

# Ani Bebek Ölümünün Kardiyak Nedenleri

## Cardiac Causes of Sudden Infant Death

Fatih Aygün, Nilgün Köksal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



### Özet

Ani bebek ölümü sendromu (ABÖS) halen sebepleri ve mekanizmasıyla sırrını korumaktadır. ABÖS'e neden olan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Yüz üstü pozisyonda uymanın bu patofizyolojik olaylara katkısının olduğu düşünülmektedir. İlk defa Schwartz tarafından ABÖS ile kalp ve otonom sinir sistemi arasında ilişki olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Konjenital uzun QT sendromunun ventriküler taşiaritmi yaparak bazı ABÖS vakalarının sebebi olabileceği düşünülmektedir. Normal kardiyak ritimden birçok iyon kanalı ve diğer proteinler sorumlu iken, nadir bulunan aritmik bozukluklardan, genetik analizler sonucu, 5 iyon kanalı geni kesinlikle sorumlu tutulmaktadır. Özellikle kardiyak iyon kanallarında mutasyonu olan bebeklerde enfeksiyonlar, ateş, yüzüstü pozisyonda yatma gibi birçok faktörün uzun QT'ye eğilimi artırdığı düşünülmektedir. Bu derlemede çocukluk çağında ölümlerin önemli bir nedenini oluşturan ve klinisyenlerin nispeten daha az önemseydiği ABÖS'e dikkat çekilmek istenmiş ve ABÖS ile uzun QT ilişkisi değerlendirilmiştir. (Güncel Pediatri 2014;1:37-42)

### Anahtar kelimeler

Ani bebek ölümü, kardiyak neden, iyon kanalı, aritmi, uzun QT

### Key words

Sudden infant death, cardiac causes, ion channel, arrhythmias, long QT

Geliş Tarihi/Received : 10.06.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 10.06.2014

DOI:10.4274/jcp.47965

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Fatih Aygün, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 332 322 94 10  
E-posta: fatihaygun@ttmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Abstract

The mechanism and causes of sudden infant death syndrome (SIDS) is still remains its mystery. The pathophysiology of SIDS is not clear. Sleeping in prone position is thought to contribute to pathophysiology. Schwartz was the first physician suggesting that SIDS can be associated with heart and autonomic nervous system. Congenital long QT syndrome may trigger SIDS by causing ventricular tachycardia. Normal cardiac rhythm is regulated by ion channels and specific proteins, but genetical analyses clearly demonstrated that 5 ion channel genes were responsible for rare arrhythmias. The infections, fever and sleeping in prone position can increase the risk of long QT syndrome in babies having mutations in cardiac ion channels. In this review we tried to draw attention to SIDS as an important cause of death in childhood period and association of SIDS with long QT syndrome which is not necessarily noticed by physicians. (The Journal of Current Pediatrics 2014;1:37-42)

### Giriş

Daha öncesinden tamamen sağlıklı bir bebeğin doğum gününe erişmemesi büyük bir trajedir. Bu trajedi hele de beklenmedik ve açıklanamaz bir şekilde olursa bu ağır tabloya ani bebek ölümü sendromu (ABÖS) adı verilir. Bu ölümlerde sırt üstü yatma (back-

to-sleep) kampanyalarından sonra belirgin azalma olmasına rağmen bu tabloya neden olan mekanizma hala tam olarak açıklanamamıştır (1).

Back-to-sleep kampanyasıyla yüz üstü pozisyonda uyuma önlenmesine rağmen, hala ABÖS hayatın ilk yılında önemli bir ölüm nedenidir. Amerika'da ABÖS nedeniyle halen yılda 2500 üzerinde daha öncesinde sağlıklı bebek doğum gününü görememektedir (2). Amerika'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada bebek ölümlerinin en önemli 3. sebebi olarak ABÖS belirlenmiştir (3).

ABÖS halen sebepleri ve mekanizmasıyla sırrını korumaktadır. ABÖS'e neden olan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Yüz üstü pozisyonda uyumanın bu patofizyolojik olaylara katkısının olduğu düşünülmektedir (4).

### **Ani Bebek Ölümü Sendromu ve Uzun QT İlişkisi**

Uzun QT ailesel geçişli bir genetik bozukluk olup sıklığı 2500-3000 doğumda birdir (5). Esas mekanizma kardiyak iyon kanallarındaki patolojik bozukluk sonucu ventriküler repolarizasyonun bozulmasıdır. İlk defa 30 yıl önce 1974 yılında Schwartz tarafından ABÖS ile kalp ve otonom sinir sistemi arasında ilişki olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Burada kardiyak bir ritim bozukluğu olan konjenital uzun QT sendromunun ventriküler taşiaritmi yaparak bazı ABÖS vakalarının sebebi olabileceği ön görülmüştür (6). Son 10 yıl içerisinde postmortem genetik analizler sonucunda ABÖS olgularında uzun QT sendromu, Brugada sendromu ve kısa QT sendromlarını içeren bazı aritmi sendromları belirlenmiştir (7).

Schwartz ve ark. tarafından 1998'de ABÖS patogenezinde QT hipotezinin önemi vurgulanmıştır. Araştırmacılar 9 kadın doğum hastanesinden 34442 yenidoğanın 19 yıl boyunca prospektif olarak yaşamlarının 3. veya 4. gününde 12 elektrotlu elektrokardiyogram (EKG) incelemesi yapmıştır. Otuz dört bebek 1 yaşına gelmeden ölmüştür. Bu bebeklerin içerisinde 24'ü ABÖS ve 10 bebek ise sebebi bilinen nedenlerden ölmüştü. Hayatta olup olmadıkları bilinmeden 9725 bebeğin 3-4 günlerinde ortalama düzeltilmiş QT'si (QTc) 400±20 ms ve 97,5 persentil ise 440 ms bulunmuştu. Bu dağılım ABÖS kaynaklı olmayan ve ölen diğer 10 hastanın sonuçlarına benzerdi. Ama ABÖS gelişen (n=24) hastaların ortalama QTc süresi 435±45 ms ölçülmüş

olup bunların 12'sinde (%7) yenidoğan dönemindeki QTc süreleri >440 ms, yani 97,5 persentil üzerinde idi. Hayatın ilk haftasında uzamış QTc varlığının ABÖS gelişim riskini 41 kat artırdığı belirlendi (8). Bu önemli gelişme pediatri dünyasında ABÖS patogenezinin tanımlamada önemli bir ışık olmuştur. Ayrıca çalışmada QTc süresinin üst sınırının 440 ms olarak alınması ABÖS vakalarının yarısının atlamaya neden olmuştur. QTc süresinin pozitif prediktif değeri zayıf kalmıştır ve 440 ms süresini 97. persentil olması nedeniyle bu eşik değeri geçen 861 bebeğin 12'sinde ABÖS gelişmiştir. Çalışmada EKG'deki anormal repolarizasyon gibi diğer patolojilere bakılmamıştır (8). Schwartz ve ark. ABÖS'e bağlı kaybedilen olgularda uzun QT sendromuna yol açtığı düşünülen genlerle ilgili bir çalışma yayınladılar. Uzun QT sendromlu olgularda SCN5A geninde spontan mutasyon belirlendi (9).

Brugada sendromunda QT segmenti etkilenmeksizin, ST segmentinde değişiklik vardır. Bu durumun aksiyon potansiyeli süresindeki transmural dağılıma bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalıkta Na iyon kanalının alfa alt ünitesini kodlayan gen olan SCN5A geninde mutasyon vardır. Mutasyon sonucunda voltaj bağımlı sodyum kanallarında erken inaktivasyon gelişir. EKG'de sağ prekordiyal derivasyonlarda sağ dal bloğu ile birlikte ST elevasyonu oluşur. Brugada sendromu ve uzun QT sendromunda aksiyon potansiyeli süresi uzarken, kısa QT sendromunda aksiyon potansiyeli süresi kısalmıştır. Kısa QT sendromunda IKr ve IKs kanallarını kodlayan genlerde mutasyon sonucunda repolarizasyon sırasında dışarı doğru olan K akımı hızlanır; böylece aksiyon potansiyeli süresi kısalır. (10).

### **Ani Bebek Ölümü Sendromu ve Kardiyak İyon Kanalları**

Yapılan çalışmalar sonucunda 400'den fazla uzun QT sendromu ile ilişkili gen mutasyonu saptanmıştır. Normal kardiyak ritimden birçok iyon kanalı ve diğer proteinler sorumlu iken, nadir bulunan aritmik bozukluklardan, genetik analizler sonucu, 5 iyon kanalı geni kesinlikle sorumlu tutulmaktadır (Tablo 1). Bu genler; SCN5A kardiyak sodyum kanalı, KCNQ1 ve KCNE1 gecikmiş potasyum akımını regüle eden iyon kanalının yavaş komponenti, KCNH2 ve KCNE2 gecikmiş potasyum akımını regüle eden iyon kanalının hızlı komponentidir (11). Horigome ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada uzun QT'li 41

bebekte yapılan genetik analiz sonucu 29'unda (%71) mutasyon tanımlanmıştır. (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CACNA1C mutasyonu) (12).

### Ani Bebek Ölümü Sendromu ve Potasyum Kanal Mutasyonları

Mutasyonların çoğu IKr ve IKs kanalı genleri olan KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2 (K kanallarının beta alt ünitesini kodlarlar) genlerinde lokalize bulunmuştur (Uzun QT sendromu Tip 1 ve Tip 2) (13,14). Bu mutasyonlara bağlı K kanallarının repolarizasyon akımı yavaşlar ve buna bağlı uzun QT sendromu gelişir. Son olarak ATP duyarlı K kanallarının alfa alt ünitesini kodlayan KCNJ8 genindeki mutasyona bağlı uzun QT sendromu sonucunda ani bebek ölümü sendromu geliştiği yayınlanmıştır. Ortalama 3 aylıkken ölen 93 bebeğin (51'i erkek) K kanalları ile ilgili genlerinin postmortem genetik incelemesi yapıldığında sık görülen polimorfizmler çıkarıldığında 58 beyaz vakanın 8'inde, 34 siyah vakanın 10'unda en az bir kanal varyasyonu gösterilmiştir. Ayrıca 3 aylık yüz üstü pozisyonda ölü bulunan bir bebekte 5 tane uzun QT sendromu kaynaklı farklı lokalizasyonda mutasyon saptanmıştır (15).

### Ani Bebek Ölümü Sendromu ve Sodyum Kanal Mutasyonları

Kardiyak Na kanalını kodlayan SCN5A genindeki kalıtsal mutasyonlar, insan hayatını tehdit eden, hızlı

seyreden taşiaritmi, bradikardiyak gibi çeşitli kardiyak ritim bozukluklarıyla bağlantılıdır. Kardiyak Na kanalı alfa alt ünitesi dört homolog (D1-D4) bölgeden oluşur (16). Kardiyak Na kanalı geni olan SCN5A genindeki fonksiyon kazandıran mutasyonlar miyokardiyal repolarizasyon boyunca hücre içine Na girişinde persistansa yol açarak uzun QT sendromuna yol açabilir (17). Ancak SCN5A mutasyonu tüm sendromların %10'unda saptanmıştır (18,19). Bu mutasyon sonucunda uzun QT sendromu Tip 3 gelişmektedir. Klinik ve prognoz Tip 1 ve Tip 2'ye göre daha kötü olmasına rağmen daha nadir görülmektedir (20).

Schwartz ve ark. uzun QT sendromunun patogenezi ilk defa moleküler olarak incelemişlerdir. Hastane dışı kardiyak arrest olup defibrilasyon ile hayata döndürülen 44 günlük bir bebek vaka sunumu yapılmıştır. Genetik testler bu bebekte sporadik "de novo" bir SCN5A "missens" mutasyonunu göstermiştir (S941N) (9). Açıklanamayan 93 bebek ölümünde SCN5A bakılmış, 58 beyaz bebeğin 2'sinde bu gen kaynaklı Na kanalında "missense" mutasyon bildirilmiştir. Otuz beş beyaz olmayan vakada ise hiç mutasyon saptanmamıştır. Mutasyonların yerleri sağlıklı beyazlardan alınan kontrol allellerin hiçbirinde görülmemiştir (21). Ackerman ve ark. 45 ABÖS ve 48 şüpheli ABÖS olgusunun postmortem kardiyak doku analizleri sonucunda 2 vakada SCN5A geninde "missense" mutasyon ve buna bağlı uzun QT sendromu Tip 3'ü saptadılar (21,22). Tan ve ark. 292 ABÖS olgusu ile yaptıkları kohort

**Tablo 1.** Konjenital uzun QT'deki sorumlu genler ve iyon kanalları

LQTS tipi	Mutant gen	Kromozom	Etkilenen iyon kanalı	LQTS oluşumu
LQT1	KCNQ1 (KvLQT1)	11	IKs $\alpha$ -alt ünitesi	%50
LQT2	KCNH2 (HERG)	7	IKr $\alpha$ -alt ünitesi	%45
LQT3	SCN5A	3	IN $\alpha$ -alt ünitesi	%3-%4
LQT4	Ankyrin-B	4	Na pompası ve Na/Ca deęiřtiricisi	<%1
LQT5	KCNE1 (minK)	21	IKs $\beta$ -alt ünitesi	<%1
LQT6	KCNE2 (MIRP1)	21	IKr $\beta$ -alt ünitesi	<%1
LQT7	KCNJ2	17	IKir2.1	<%1
LQT8	CACNA1C	6	ICa,L	<%1
LQT9	CAV3 (caveolin)	3	Nav1,5	<%1
LQT10	SCN4B	11	SCN5A $\beta$ -Alt Ünitesi	<%1
LQT11	AKAP9	7	A Kinaz ankor proteini	<%1
LQT12	SNTA1	20	Sodyum akımı (SCN5A) regülatörü	<%1
JLN1	KVLQT1 ya da KCNQ1 (homozigot)	11	Potasyum (IKs)	<%1
JLN2	KCNE1 (homozigot)	21	Potasyum	<%1

çalışmalarında SCN1B'den SCN4B'ye kadar olan 4 Na kanalı beta alt ünitesi genindeki mutasyonlar ile ilgili tarama yaptılar. Genlerden ikisinde toplam üç mutasyon belirlendi. Bu mutasyonlardan ikisi SCN3B geninde lokalizedi. SCN3B geninin kodladığı beta 3 alt ünitesi Na kanallarında bulunan beta alt ünitesi ekstrasellüler komponentidir. Anormal beta 3 alt ünitesine bağlı hücre içine pik hızlı sodyum girişi azalırken, gecikmiş hızlı sodyum girişinin arttığı saptandı. Üçüncü mutasyon SCN4B genindeki fonksiyon kaybettiren mutasyondur ve hücre içine gecikmiş sodyum akımında artış belirlendi. Bu mutasyonlar, hücre içine gecikmiş sodyum akımında artışa ve uzun QT sendromuna yol açtığı görülmüştür (23). Norveç'te 201 vaka içeren bir postmortem çalışmada olguların yaklaşık %10 unda uzun QTS gen mutasyonu saptanmıştır. İlginç olarak bu şekilde saptanan gen mutasyonlarının yaklaşık %50 SCN5A'da saptanmıştır (24,25). Sonuç olarak hücre içine gecikmiş sodyum akımında artış uzun QT sendromuna yol açmaktadır.

### **Ani Bebek Ölümü Sendromu ve Diğer İyon Kanal Mutasyonları**

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT) kalıtsal aritmojenik bozukluklardandır. Elektrokardiyografik belirteçlerde anormallik ve yapısal kalp hastalığı olmaksızın adrenerjik sistemin aracılık ettiği polimorfik ventriküler taşiaritmiler ile karakterizedir (26). CPVT 1 hastalığın otozomal dominant kalıtılan formudur. Sarkoplazmik retikulum membranında lokalize kardiyak ryanodin reseptörünü kodlayan RYR 2 genindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Bu reseptör Ca'nın indüklediği Ca salınımından sorumludur. Bu sayede hücre içindeki az bir Ca artışı ile birlikte membran depolarizasyonu gelişir ve voltaj bağımlı L-tipi Ca kanalları aktive olur (27,28). Mayo kliniğın yaptığı bir çalışmada ani beklenmedik ölüm vakalarında RYR 2 gen mutasyonlarını göstermiştir. Bu 49 vakalık çalışmada 6 farklı "missense" mutasyon 7 olguda saptanmıştır. Mutant kanallarda diastol esnasında Ca sızıntısı sonucunda kardiyak aritmiler ve ani ölümler oluşmaktadır. Ayrıca ABÖS olgularında kardiyak aritmilerin gece olması özellikle hipoksiye bağlı veya REM uykusu esnasında artmış sempatik aktiviteye bağlanmaktadır (27,28). Bugüne kadar hiçbir ABÖS vakasında RyR2 mutasyonu gösterilememiştir (1).

### **Ani Bebek Ölümünde Kardiyak İyon Kanalı Bozukluklarının Prevalansı**

ABÖS olgularının %19,5'inin çalışılmış 16 kardiyak iyon kanalı ilişkili genlerin herhangi birinde mutasyon olduğunu söyleyebiliriz. Olguların %13,5'inde mutasyonlar malign sonuçlanmış, %6'luk bölümde ise mutasyona bağlı önemli bir fonksiyonel bozukluk gözlenmemiştir (7). Wang'ın SCN5A varyantları ile birlikte olan SİDS vakalarını içeren çalışmasında gösterdiği gibi asidoz varlığında defekt malignite kazanabilir (29).

### **Yenidoğanlarda Tarama Yapalım mı?**

ABÖS olgularının %19,5'inin kardiyak iyon kanalı ile ilişkili gen mutasyonu taşıdığı ve olguların %13,5'inde mutasyonlar malign sonuçlar doğurduğu, %6'luk bölümde ise mutasyona bağlı önemli bir fonksiyonel bozukluk gözlenmediği saptanmıştır (7). EKG 3. ve 4. haftalar arasındaki bebeklerde tarama amaçlı kullanılabilir. "Guidelines of The European Society Cardiology"de 470 ms'den uzun QT ile soy geçmiş bilgileri birlikte değerlendirildiğinde ABÖS açısından ve ani ölüm açısından anlamlı bir risk oluşturduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle European Society Cardiology yaşamın 3-4 haftasında tüm yenidoğanlara EKG taraması önermektedir. Belki de altta yatan kardiyak patolojiyi erken tanımlamak için iyi bir öykü, fizik muayene ve EKG birlikte kullanılabilir. Tüm bunlara rağmen ABÖS'nin patofizyolojisi tek başına uzun QT ile açıklanamayacağı için rutin EKG taramaları ABÖS'de beklenen azalmayı sağlamayabilir. Buna ek olarak yenidoğan döneminde EKG çekimi ve yorumundaki zorluklar ile maliyetlerin de hesaba katılması gerekmektedir. Ancak EKG taraması ile uzun QT'si olan bebeklerin erken saptanmasıyla etkilenen bebekler tedavi edilerek, ölümcül aritmiler önlenecek, uzun QT'ye bağlı çocukluk ve sonrasındaki ölümler azaltılacak, rutin muayenede gözden kaçabilecek, cerrahi ile prognozu değişebilecek konjenital kalp hastalıklarının erken tanınmasını sağlayacak ve aile QT'yi uzattığı bilinen ilaçlar (Tablo 2) konusunda uyarılacak, bunların kullanılması önlenecektir (30).

Kardiyak iyon kanallarında mutasyonu olan bebeklerde enfeksiyonlar, ateş, yüzüstü pozisyonda yatma, hipoksi, asidoz, sigara dumanı gibi birçok faktörün uzun QT'ye eğilimi arttırdığı düşünülmektedir. Örneğin mutasyonlar sıcaklık artışı

ile daha ağır bir klinik tabloya yol açabilir. Amin ve ark.'nın yaptığı araştırmalara göre ateş yüksekliğinin uzun QT sendromunda da aritmileri tetikleyebildiği gösterilmiştir (Tablo 2) (31). Popülasyonda kardiyak iyon kanallarındaki mutasyonların sıklığının %5'leri geçtiği ve genetik çalışmaların oldukça pahalı olduğu düşünülürse kardiyak iyon kanalı mutasyon analizi için rutin tarama çok uygun olmayacaktır (1).

## Sonuç

Bu derlemede çocukluk çağında ölümlerin önemli bir nedenini oluşturan ve klinisyenlerin nispeten daha az önemseydiği ABÖS'e dikkat çekmek istenmiştir. Özellikle 1 yaş altı ölümlerin ilk sıralarında yer alan ABÖS'nin nedenleri arasında son yıllarda sıkça suçlanan uzun QT sendromu yer almaktadır. Yaşamın ilk ayında

**Tablo 2.** QT aralığını uzatan kardiyak ve non-kardiyak ilaçlar

### Antiaritmik İlaçlar

Sınıf 1A

Kinidin, disopiramid, prokainamid

Sınıf 3

Sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defotilid

Sınıf 4

Bepridil

### Antibiyotikler

Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, TMP-SMX, grepafloksasin, sparfloksasin, moxifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantidin, pentamidin, flukanazol, ketokonazol, klorokin, kinin, halofantrin

### Antiviral

Foskarnet

### Antineoplastik

Tamoksifen, arsenik trioksit

### Antimigren

Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan

### Antihipertansif

İsradipin, nikardipin

Antihistaminikler

Terfenadin, astemizol

### Antidepressanlar

Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimoziid, imipramin, sertralın

### Nöroleptikler

Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimoziid, tioridazin, sertindol, risperidon, ziprasidon, Ketapın

### Kolinerjikler

Sisaprid

### Diğer ilaçlar

Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktrotid, amrinon, milrinon

EKG çekilmesi asemptomatik uzun QT'li vakaların ve rutin muayene ile tanınamayan düzeltilebilir konjenital kalp hastalıklarının erken tanınmasını sağlayabilir, uygun tedavi ile bebek, çocuk ve erişkinlerde buna bağlı ölümleri önleyebilir veya azaltabiliriz.

Son olarak ABÖS'nin patofizyolojisini tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılmalı ve sağlıklı bebeklerin genetik ve elektrokardiyografik taramalar ile takip edilmeleri gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovascular Rese* 2005;67:388-96.
2. Guyer B, Hoyert DL, Martin JA, Ventura SJ, MacDorman MF, Strobino DM. Annual summary of vital statistics-1998. *Pediatrics* 1999;104:1229-46.
3. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4-15.
4. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. *Respir Physiol* 2000;119:123-32.
5. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.
6. Schwartz PJ. Cardiac sympathetic innervation and the sudden infant death syndrome: A possible pathogenic link. *Am J Med* 1976;60:167-72.
7. Klaver EC, Versluijs GM, Wilders R. Cardiac ion channel mutations in the sudden infant death syndrome. *Int J Cardiol* 2011;152:162-70.
8. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-14.
9. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-7.
10. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, Viskin S, Morita H, Fish JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:543-53.
11. Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, VanDenburgh M, Buring JE, Manson JE, et al. Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:222-9.
12. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:10-7.
13. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000;102:1178-85.

14. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005;2:507-17.
15. Ackerman MJ, Anson BD, Tester DJ. Molecular autopsy of HERG defects in sudden infant death syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:111-2.
16. Hartmann HA, Colom LV, Sutherland ML, Noebels JL. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. *Nat Neurosci* 1999;2:593-5.
17. Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death: what is inside our genes? *Can J Cardiol* 2005;21:1099-110.
18. Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000;102:1178-85.
19. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005;294:2975-80.
20. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998;339:960-5.
21. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001;286:2264-9.
22. Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005;67:388-96.
23. Tan BH, Pundi KN, Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Medeiros-Domingo A, and et al. Sudden infant death syndrome-associated mutations in the sodium channel beta subunits. *Heart Rhythm* 2010;7:771-8.
24. Gregersen M, Rajs J, Laursen H, (eds). Pathologic criteria for the Nordic study of SIDS. In: Rognum TO, (ed). *Sudden Infant Death Syndrome: New Trends in the Nineties*. Oslo, Norway: Scandinavian University Press; 1995;8.
25. Vege A, Rognum TO. Use of new Nordic criteria for classification of SIDS to re-evaluate diagnoses of sudden unexpected infant death in the Nordic countries. *Acta Paediatr*. 1997;86:391-6.
26. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:791-7.
27. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1380-4.
28. Tester DJ, Dura M, Carturan E, Reiken S, Wronska A, Marks AR, et al. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm* 2007;4:733-9.
29. Wang DW, Desai RR, Crotti L, Arnestad M, Insolia R, Pedrazzini M, et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:368-76.
30. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long qt syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:753-66.
31. Amin AS, Herfst LJ, Delisle BP, Klemens CA, Rook MB, Bezzina CR, et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:2552-61.