit time: description and validation of a new method. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:385–389.
145. Videlock EJ, Lembo A, Cremonini F. Diagnostic testing for dyssynergic defecation in chronic constipation: metaanalysis. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:509–520.

146. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, Burton D, McKinzie S, Zinsmeister AR. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2010
147. Shekhar C, Monaghan PJ, Morris J, et al. Rome III functional constipation and irritable bowel syndrome with constipation are similar disorders within a spectrum of sensitization, regulated by serotonin. *Gastroenterology* 2013;145:749–757.
148. Lyford GL, He CL, Soffer E, et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2002;51:496–501.
149. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005
150. Attar A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut.* 1999 Feb;44(2):226-30
151. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090–1097.
152. Corsetti M, Tack J. Linaclotide: A new drug for the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *United European Gastroenterol J.* 2013 Feb;1(1):7-20
153. Simren M, Bajor A, Gillberg PG, et al. Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation: a doubleblind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:41–50.
154. Quigley EMM, Vandeplasse L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315–328.
155. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2010 Jan 7;16(1):69-75. Review.
156. Tack J. Functional diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:629–637.
157. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of postinfectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol* 2012;107:891–899.
158. Cann PA et al. Psychological stress and the passage of a standard meal through the stomach and small intestine in man. *Gut.* 1983 Mar;24(3):236-40

159. Fernández-Bañares F et al. Randomised clinical trial: colestyramine vs.hydroxypropyl cellulose in patients with functional chronic watery diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1132-40
160. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996 May;31(5):463-8
161. Beyder A, Farrugia G. Ion channelopathies in functional GI disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016 Oct 1;311(4):G581-G586
162. Ou Y, Gibbons SJ, Miller SM, Strege PR, Rich A, Distad MA, Ackerman MJ, Rae JL, Szurszewski JH, Farrugia G. SCN5A is expressed in human jejunal circular smooth muscle cells. *Neurogastroenterol Motil.* 2002 Oct;14(5):477-86
163. Locke GR 3rd, Ackerman MJ, Zinsmeister AR, Thapa P, Farrugia G. Gastrointestinal symptoms in families of patients with an SCN5A encoded cardiac channelopathy : evidence of an intestinal channelopathy. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jun;101(6):1299-304
164. Strege, P.R., Ou, Y., Sha, L., Rich, A., Gibbons, S.J., Szurszewski, J.H., Sarr, M.G., Farrugia, G. Sodium current in human intestinal interstitial cells of Cajal. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003 ; 285 (6), G1111–G1121
165. *Physiology of the Gastrointestinal Tract sixth edition – Chapter 13 The Physiology and Pathophysiology of Interstitial Cells of Cajal Pacemaking, Innervation, and Stretch Sensation , 2018.*
166. Beyder A, Mazzone A, Strege PR Ackerman MJ, Farrugia G. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014 Jun;146(7):1659-1668
167. Strege PR, et.al. Irritable bowel syndrome patients have SCN5A channelopathies that lead to decreased Na(V)1.5 current and mechanosensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Ap 1;314(4):G494-G503
168. Verstraelen TE, Ter Bekke RM, Volders PG, Masclee AA, Kruimel JW. The role of the SCN5A-encoded channelopathy in irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jul;27(7):906-13
169. Neshatian L, Strege PR, et al. Ranolazine inhibits voltage-gated mechanosensitive sodium channels in human colon circular smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 Sep 15;309(6):G506-12
170. Vaughn P, Solik MM, Bagga S, Padanilam BJ. Electrocardiographic Abnormalities, Malignant Ventricular Arrhythmias, and Cardiomyopathy

- Associated With Loperamide Abuse. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Oct;27(10):1230-1233
171. Kang J, Compton DR, Vaz RJ, Rampe D. Proarrhythmic mechanisms of the common anti-diarrheal medication loperamide: revelations from the opioid abuse epidemic. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 Oct;389(10):1133-7
 172. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy.* 2003 Jun;23(6):802-5
 173. Daniulaityte R, Carlson R, Falck R, Cameron D, Perera S, Chen L, Sheth A .I just want to tell you that loperamide WILLWORK'; a web-based study of extra-medical use of loperamide. *Drug Alcohol Depend* 2013; 130:241–244.
 174. Sun C, Brice JA, Clark RF. Brugada-Type Pattern on Electrocardiogram Associated with High-Dose Loperamide Abuse. *J Emerg Med.* 2018 Apr; 54(4): 484-486
 175. Stefek B, Wolfe LT, Cohen M. Brugada Syndrome Associated With Adolescent Loperamide Abuse. *Pediatrics.* 2018 Oct;142(4)
 176. ve Enakpene EO, Riaz IB, Shirazi FM, Raz Y, Indik JH. The long QT teaser: loperamide abuse. *Am J Med.* 2015 Oct;128(10):1083-6
 177. Erickson A, Deiteren A, Harrington AM, Garcia-Caraballo S, Castro J, Caldwell A, Grundy L, Brierley SM. Voltage-gated sodium channels: (Na(V))igating the field to determine their contribution to visceral nociception. *J Physiol.* 2018 Mar 1;596(5):785-807.
 178. Braak B, Klooker TK, Scholvinck D, Hofman N, Wilde A, Boeckxstaens GE. W1337 Abdominal symptoms in patients with long QT syndrome and a “gain of function” mutation in the Nav1.5 sodium channel. *Gastroenterology* 2008; 134: A-683
 179. Hasdemir C, Juang JJ, Kose S, Kocabas U, Orman MN, Payzin S, Sahin H, Celen C, Ozcan EE, Chen CJ, Gunduz R, Turan OE, Senol O, Burashnikov E, Antzelevitch C. Coexistence of atrioventricular accessory pathways and drug-induced type 1 Brugada pattern. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018 Sep;41(9):1078-1092.
 180. Ozgürsoy Uran BN, Vardar R, Karadakovan A, Bor S. The Turkish version of the Rome III criteria for IBS is valid and reliable. *Turk J Gastroenterol.* 2014 Aug;25(4):386-92
 181. Saito YA. Irritable bowel syndrome. In: *GI Epidemiology*, edited by Talley NJ, Locke GR 3rd, Saito YR. Oxford: Blackwell, 2007, p.176–183.

182. Saito YA et.al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009 Feb;296(2):G211-8.
183. Beyder A, Farrugia G. Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012 Jan;5(1):5-21
184. Al-Shboul OA. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol*. 2013 Jan-Feb;19(1):3-15.
185. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;1(2):133-146.
186. Kapplinger JD et.al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):33-46