

Van Yöresindeki Doğuştan İşitme Engelli Çocuklarda Uzun QT Sendromu, QT Süresi ve Dispersiyonu

Hasan Ali Gümrükçüoğlu*, Hakkı Şimşek*, Musa Şahin*, Serkan Akdağ*, Fatma Nur Gümrükçüoğlu**, Ünal Güntekin*, Mustafa Tuncer*, Yılmaz Güneş*

Özet

Amaç: Nadir bir kalıtsal hastalık olan uzun QT sendromu (UQTS) doğumsal işitme engelli bireylerde nisbeten daha sık saptanmaktadır. Ayrıca, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında QT süresinin işitme engelli bireylerde daha uzun olduğu bildirilmiştir. Van ve yöresindeki doğuştan işitme engelli olan çocuklarda UQTS sıklığı, QT süresi ve dispersiyonu araştırıldı.

Yöntem: Doğuştan işitme engelli olan 129 çocuk ve aynı yaş gurubundaki sağlıklı 50 çocuk fizik muayene ve elektrokardiyografi (EKG) ile değerlendirildi, QTc süresi ve QTc dispersiyonu (QTcD) hesaplandı. UQTS tanısı için Schwartz kriterleri kullanıldı. İşitme engelli çocuklar 2 yıl sonra tekrar değerlendirildi.

Bulgular: İşitme engelli olan çocuklardan birinde (%0.8) UQTS tanısı konuldu, 16'sında (%12.4) maksimum QTc (QTc-maks) >430 ms olduğu saptandı. Ortalama QTc-maks ve QTcD değerleri işitme engelli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (397.8±26.6 ms'ye karşı 384.9±19.2 ms, p <0.001 ve 40.5±8.4 ms'ye karşı 33.5±4.6 ms, p<0.001). İkinci yıl kontrolde işitme engelli çocuklarda klinik bir olay gelişmediği ve EKG verilerinde anlamlı değişiklik olmadığı bulundu.

Sonuç: Doğuştan işitme engelli olan çocuklarda QTc-maks ve QTcD uzamış olabilir ancak bu bulgunun klinik önemi belirsizdir. Seyrek olmakla beraber bu çocuklarda UQTS bulunabilir.

Anahtar kelimeler: sağlık, doğumsal, uzun QT sendromu, QT aralığı, QT dispersiyonu

Uzun QT sendromu (UQTS) baş dönmesi, bayılma, hayatı tehdit eden ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm gibi klinik bulgularla ortaya çıkabilen bir kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. Etiyolojisi doğumsal veya edinsel olabilir (1,2).

Doğuştan UQTS, miyositlerde aksiyon potansiyelinin çeşitli safhalarında görev alan iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir (3). Antiaritmikler, makrolit antibiyotikler ve antifungaller gibi ilaçlar, hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit

bozuklukları edinsel nedenler arasında yer alır (1,3,4). Doğuştan işitme kaybı ve UQTS arasındaki ilişki Anton Jervell ve Fred Lange-Nielsen tarafından 1957 yılında tanımlanmış ve hastalık 'Jervell, Lange-Nielsen sendromu' olarak adlandırılmıştır (5). Otozomal resesif kalıtım gösteren bu sendrom doğuştan sensörinoral işitme kaybı, QT intervalinde belirgin uzama, tekrarlayan senkop atakları ve ani kardiyak ölüm ile karakterize idi (5).

Ventriküler aritmiler için öngördürücü olan QT aralığı ve QT dispersiyonu doğuştan işitme engelli olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha uzun bulunmuştur (6). QT aralığındaki uzama UQTS olan bireylerde ise semptomların ortaya çıkışı, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur (7,8).

Uzun QT sendromunun kesin tanısı gen analizi ile konulmakta ancak toplum taramalarında yaygın olarak Schwartz tanı kriterleri kullanılmaktadır (9,10). Bu kriterlere göre yapılan en geniş taramada doğuştan işitme kaybı

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Servisi VAN

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Servisi, Yüksek Hemşire VAN

Yazışma Adresi: Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Servisi, 65100, VAN.

Telefon: 05058181470

e-posta: hasanaliqu@yahoo.com

Tablo 1. Schwartz uzun QT sendromu tanı kriterleri

1. EKG Bulguları	
A. QTc süresi	
QTc \geq 480 msn	3 puan
460-470 msn	2 puan
450 msn (erkeklerde)	1 puan
B. Torsades pointes	2 puan
C. T dalga alternansı	1 puan
D. 3 derivasyonda çentikli T dalgası	1 puan
E. Yaşa göre düşük kalp hızı	0,5 puan
2. Klinik Hikaye	
A. Senkop	
Stress ile	2 puan
Stress olmadan	1 puan
B. Konjenital sağırılık	0.5 puan
3. Aile Hikayesi	
A. UQTS olan aile fertleri	1 puan
B. 30 yaşın altında ani ölüm hikayesi	0.5 puan

(UQTS: Uzun QT sendromu)

Bu tanı kriterlerine göre 4 puan ve üzeri yüksek olasılıkla UQTS tanısı konulur. 1 ile 4 puan arasında orta olasılıkla, 1 puan ve altı UQTS için düşük olasılıklıdır.

olan çocuklarda UQTS sıklığı %0.21 bulunmuştur (11).

Bu çalışmada Van ve yöresinde doğuştan işitme engelli çocuklarda UQTS sıklığını, düzeltilmiş QT maksimum (QTc-maks) süresini ve dispersiyonunu (QTcD) inceledik. Ayrıca bulgularımızın uzun dönemdeki klinik yansımalarını ve QTc-maks süresindeki değişimi araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Van ve çevre illerde ikamet eden doğuştan işitme engelli çocukların eğitim ve öğretim gördükleri okuldaki 129 çocuk ve aynı yaş gurubundaki sağlıklı 50 çocuk çalışmaya alındı. Engelli çocukların 64'ü Van mekezinde, 18'i Van'ın ilçelerinde, 13'ü Bitlis'de, 11'i Hakkâri'de, 8'i Ağrı'da, 5'i Muş'ta ikamet etmekteydi.

İşitme engelli çocuklar öğretmenlerinin yardımıyla baş dönmesi, bayılma gibi semptomlar ve ailede ani ölüm öyküsü açısından işaret diliyle sorgulandı. Okuldaki öğretmenler ve görevli sağlık personeline UQTS ve oluşabilecek kardiyak olaylar hakkında bilgi verildi. Çocukların fizik muayenesi yapıldıktan sonra 12-derivasyonlu EKG kaydı alındı. Engelli çocuklar iki yıl sonra tekrar değerlendirildiler. Çalışma için fakültemizden etik kurulu onayı ve İl Millî Eğitim Müdürlüğü'nden izin alındı.

Elektrokardiyografi

On dakika istirahatten sonra supin pozisyonda mevcut EKG cihazı (Marquette Case, Hellige Medical System, Cardiosmart, Hellige Instrument Company, Freiburg, Germany) ile 25 mm/sn hız ve 10 mV duyarlılık ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı. Deneyimli bir gözlemci tarafından büyüteç yardımı ile QT-maks süresi, DII derivasyonundan ölçüldü. T dalgasının sınırlarının DII derivasyonunda net seçilemediği kayıtlarda ölçüm için V5 derivasyonu kullanıldı (12). QT aralığı QRS dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan kısım olarak tanımlandı. QTc-maks Bazett formülü kullanılarak hesaplandı (13). Çentikli T dalgaları ölçüme katıldı. T dalgasından sonra EKG izoelektrik hatta ulaşıyorsa, ikinci dalga U dalgası olarak değerlendirildi ve U dalgası T dalgasının %50'sinden daha büyükse ölçüme katıldı. DII'de U dalgası varsa ölçüme katıldı. Tüm EKG derivasyonları gözden geçirilerek maksimum ve minimum QTc değerleri saptandı. Maksimum ve minimum QTc değerleri arasındaki farktan QTcD hesaplandı (13). QTc-maks süresi 430 msn ve üzerinde olan öğrencilerde QTc süresi ikinci bir kontrol EKG ile teyid edildi.

Tablo 2. Doğuştan işitme engelliler ile kontrol grubunun demografik ve elektrokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Doğumsal İşitme Engelli olanlar	Kontrol Grubu	P değeri
Erkek (n, %)	97 (%75.2)	40 (%80)	0.56
Kız (n, %)	32 (%24.8)	10 (%20)	0.56
Yaş (yıl)	11±3 (7-18)	12,4±2.8 (7-18)	0.227
Kalp Hızı (atım/dakika)	81.9±13.3	86±14.5	0.101
QTc maksimum (msn)	397.8±26.6 (359-476)	384.9±19.2 (336-422)	<0.001
QTc dispersiyonu (msn)	40.5±8.4 (26-60)	33.5±4.6 (24-42)	<0.001
QTc maksimum >430 msn (n, %)	16 (%12.6)	0	<0.001

Tablo 3. Doğuştan işitme engelli grubunun başlangıçtaki ve iki yıl sonraki elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

	İlk takip	Son takip	P değeri
Kalp Hızı (atım/dakika)	82.39±12.2	82.39±14.1	1
QTc max (msn)	400.95±25.9	391.57±52.6	0.148
QTc Dispersiyonu (msn)	41.19±7.6	42.61±11.6	0.344

Tablo 4. İşitme engelli öğrencilerin Schwartz uzun QT sendromu tanı kriterlerine göre aldığı puanlar ve cinsiyete göre dağılımı

	Düşük olasılık (1 puan ve altı)	Orta olasılık (1-4 puan)	Yüksek olasılık (4 puanın üstü)	Toplam
Kız (n,%)	29 (%22.5)	2 (%1.6)	1 (%0.8)	32 (%24.8)
Erkek (n,%)	84 (%65.1)	13 (%10)	0 (%0)	97 (%75.2)
Toplam (n,%)	113 (%87.6)	15 (%11.6)	1 (%0.8)	129 (%100)

Ekokardiyografi ve Yirmi Dört Saatlik Ambulatuvar EKG Kaydı

QTc-maks >430 msn olan öğrenciler transtorasik ekokardiyografi ve yirmi dört saatlik ambulatuvar EKG ile değerlendirildi. Ekokardiyografi sol lateral dekubit pozisyonunda Vivid 3 (General Electric) cihazı ve 3 MHz transduser kullanılarak yapıldı (14). Aria dijital holter kaydedici (Spacelabs healthcare) ile elde edilen ambulatuvar EKG kaydı 'Impresario Solo package' sistemi ile analiz edildi. EKG kayıtlarında sürekli ve süreksiz ventriküler taşikardi, T dalga alternansı, bradikardi, duraklama, ventriküler / supraventriküler aritmiler ve ekstra atımların olup olmadığı değerlendirildi.

Uzun QT Sendromu Tanısı

Tablo 1'de görülen Schwartz UQTS tanı kriterlerine göre 4 puan ve üzerinde olanlara UQTS tanısı konuldu (15).

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illionis, USA) programında işitme engelli ve kontrol gruplarına ait veriler kalitatif değişkenler ki-kare testi, kantitatif değişkenler ise Man Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. İşitme engelli çocukların bazal ve ikinci yıl EKG verileri ANOVA-tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Two-tailed testinde p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İşitme engelli ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama QTc-maks ve QTcD işitme engelliler grubunda anlamlı olarak daha uzundu (Tablo 2). İşitme engelli olan çocukların 16'sında (%12.4) QTc-maks >430 ms idi. Bu 16 vaka çalışma grubundan çıkarıldıktan sonra da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında QTc-maks ve QTcD değerleri engelli grubunda anlamlı olarak yüksek idi (QTc-maks: 393.9±20.7 ms'ye karşı 384.9±19.2 ms, p=0.004, QTcD: 40.6±9 ms'ye karşı 33.5±4.6 ms, p<0.001).

QTc-maks >430 ms olan engelli çocukların hiçbirinde transtorasik ekokardiyografi ile yapısal kalp hastalığına rastlanmadı. Bu öğrencilerin 24 saatlik ambulatuvar EKG kayıtlarında, sürekli/süresiz ventriküler taşikardi, T dalga alternansı, ventriküler/supraventriküler aritmi ve ekstrasistol, bradikardi, duraklama saptanmadı.

Doğuştan işitme engelli çocukların başlangıçta ve iki yıl sonra çekilen EKG'lerinde kalp hızı, QTc-maks süresi ve QTcD anlamlı bir değişim bulunmadı (Tablo 3). Bu süre zarfında işitme engelli öğrencilerde baş bönmesi, bayılma ve ani kardiyak ölüm gözlenmedi. Yine bu sürede öğrencilerin ailelerinde hiçbir kardiyak olay gelişmediği öğrenildi.

Doğumsal işitme engelli çocukların Schwartz UQTS tanı kriterlerine göre aldığı puanlar Tablo 4'de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre engelli çocukların 1'inde (%0.8) UQTS tanısı konuldu.

Uzun QT sendromu saptanan öğrencinin QTc süresi 464 ms, stres ile ortaya çıkan senkop hikayesi ve ailesinde doğuştan işitme engelli olan birey vardı. Schwartz tanı kriterlerine göre 4,5 puan aldı.

Tartışma

Çalışmamızda, işitme engelli çocuklarda QTc-maks ve QTcD'nin sağlıklı çocuklara göre daha uzun olduğunu bulduk. Ancak, bu bulgunun iki yıllık takip süresinde klinik yansıması olmamıştır. Ayrıca, işitme engelli çocukların %0.8'inde UQTS saptadık.

QT aralığı, ventriküler miyokardın elektriksiz depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerini yansıtır. QT aralığı ve dispersiyonunun ventriküler aritmileri öngörebileceği bildirilmiştir (6). UQTS olan bireylerde de QT aralığındaki uzama derecesi semptomların daha erken ortaya çıkması, ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili bulunmuştur (7,8).

İşitme engelli çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında işitme engelli olan çocuklarda QT süresi ve dispersiyonunun artmış olduğu

bildirilmektedir (7,8,16). Yüzotuziki işitme engelli ve 96 normal çocuğun incelendiği bir çalışmada ortalama QTc-maks süresi ve QTcD işitme engelli olan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (QTc-maks: 408±22 ms'ye karşı 383±26 ms QTcD: 43±11 ms'ye karşı 33±14 ms) (16). Ancak semptomatik ve asemptomatik işitme engelli çocuklar karşılaştırıldığında QTc-maks ve QTcD değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (16). Biz de asemptomatik olmalarına rağmen işitme engelli olan çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama QTc maks süresini ve QTcD'yi anlamlı olarak daha uzun bulduk.

Çalışmamızda işitme engelli olan çocukların birinde (% 0.8) UQTS tanısı koyduk. Şimdiye kadar yapılmış olan en büyük çalışmada Schwartz ve ark. 3343 doğumsal işitme kaybı olan çocuğun %0.21'inde UQTS saptamışlardı (11). Ülkemizde 132, 350 ve 154 işitme engelli çocuğun taranmış olduğu üç çalışmada UQTS sırasıyla %3,8, %0,57 ve %1.3 oranında bildirilmiştir (16-18).

Kesin UQTS tanısı gen analizi ile konulabilmektedir (9). Hofman ve ark. (19) UQTS tanısını koymada Schwartz tanı kriterlerinin duyarlılığının %19, özgüllüğünün ise %99 olduğunu bulmuşlardır (19). Yine aynı çalışmada, QTc-maks için eşik değeri 430 ms alındığında yalnız başına QTc-maks'ın UQTS'yi belirlemede duyarlılığı %72, özgüllüğü %86 bulunmuştur. Yazarlar, hastalığın taşıyıcılığını belirlemek için QTc-maks \geq 430 ms saptanan doğumsal işitme engelli bireyler ve akrabalarına UQTS için gen analizi yaptırılmalarını tavsiye etmişlerdir (19). Çalışmamızda 16 (%12.6) engelli çocukta QTc- maks \geq 430 ms bulduk ve genetik analiz yaptırmayı planladık ancak gerekli izinleri alamadık.

Genetik analizle UQTS tanısı doğrulanan 328 birey ve 3343 birinci derece akrabasının 54 ay takip edildiği bir çalışmada UQTS tanısı olan 147 bireyde ve 13 akrabada ani kardiyak ölüm gözlenmiştir. Kardiyak olay geçirenlerin çoğu daha önceden bayılma atakları geçirmiş olanlar ve beta bloker tedavi almayanlardı (11). Çalışmamızda sadece bir çocukta UQTS tanısı konulmuş olup 24 aylık takip süresince bu çocuk dâhil olmak üzere işitme engelli çocuklarda ve ailelerinde kardiyak olay olmadığı öğrenildi.

Sınırlamalar

İşitme engelli çocuklara genetik analiz yaptıramamamız, işitme engelli çocukların ailelerinin anamnez ve EKG'lerinin temin edilememiş olması çalışmamızın önemli sınırlılıklarındandır.

Sonuç olarak, doğuştan işitme engelli olan çocuklarda QTc-maks ve QTcD uzamış olabilir ancak bu bulgunun klinik önemi belirsizdir. Seyrek olmakla beraber bu çocuklarda UQTS bulunabilir.

Long QT Syndrome, QT Duration and Dispersion in Children With Congenital Deafness in Van and Near Villages

Abstract

Objectives: Long QT syndrome (LQTS) is a rare inherited disease and is more frequent among children with congenital deafness. Compared to healthy subjects QT duration has been reported to be longer in children with congenital deafness. In this study, frequency of LQTS, QT duration and dispersion were investigated in children with congenital deafness living in Van and surrounding area.

Methods: 129 children with congenital deafness and 50 healthy children were evaluated with 12-lead ECGs and QTc duration and dispersion (QTcD) were measured. Schwartz criteria were used to identify LQTS. Children with congenital deafness were reevaluated 2 years later.

Results: LQTS was defined in 1 (%0.8) child and maximum QTc (Qt-c-max) was >430 ms in 16 (%12.4) children. Compared to healthy control group mean QTc-max and QTcD were significantly increased in deaf children (397.8±26.6 vs. 384.9±19.2 ms, p<0.001 and 40.5±8.4 vs. 33.5±4.6 ms, p<0.001). After two years, no clinical event was developed and there were no significant change in ECG findings.

Conclusion: QTc-max and QTcD may be prolonged in children with congenital deafness. However, clinical relevance of this finding is not clear. Although rare, LQTS may be found in these children.

Key words: Deafness, congenital, long QT syndrome, QT interval, QT dispersion

Kaynaklar

- Schwartz PJ, Periti M, Malliani A. The long Q-T syndromes. Am Heart J 1975; 89: 378-390.
- Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J. and Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. European Heart Journal 2000;21:1232-1237.
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. Circulation 2006;113: 783-790.
- Crumb W, Cavero I. QT interval prolongation by noncardiovascular drugs: issues and solutions for novel drug development. Pharm Sci Technol Today 1999; 2: 270-280.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. Am Heart J 1957; 54:59-68.
- Day CP, McComp JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmias risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990; 63:342-344.
- Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndrome. Am J Cardiol 1992; 69:634-638.
- Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. Circulation 1994; 89:1681-1689.
- Vincent GM. Role of DNA testing for diagnosis, management and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy and Marfan syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;86:12-14
- 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: 2975-2980.
- Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. Circulation. 1991; 84:1136-1144.
- Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. Eur Heart J. 2006; 27: 2074-2080.
- Bazett HC: An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart, 1920; 7: 353-370.
- Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography.. Circulation, 1980; 62: 212-222.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation 1993; 88:782-784.
- Tuncer C, Çokkeser Y, Komsuoglu B, Özdemir R, Güven A, Pekdemir H, et al. Assessment of Ventricular Repolarization in Deaf-Mute Children. Pediatr Cardiol 2000; 21:135-140.

17. Öcal B, İmamoğlu A, Atalay S, Güldal M. İşitme Engeli Çocuklarda İdiopatik Uzun QT Sendromu Sıklığı. Türk Kardiyol Dern Arř 1996; 24:7-12
18. Komsuođlu B, Göldeli O, Kulan K, Budak F, Gedik Y, Tuncer C et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Int J Cardiol. 1994; 47:189-192
19. Hofman N, Wilde AA, Kääb S, van Langen IM, Tanck MW, Mannens MM, et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? Eur Heart J. 2007; 28: 527-528.