

Ailesel Akdeniz ateşi akut krizi Q-T intervalini uzatır

Ergün DEMİRALP, R. Eralp ULUSOY, Ata KIRILMAZ, Ejder KARDEŞOĞLU, Namık ÖZMEN, Özcan KESKİN (*), M. Nezihi KÜÇÜKARSLAN (**), Aydoğan AYDOĞDU (***), Mehmet DİNÇTÜRK

ÖZET

Amaç: Ailesel Akdeniz ateşi akut krizi esnasında Q-T segmenti ve Q-T dispersiyonunun incelenmesi.

Materyal ve metod: Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) akut krizi tanısı konan 34 erkek hasta çalışma grubunu, 30 sağlıklı erkek de kontrol grubunu oluşturdu. Q-T mesafesini etkileyen herhangi bir ilaç alanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunda tedavi öncesi alınan EKG'de Q-T mesafesi ölçüldü. Ölçümlerde 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları yüksek çözünürlükte taranarak bilgisayar ortamında elektronik cetvel kullanıldı. RR mesafesi, Bazett formülüne göre düzeltilmiş maksimal ve minimal Q-T mesafesi gruplar arasında t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş dağılımı farklı değildi (çalışma grubu 21 ± 1 , kontrol grubu ise 21 ± 2 yıl). Ortalama hastalık süresi 10 ± 5 yıl ve hastalığın ailesel görülme oranı % 26 olarak saptandı. Kontrol ve çalışma gruplarında düzeltilmiş maksimum Q-T süresi sırasıyla 425 ± 37 ms ve 447 ± 27 ms ($p=0.045$), düzeltilmiş minimum Q-T ölçümleri 361 ± 24 ms ve 396 ± 17 ms ($p<0.0005$), düzeltilmiş Q-T dispersiyon süresi 65 ± 33 ms ve 51 ± 15 ms ($p=0.09$) olarak bulundu.

Sonuç: Ailesel Akdeniz ateşi akut krizi, Q-T değerlerinde uzamaya yol açmış, ancak Q-T dispersiyonunu anlamlı olarak etkilememiştir. Bu uzamanın klinik olarak önemi tam olarak bilinmemekle beraber, tedavide kullanılan ilaçların Q-T süresini uzatarak potansiyel aritmilere neden olabileceği ve Q-T mesafesini etkileyen ilaçların proaritmik özelliklerinin belirgin olarak ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, Q-T dispersiyonu, aritmi

SUMMARY

Familial Mediterranean fever acute crisis prolongs Q-T interval

Objective: To investigate the Q-T interval and Q-T dispersion in acute crisis of familial Mediterranean fever.

Material and methods: Thirty-four patients during their acute crisis of familial Mediterranean fever (FMF) constituted the study group, while 30 healthy men were included in the control group. Any case taking medications known to effect Q-T interval was excluded from the study. Q-T interval was measured from the EKG before therapy in the study group. Electronic calipers were utilized after obtaining the 12-lead surface ECG recordings, which were scanned at a high resolution and transferred to computer. R-R intervals, maximum and minimum Q-T intervals, which were corrected according to Bazett formula were compared by t test.

Results: The age distribution of FMF didn't differ in both groups (study group 21 ± 1 , control group 21 ± 2 years). The average duration of the illness were 10 ± 5 years and the familial incidence of this disease was found 26 %. The corrected Q-Tmax was measured as 425 ± 37 msec and 447 ± 27 msec ($p=0.045$), the corrected Q-Tmin was 361 ± 24 msec and 396 ± 17 msec ($p<0.0005$), corrected Q-T (Q-Tc) dispersion was 65 ± 33 msec and 51 ± 15 msec ($p=0.09$).

Conclusion: Acute FMF crisis prolongs Q-T interval but did not differ Q-T dispersion. Although we don't know the clinical significance of this prolongation, the drugs using for the treatment can prolong Q-T interval and cause potential arrhythmias and the proarrhythmic properties of these drugs become evident.

Key words: Familial Mediterranean fever, Q-T dispersion, arrhythmia

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, ateş, tekrarlayan ve kendi kendine sonlanan peritoneal, sinovyal ve plevral yüzeylerin in-

flamasyonu bu hastalığın klinik özelliğidir. Yahudi, Ermeni, Türk ve Arap ırklarında daha sık olarak ortaya çıkmaktadır⁽¹⁾. Tanısına yönelik özgül bir klinik test

bulunmamakla beraber, daha çok klinik bulgulardan yararlanılmaktadır (2). Bu hastalıktaki perikardiyal tutulum oranı % 0.7-1.4 olarak bildirilmiştir (3,4). Q-T dispersiyonu herhangi bir EKG derivasyonunda ölçülen en uzun Q-T mesafesinden en kısa Q-T mesafesinin çıkarılması sonucunda elde edilen değerdir (5). Sağlıklı bir kalpte miyokardın değişik bölgelerinin aksiyon potansiyel süreleri de değişebilmektedir (6,7). Bu nedenle, hastalıklı bir miyokarda da aksiyon potansiyel süreleri artacaktır. Erişkinlerde yüzey EKG ile saptanan Q-T interval dispersiyonu ventriküler aritmi riskinin arttığına bir göstergesidir (8-12). Q-T dispersiyonu daha ziyade miyokardiyal repolarizasyonun heterojenitesinin ölçümü olup, yapısal kalp hastalığı veya uzun Q-T olmayanlarda Q-T dispersiyonu idiyopatik ventriküler aritmilerin bir belirtici olabilir (13,14). Ancak, yapısal kalp hastalığı olmayanlarda da anormal QT dispersiyonu olup olmadığı bilinmemektedir (14). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Zabel ve ark., Q-T dispersiyonu ve mortalite arasında bir ilişki olmadığını, buna karşılık Bruyne ve ark. ise, Q-T'nin (düzeltilmiş Q-T) mortaliteyi öngördüğünü belirtmişlerdir (15,16).

Bu çalışmanın amacı, yapısal kalp anormalliği olmayan olgularda AAA akut krizinin Q-T segmenti ve Q-T dispersiyonu üzerine olan etkilerinin incelenmesidir.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz gastroenteroloji servisinde AAA akut krizi tanısı konulan 34 erkek hasta (çalışma grubu) çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise 30 sağlıklı erkek bireyden oluşturuldu. Her iki grubun EKG örnekleri alınmadan önce Q-T intervalini etkileyecek herhangi bir medikasyon alıp almadıkları sorgulandı. Akut AAA krizi ile gelen hastalara, ayrıca Q-T intervalini etkileyebilecek başka bir medikasyon uygulanmadı. 12 kanallı Hewlett Packard (HP) M1700A (Hewlett Packard, Andover, MA, USA), EKG cihazı ile standard olarak alındıktan sonra analog çıktılar yüksek çözünürlükte taranarak bilgisayar ortamında elektronik kaliper kullanılarak ölçümler alındı. Tüm derivasyonlardan ölçüm alınarak her biri için QT aralığı saptandı. Bir önceki atım RR mesafeleri alınarak düzeltilmiş QT süresi Bazett formülü ile hesaplandı. En uzun QT ile en kısa QT arasındaki fark QT dispersiyonu olarak tanımlandı. Tüm değerler iki ayrı kardiyolog tarafından bağımsız olarak değerlendirildi. Metodoloji daha önce bildirildiği şekilde yapıldı.

Transtorasik ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ölçüm kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi ve inceleme iki adet kardiyolog (REU, NO) tarafından GE Vingmed Sistem V cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile yapıldı (18). Gerek EKG gerekse ekokardiyografik değerler arasında değerlendiriciler arasında % 10'dan daha fazla fark varlığında, hasta çalışma dışı bırakıldı.

Ayrıca akut kriz esnasında hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve her iki grubun beden ateşleri civalı termometre kullanılarak sağ koltuk altından usulüne uygun olarak ölçüldü. Batın muayenesi ise batın 6 bölgeye ayrılarak bu bölgelerdeki duyarlılık, defans ve rebound ayrı ayrı değerlendirildi.

Her iki grup hastanın önkol veninden venöz kan örnekleri alınarak çalışma grubunun kriz dönemi süresince serum lökosit sayısı (mm³/dl), sedimentasyon hızı (mm/saat), serum fibrinojen (F) seviyesi (mg/dl) tespit edildi. Serum lökosit sayısı standart lökosit test solüsyonu kullanılarak Beckman cihazında çalışıldı (Beckman Coulter GEN-S Coulter Corp, Miami, FL, USA). Serum F seviyesi ölçümü Stago Diagnostica'nın Start model cihazında FIBRI-PREST (Diagnostica Stago, Fransa) kiti kullanılarak Clauss çöktürme yöntemi ile kantitatif olarak saptandı (7).

Demografik ve TTE parametreleri ortalama±standart sapma şeklinde verildi. İstatistiki inceleme için MSN Excel paket programı ve t testi kullanıldı. P<0.05 istatistiki anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ailesel Akdeniz ateşi saptanan 34 erkek olgu çalışma grubunu ve hastane personelinden yaşı uygun 30 sağlıklı erkek birey ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunun ortalama yaşı 21±1, kontrol grubunun 21±2 yıldır (p>0.05). Çalışma grubunda hastalık süresi 10±5 yıl olarak saptandı. Bu hastaların anamnezlerinde birinci derece akrabalarından herhangi birisinde bu hastalığın görülme oranı % 26 (n=9) olarak belirlendi.

Çalışma ve kontrol gruplarının, sırasıyla 1 saatlik sedimentasyon hızı ortalama 46±25 mm/saat ve 14±21 mm/saat (p<0.05), ateş 39°C ve 36±1°C (p<0.05) olarak saptandı. Çalışma ve kontrol gruplarının serum F seviyesi 641±145 mg/dl ve 250±130 mg/dl, lökosit sayısı 11122±2937/mm³ ve 8645±550/mm³ olarak saptandı. Çalışma grubunda tüm olgularda batın muayenesinde

Tablo 1. Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) krizi ve kontrol grubunun biyokimya ve Q-T değerleri.

| Parametreler | AAA Krizi (n=34) | Kontrol (n=30) | P |
|--------------------------------------|------------------|----------------|---------------|
| Yaş (Yıl) | 21±1 | 21±2 | Anlamlı değil |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 46±25 | 14±21 | <0.05 |
| Ateş (°C) | 39 | 36±1 | <0.05 |
| Fibrinojen Seviyesi (mg/dl) | 641±145 | 250±130 | <0.05 |
| Lökosit Sayısı (mm ³ /dl) | 11122±2937 | 8645±550 | <0.05 |
| Q-Tc Maksimum (ms) | 447±27 | 425±37 | 0.045 |
| Q-Tc Minimum (ms) | 396±17 | 361±24 | <0.0005 |
| Q-Tc Dispersiyonu (ms) | 65±33 | 51±15 | 0.09 |

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi, ms: milisaniye, Q-Tc: Düzeltilmiş Q-T intervali.

duyarlılık, defans ve rebound pozitif olarak değerlendirildi.

Kontrol ve çalışma gruplarında sırasıyla düzeltilmiş Q-T maksimum ölçümleri 425 ± 37 ms ve 447 ± 27 ms ($p=0.045$), düzeltilmiş Q-T minimum ölçümleri 361 ± 24 ms ve 396 ± 17 ms ($p < 0.0005$), düzeltilmiş Q-T dispersiyon ölçümleri 65 ± 33 ms ve 51 ± 15 ms ($p=0.09$) olarak bulundu. Yaş açısından homojen iki grubun Q-Tc maksimum ve minimum değerlerinin karşılaştırılması istatistikî açıdan anlamlı olarak saptandı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Ailesel Akdeniz ateşli hastalarda akut kriz esnasında Q-T mesafesi uzamaktadır. Ancak, bu uzama patolojik sınırlara ulaşmamaktadır. Q-T dispersiyonunun hücresel mekanizması tam anlamı ile çözülebilmemiş değildir (7). Ancak, miyokardın değişik bölgelerindeki aksiyon potansiyel süreleri ve aktivasyon zamanlarındaki değişikliklere ikincil olarak ventriküler miyokardın repolarizasyon zamanındaki heterojenite Q-T dispersiyonunun gelişiminden sorumlu mekanizmalardan birisi olarak öne sürülmüştür (6,7,19). Diğer bir teori ise, kardiyak sempatik inervasyon komponentleri arasındaki dengesizlik olarak öne sürülmüş ve buna göre sol stellar ganglion bloğu ve sağ stellar ganglion stimülasyonu ile propranolol uygulaması Q-T intervalini kısaltmaktadır (20,21).

Q-T intervalinin uzamasına katkısı olan diğer durumlar ise; diüurnal kardiyak siklus değişiklikleri, kalp hızı değişiklikleri, cinsiyet, ilaçlar (*dişital, kinidin ve klas I antiaritmikler, eritromisin, terfenadin, astemizol, ketokanazol, flokanazol, fenotiazinler, trisiklik antidepressanlar, potasyum kaybettirici diüretikler*), serum elektrolit değişiklikleri (*kalsiyum, potasyum, sodyum*), miyokardiyal iskemi, çeşitli miyokardiyal hastalıklar (*aterosklerotik, hipertansif, romatizmal difteri vb*) ve idiopatik olarak sınıflandırılabilir (18,19,22,23). Bizim seçtiğimiz hasta grubumuzun hepsinin erkek olması AAA krizinin Q-T intervali üzerine olan etkisini araştırmadaki duyarlılığımızı daha da arttırmıştır, çünkü cinsiyete bağlı Q-T intervali kadınlarda erkeklere oranla anlamlı olarak daha uzundur (19). Bu nedenle, AAA tanısı konan erkek popülasyonda Q-T uzamasının, inflamasyonun kendisinin oluşturduğu bir EKG değişikliği olduğu öne sürülebilir (6,7,13,14). Bizim çalışmamızda da Q-Tc maksimum ve minimum değerlerinin AAA grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$). Bu bul-

gumuz literatür ile uyumludur. Ancak, Q-T dispersiyonu ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.09$). Bu durum, özellikle daha önce belirtilmiş hastalıkların ortaya çıkması veya hastaya bir medikasyon önerileceği zaman çok önem kazanmaktadır ve proaritmik özellikleri bulunan ilaçlar bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu tür ilaçların dikkatsiz reçetelenmesi sonucunda ventrikül miyokardında heterojen elektrikî aktivasyonun artışına bağlı hayatı tehdit edici ventrikül fibrilasyonu, ventriküler taşikardi ve Torsades de Pointes denilen ölümcül ritm bozuklukları ortaya çıkmaktadır (19-28).

Sonuç olarak; Ailesel Akdeniz ateşi akut krizi, Q-T değerlerinde uzamaya yol açmakla beraber Q-T dispersiyonunu değiştirmemektedir. Bu da bize, akut kriz esnasında oluşan sistemik inflamatuvar reaksiyonun ventriküler miyokardda global olarak Q-T süresini uzattığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda, Q-T mesafesi patolojik sınırlara ulaşmamakla beraber, AAA akut krizi, hastalarında Q-T mesafesinin uzamasına neden olmaktadır. Bu nedenle, herhangi bir medikasyon önerileceği zaman ventriküler miyokardda potansiyel aritmilerin gelişebileceği ve Q-T mesafesini etkileyen ilaçların proaritmik özelliklerinin belirgin olarak ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tutar E, Yalcinkaya F, Ozkaya N, et al: Incidence of pericardial effusion during attacks of familial Mediterranean fever. Heart 89:1257-1258, 2003.
2. Tauber T, Zimand S, Kotzer E: Recurrent pericarditis in familial Mediterranean fever. Harefuah 128:611-612, 672, 1995.
3. Kees S, Langevitz D, Zemer D, et al: Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF). QJM 90:643-647, 1997.
4. Tutar E, N Kara, Buyan N, et al: Demographic and clinical features of FMF patients with pericardial attacks [abstract]. Clin Exp Rheumatol 20(suppl 26):S89, 2002.
5. Kors JA, van Herpen G, van Bemmel JH: QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. Circulation 99:1458-1463, 1999.
6. Antzelevich C, Sicouri S: Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarisations: role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. J Am Coll Cardiol 23:259-277, 1994.
7. Antzelevich C, Shimizu W, Yan GX, et al: Cellular basis for QT dispersion. J Electrocardiol 30(suppl):168-175, 1998.
8. Buja G, Miorelli M, Turrini P, et al: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. Am J Cardiol 72:973-976, 1993.
9. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al: QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure Lancet 343:327-329, 1994.
10. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM: QT interval dispersion: A non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained

ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 71:511-514, 1994.

11. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 74:1113-1118, 1994.

12. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, et al: Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 89:1681-1689, 1994.

13. Statters DJ, Malik M, Ward DE, et al: QT dispersion: Problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5:672-685, 1994.

14. Waller III BR, Balaji S, Ye X, et al: QT dispersion in children with ventricular arrhythmia and a structurally normal heart. *Pace* 22:335-338, 1999.

15. Hill JA, Friedman PL: Measurement of QT interval and QT dispersion. *Lancet* 349:894-895, 1997.

16. Higham PD, Furniss S, Campbell RWF: QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 73:32-36, 1995.

17. Kırılmaz A, Bolu E, Kılıçaslan F, et al: Comparison Of Electrocardiographic Repolarization Patterns Between Hypogonad Males and Normal Subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 6:284-289, 2003.

18. Henry WL, De Maria A, Gramiak R, et al: (1980) Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 62:212-217, 1980.

19. Abi-Gerges N, Philp K, Pollard C, et al: Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes. *Fundam Clin Pharmacol* 18:139-151, 2004.

20. Antzelevitch C: Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem?. *J Electrocardiol* 37(suppl):15-24, 2004.

21. Crampton R: Preeminence of the left stellate ganglion in the long Q-T syndrome. *Circulation* 59:769-778, 1979.

22. Fu EY, Clemo HF, Ellenbogen KA: Acquired QT prolongation: Mechanisms and Implications. *Cardiol Rev* 6:319-324, 1998.

23. Viitasalo M, Karjalainen J: QT intervals at heart rates from 50 to 120 beats/min during 24-hour electrocardiographic recordings in 100 healthy men. Effects of atenolol. *Circulation* 86:1439-1442, 1992.

24. De Ambroggi L: Heterogeneities of ventricular repolarization and vulnerability to arrhythmia. How to detect them with noninvasive methods? *Cardiologia* 44:355-360, 1999.

25. Tamargo J: Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 83:1-19, 2000.

26. Surawicz B, Knoebel SB, Long QT: Good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 4:398-413, 1984.

27. Antzelevitch C: Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med* 36(suppl 1):5-14, 2004.

28. Antzelevitch C, Fish J: Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res Cardiol* 96:517-527, 2001.