



Ailesel Hiperkolesterolemi Hastalarında Qt Dispersiyonun Değerlendirilmesi

Engin Hatem¹, Onur Aslan¹

1 Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Mersin, Türkiye

Geliş: 19.04.2022; Revizyon: 14.08.2022; Kabul Tarihi: 17.08.2022

Öz

Giriş ve Amaç: Ailesel hiperkolesterolemi (AH), erken kardiyovasküler hastalığa yol açabilen, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri ile ilişkili otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Aterosklerotik etkisinin dışında çeşitli mekanizmalarla kardiyak disfonksiyona neden olabilmektedir. QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini yansıtan bir ölçümdür ki çeşitli patolojilerde erken veya önemli bir belirteç olarak araştırılmıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız; ailesel hiperkolesterolemi hastalarında QT dispersiyonunun ve olası klinik etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmamıza 30.10.2018-01.11.2019 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran 18 yaş üstü ailesel hiperkolesterolemi tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Aterosklerotik risk faktörü ve yerleşik hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastaların EKG'leri dijital ortama aktarılarak iki farklı kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve ortalamaları kaydedilmiştir. Kontrol grubu ile bu değerler kıyaslanmıştır. Sonuçlar SPSS 20.0 paket programına kaydedilerek istatistiksel analiz yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 200 hasta dahil edilmiştir. 120(%60)'si kadın, yaş ortalaması 32,28±7,90'dır. Hiperkolesterolemi olan grubun LDL, total kolesterol ve trigliserit değerleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$). Hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırmasına bakıldığında QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerleri ailesel hiperkolesterolemi olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Lojistik regresyon analizinde QT dispersiyonu (OR:0,100, %95Cl:0,018-0,556, $p=0,009$) ve QTc dispersiyonunun (OR:102,746, %95Cl:4,441-2377,259, $p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı birer bağımsız değişken olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında QTd ve QTcd ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgu aterosklerotik risk faktörleri veya yerleşik hastalık olmayan hasta grubunda tespit edilmiş olması klinik anlamını pekiştirmektedir.

Anahtar kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, QT dispersiyonu, ateroskleroz

DOI: 10.5798/dicletip.1170274

Yazışma Adresi / Correspondence: Onur Aslan, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Mersin, Türkiye e-mail: onuraslanr@gmail.com

Evaluation of QT dispersion in Familial Hypercholesterolemia Patients

Abstract

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant inherited disease associated with high low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels that can lead to early cardiovascular disease. Apart from its atherosclerotic effect, it can cause cardiac dysfunction by various mechanisms. QT dispersion is a measure reflecting the heterogeneity of ventricular repolarization that has been investigated as an early or important marker in various pathologies. The aim of this study is to investigate QT dispersion and its possible clinical effects in patients with familial hypercholesterolemia.

Method: Our study was conducted in patients who applied to the cardiology and endocrinology outpatient clinics of Mersin City Training and Research Hospital between 30.10.2018 and 01.11.2019. Over the age of 18 who were diagnosed with familial hypercholesterolemia included to the study. Patients with an atherosclerotic risk factor and established disease were excluded from the study. The ECGs of the patients were transferred to digital media and evaluated by two different cardiologists and their averages were recorded. These values were compared with the control group. The results were recorded in the SPSS 20.0 package program and statistical analysis was performed.

Results: A total of 200 patients were included in the study. 120 (60%) of them are women, the mean age is 32.28±7.90 years. LDL, total cholesterol and triglyceride values of the group with hypercholesterolemia were significantly higher than the other group (p<0.001, p<0.001, p=0.003). When the ECG parameters of the patients were compared, QT dispersion and QTc dispersion values were found to be significantly higher in the familial hypercholesterolemia group (p=0.001, p<0.001, p<0.001). In the logistic regression analysis, it was observed that QT dispersion (OR:0.100, 95%CI:0.018-0.556, p=0.009) and QTc dispersion (OR:102.746, 95%CI:4.441-2377.259, p=0.004) were statistically significant independent variables.

Conclusion: QTd and QTcd measurements increased statistically significantly in familial hypercholesterolemia patients compared to the control group. It was detected in the patient group without atherosclerotic risk factors or established disease which reinforces its clinical significance.

Key words: Familial hypercholesterolemia, QT dispersion, atherosclerosis.

GİRİŞ

Ailesel hiperkolesterolemi (AH), erken kardiyovasküler hastalığa yol açabilen, yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) seviyeleri ile ilişkili otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Önceki çalışmalarda sunulan kanıtlar AH'de kardiyak disfonksiyonda iki potansiyel mekanizmanın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hiperlipidemi aşırı lipid yüklenmesi ile toksik etkilere sahip olabilir ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olabilir^{1,2}. Bunun sonucunda kolesterol kardiyomiyopatisi kavramı gündeme gelir³. Bir diğer hipotez de endotelial disfonksiyon sonucu mikrovasküler düzeyde oluşan hasar sonucu miyokardiyal fonksiyonun doğrudan etkilenmesidir. Bu etki majör damarlardaki aterosklerozdan bağımsızdır⁴.

Majör bir aterosklerotik risk faktörü olarak hiperlipideminin yeri tartışılmazdır ve bu süreçteki olumsuz rolü net bir şekilde ortaya konulmuştur⁵. Serum kolesterolündeki %10'luk düşüşün koroner kalp hastalığı (KKH) mortalitesini %15, total mortaliteyi %11 azalttığı gösterilmiştir⁶. Ailesel hiperkolesterolemi hastaları bu anlamda biraz daha özel rakamlara sahiptir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) riski 10 kat artmış olup, erkeklerde 55, kadınlarda 60 yaş öncesinde koroner kalp hastalığı (KAH) riski yüksektir⁷. Bu düzeyde etkin bir patolojinin değiştirilebilir bir risk faktörü olması da klinik anlamını pekiştirmektedir.

QT intervali ventriküler repolarizasyon süresini yansıtan bazal EKG birimlerindedir. QT'deki uzama genel popülasyonda artmış total ve

kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir⁸. Uzun QT'nin erken ve geç repolarizasyon gelişimine neden olarak ventriküler fibrilasyon gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir⁹. Bu veriler QT ile ilgili ölçümlerin akademik olarak sorgulamasına yol gösterici olmuştur.

QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini yansıtan bir ölçüm olarak araştırmacıların ilgisini azımsanmayacak düzeyde çekmiştir ki yansıtabilecekleri düşünüldüğünde bu haklı bir yaklaşımdır. Tanım olarak en uzun ve en kısa QT süresi arasındaki fark olarak tanımlanan QTd, repolarizasyon anormalliklerinin ham ve yaklaşık bir ölçütüdür¹⁰. Öyle ki uzaması ventriküler aritmilerin başlangıcında etkili olan ventriküler repolarizasyon heterojenitesini yansıtır. QT süresindeki uzama gibi QT dispersiyonunun uzaması da ventriküler repolarizasyonun bölgesel heterojenitesine bağlı olduğu ve dolayısıyla miyokardın elektriksel instabilitesini işaret ettiği kabul edilmektedir. Klinik çalışmalarda bu gücü sıkça sorgulanmıştır. İskemik kalp hastalığında QT dispersiyonunun akut iskemik ile alakalı olduğu, iskemik hasarın noninvazif bir işareti olarak kullanılabileceği ve akut iskemik hastalarda ventriküler aritmeyi önceden gösterebilen bir ölçüm olduğu gösterilmiştir¹¹. Yine uzamış QTd'nin miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve hipertrofik kardiyomiopati hastalarında ani kardiyak ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir¹².

Bu düzeyde önemli bir durumun öngördürücüsü pek çok klinik durumda araştırılmıştır. Bir çalışmada akut pulmoner emboli hastalarında erken ölüm ile ilişkisi sorgulanmış ve sonucunda daha yüksek riskli ve daha yoğun medikal tedavi ihtiyacı olan hastaları saptamada başarılı olduğu sonucuna varılmıştır¹³. Koroner yavaş akım hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada QTd ile yavaş akım arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir¹⁴. Yitzchok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

inme ve hastalarında QTd'nin inme ve inme prognozuyla ilişkisi değerlendirilmiş, inme ile uzamış QTd ilişkili bulunmuştur¹⁵.QTd'nin bu gücü anksiyete ve psöriazis hastaları gibi gruplarda da sorgulanmıştır ve yine anlamlı ilişkiler ortaya konulmuştur^{16,17}.

Bizim bu çalışmadaki amacımız ise klinik açıdan önemli sonlanımları öngördürücü güce sahip QTd ve dolayısıyla QTcd ölçümünün majör bir kardiyovasküler risk olan hiperlipidemi hastaları arasında özel bir yere sahip olan ailesel hiperkolesterolemi hastalarında değerlendirilmesidir.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza 30.10.2018-01.11.2019 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. Belirtilen tarihler arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve Simon Broome diagnostik kriterleri ile ilk defa hiperlipidemi tanısı alan hastalara çalışma hakkında ayrıntılı onam formu imzalatılmış, onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

EKG parametrelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda öyküsünde diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, atrial fibrilasyon, elektrolit bozukluğu, böbrek yetmezliği, kalp pili, konjenital kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı, daha önce serebrovasküler olay geçirmiş hastalar ile EKG'de QT intervali üzerine etkili olabilecek beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, digoksin ve ACE-ARB inhibitörleri ile,amiodaron, sotalol gibi grup III antiaritmik ilaç kullanan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan hastaların EKG'leri aynı teknisyen tarafından hastalar 5 dakika dinlendirildikten sonra GE Healthcare MAC cihazıyla 25mm/sn hızında ve 10mm/mV kalibrasyonda 12 derivasyonlu yüzey EKG olarak çekilmiştir. Rutin kan tahlilleri başvuru

sırasında istenmiştir. EKG sonuçlarında AF, VES, aşırı parazitli olan veya T dalgasının bitiş noktasının net olarak değerlendirilemediği hastalarla, laboratuvar sonuçlarında elektrolit anormalliği, böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon anormalliği olan hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Tüm hastalara GE vivid S5 cihazıyla standart ekokardiyografi parametreleri bakıldı.

QT intervali için EKG'ler yüksek çözünürlükle dijital ortama aktarılarak iki farklı kardiyoloji uzmanı tarafından ayrı ayrı hesaplanıp iki değer ortalaması alınarak kaydedilmiştir. Çalışma protokolü lokal etik komitenin 06.12.2018 tarihli yazısıyla onaylandı (No:78017789-050.01.04/E.909017) ve Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygun olarak yürütüldü.

İstatistik Analiz

Veriler SPSS 20.0 paket programına kaydedildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maximum); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerde grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı; normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren gruplarda ise Student t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Pearson ki-kare ve uygun olduğu durumlarda Fisher Kesin Testi (Fisher's Exact Test) kullanıldı. EKG parametrelerindeki değişkenler için Multipl Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Ailevi hiperkolesterolemi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan QTd ve QTcd değerlerinin ayrımı için ROC analizi yapıldı. Optimal cut-off değeri belirlendi (Tablo 1). P'nin 0,05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo I: QTd ve QTcd en iyi kesim noktalarına göre güvenilirlik analizi

Risk faktörü	Cut-Off	ACU	95% Confidence Interval		pvalue	sensitivite	specificity
			Lower Bound	Upper Bound			
QT dispersiyonu	50,5	0,982	0,965	0,998	<0,001	92	100
QTc dispersiyonu	52,5	0,992	0,984	1,000	<0,001	91	100

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan toplam 200 hastanın 120 (%60)'si kadındı. Yaş ortalaması $32,28 \pm 7,90$, dağılım aralığı 18-45 idi. Ailesel hiperkolesterolemi olan hasta grubu ile diğer grup arasında yaş ortalamaları ($p=0,915$) ve cinsiyet dağılımı bakımından ($p=0,773$) anlamlı fark yoktu. Hiperkolesterolemi olan grubun LDL, total kolesterol ve trigliserit değerleri diğer gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$). Hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırmasına bakıldığında QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerleri ailesel hiperkolesterolemi olan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (tablo 2).

Tablo II: Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında demografik veriler, laboratuvar ve EKG bulgularının karşılaştırılması

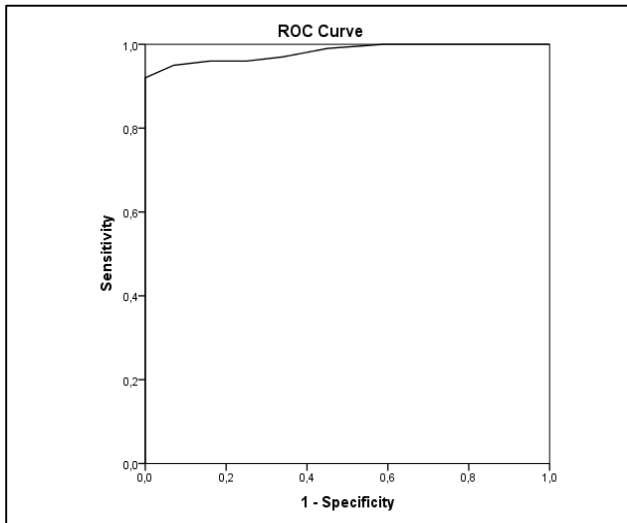
	Ailesel Hiperkolesterolemi		p değeri	
	var	yok		
Age	32,22 \pm 7,94	32,34 \pm 7,91	0,915	
Sex	Female (n:120)	61 (%50,8)	59 (%49,2)	0,773
	Male (n:80)	39 (%48,8)	41 (%51,2)	
EF	43,25 \pm 7,62	44,64 \pm 6,98	0,825	
HDL kolesterol	53,13 \pm 4,67	55,27 \pm 4,03	0,525	
LDL kolesterol	220,32 \pm 43,34	97,45 \pm 22,21	<0,001	
T kolesterol	365,81 \pm 65,82	175,60 \pm 15,92	<0,001	
Trigliserid	213,33 \pm 12,77	173,16 \pm 10,63	0,003	
Nabız	72,60 \pm 9,42	72,92 \pm 9,79	0,814	
Pw dispersiyonu	44,65 \pm 4,15	43,23 \pm 6,72	0,074	
QT aralığı	352,66 \pm 19,63	356,94 \pm 26,87	0,200	
Düzeltilmiş QT	419,85 \pm 11,15	420,29 \pm 11,95	0,788	
QT dispersiyonu	58,51 \pm 5,09	45,31 \pm 2,68	<0,001	
QTc dispersiyonu	60,32 \pm 4,72	47,46 \pm 2,38	<0,001	

EKG parametrelerinde değişikliklerin birbirlerinden bağımsız olarak etkisini incelediğimiz lojistik regresyon analizi sonucunda QT dispersiyonu (OR:0,100, %95Cl:0,018-0,556, p=0,009) ve QTc dispersiyonunun (OR:102,746, %95Cl:4,441-2377,259, p=0,004) istatistiksel olarak anlamlı birer bağımsız değişken olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

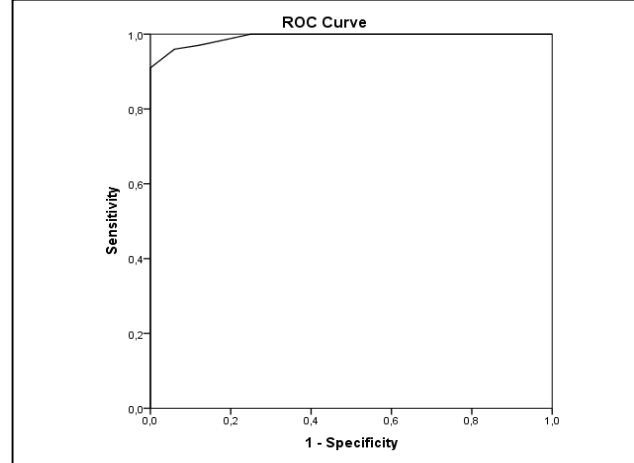
Tablo III: EKG ölçümlerinin multipl lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması

	B	S.E.	Wald	df	p değeri	OddsRatio	95% Güven Aralığı	
							Lower	Upper
HR	-0,029	0,072	0,160	1	0,689	0,972	0,844	1,118
Pwd	0,091	0,155	0,346	1	0,556	1,096	0,808	1,485
QTintervali	0,020	0,029	0,485	1	0,486	1,020	0,965	1,079
QTc	0,000	0,068	0,000	1	0,997	1,000	0,876	1,143
QTd	-2,303	0,876	6,915	1	0,009	0,100	0,018	0,556
QTcd	4,632	1,603	8,353	1	0,004	102,746	4,441	2377,259
T peakend	0,142	0,119	1,408	1	0,235	1,152	0,912	1,456

QTd ve QTcd parametrelerinin ROC eğrileri şekil 1 ve şekil 2’de verilmiştir.



Şekil 1: QT dispersiyonu ROC eğrisi



Şekil 2: QTc dispersiyonu ROC eğrisi

LDL kolesterol ölçümleri ile QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermekteydi (r:0,753, p<0,001, r:0,759, p<0,001) (Tablo 4).

Tablo IV: LDL kolesterol değeri ile QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunun korelasyonu

		LDL kolesterol	QT dispersiyonu	Düzeltilmiş QT dispersiyonu
LDL kolesterol	r değeri	1,000	0,753	0,759
	p değeri		<0,001	<0,001
	Hasta sayısı	200	200	200
QT dispersiyonu	r değeri	0,753	1,000	0,989
	p değeri	<0,001		<0,001
	Hasta sayısı	200	200	200
Düzeltilmiş QT dispersiyonu	r değeri	0,759	0,989	1,000
	p değeri	<0,001	<0,001	
	Hasta sayısı	200	200	200

TARTIŞMA

Bu çalışmadaki ana bulgumuz; ailesel hiperkolesterolemi hastalarında, yapısal kalp hastalığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile yerleşik hastalık olmaksızın kontrol grubuna göre QTd ile QTcd değerlerinin anlamlı olarak artmış olmasıdır. Bu ilişki en anlamlı haline LDL düzeylerinde artışla birlikte erişmekle beraber trigliserit ve total kolesterol düzeyleri arttıkça da QTd ve QTcd değerinde yükseklik daha anlamlı hale gelmektedir. HDL düzeyiyle, QT süresi, QTd ve QTcd arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesi de yine ilgi çekici sonuçlardan biridir.

QT dispersionu özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda ventriküler aritmi potansiyeli için ön gördürücü gücü ve pratik anlamda kolay elde edilebilir bir veri olması nedeniyle araştırmacıların ilgisini cezbetmiştir. Artmış QT dispersionun malign aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bilinmektedir⁹. İskemik koroner kalp hastalıklarının QT dispersionunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁸. Daha önce miyokard infarktüsü öyküsü olmayan ve orta düzeyde kolesterol yüksekliği olan hastalarda QTd'nin 10 ms'lik bir artışının koroner kalp hastalığından ölüm veya nonfatal MI riskini %13 oranında arttırdığı ortaya konulmuştur.

Çok yaygın bir majör kardiyovasküler risk faktörü olan hiperlipideminin de ventriküler repolarizasyon indeksleri ile ilişkisi sıkça sorgulanmıştır. Szabo ve arkadaşlarının çalışmasında hiperlipidemik hastalarda iskemik kalp hastalığı yoksa bile QT dispersionu artmış olarak saptanmıştır¹⁹. İzole hiperlipidemi hastalarında yapılmış bazı çalışmalarda da kontrol grubuna göre QTcd ve Qtmax değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmalardan bazılarında iskemik kalp hastalığı olan hastalar dışlanmışken²⁰, bazılarında hastaların iskemik kalp hastalığı mevcuttur²¹. Bizim çalışmamızda da yapısal kalp hastalığı, kardiyovasküler risk

faktörü veya yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalar dışlanmıştır. Bahsedilen çalışmalarla uyumlu olacak şekilde QTd ve QTcd ölçümleri anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Bu bulguların aterosklerotik risk faktörleri ve yerleşik hastalığı olmadan görülüyor olması dikkat çekicidir. Ne var ki bu konuda kısıtlı literatür bilgisiyle birlikte familial hiperkolesteroleminin çocuklarda erken dönemde kardiyak morfoloji ve fonksiyonda prelinik dönemdeki etkisi araştırılmış ve önemli değişiklikler tespit edilmiştir²². Bu durum da çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. Nitekim klinik bir risk faktörü veya yerleşik hastalık olmaksızın hasta grubunda QTd ve Qtcd gibi miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesini gösteren bir parametrenin anlamlı olarak daha yüksek görülmesini açıklayabilecek noktalardan biri olabilir.

Hiperlipideminin aterosklerotik süreç dışında miyokarda doğrudan etkisiyle hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyona neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{23,24}. Bazı çalışmalarda familial hiperkolesterolemi hastalarında LDL-C düzeyleri ile LV hipertrofisi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur²⁵. Bazı deneysel çalışmalarda bu hipertrofiye neden olabilecek gen overekspresyonları gösterilmiştir²⁶. Miyokardiyal bu değişiklikler konvansiyonel ekokardiyografi ile her zaman net değerlendirme sağlanacak düzeyde olmayabilir. Erken aşamalarda fonksiyonel değerlendirmeler ile tespit edilebilir. Bizim çalışmamızda da bu erken değerlendirme aşamasında QTcd'nin de kullanılabilceği ortaya konulmuştur ki klinik pratik açısından kendine yer bulabilecek bir değerlendirme gibi görünmektedir. Nitekim hasta popülasyonumuzun EKG ve EKO bulguları normal veya normale yakın olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hiperlipideminin

majör etkisinin LDL üzerinden olduğu gerçeğiyle birlikte sonuçlarımızın en anlamlı ilişkisinin LDL ile olması sürpriz değil gibi görünmektedir. Qtd ve Qtcd, hiperlipideminin miyokardiyal dokuya, subklinik dönemde de olsa koroner arter hastalığına yönelik etkileri için erken bir belirteç olma potansiyeline sahip olabilir.

HDL yine pek çok kez çalışmalara konu olmuş bir lipid parametresidir. QTd ile ilişkisini değerlendiren sınırlı bilgiyle birlikte primer hiperkolesterolemi hastalarında yapılan Korantzapoulos P ve arkadaşlarının çalışmasında HDL düzeyleri ile ventriküler repolarizasyon anormallikleri arasındaki ilişki araştırılmış ve herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir²⁷. Bu açıdan bizim çalışmamızda da tespit ettiğimiz üzere HDL düzeyleri ile QTd arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Tamer ve arkadaşlarının çalışmasında koroner risk faktörlerinin Qtd ve Qtcd değerlerinde anlamlı farklılıklara neden olduğu gösterilmiştir²⁸. DM ve HT gibi aterosklerotik risk faktörleri Qtd ve Qtcd parametreleri üzerinde etkili olabilmektedir. QT dispersiyonunun hipertansif hastalarda da sol ventrikül hipertrofiyle de ilgili olacak şekilde artabileceği uzun süredir bilinmektedir. Diyabetes mellitusun yine QT dispersiyonun arttırabildiği gösterilmiştir. DM'li hastalarda Qtd'nin kardiyak mortalite ile ilgili prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Tip II DM hastalarında artmış QT ve Qtd otonomik nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur²⁹. Yani net olarak görülmektedir DM gerek koroner kalp hastalığı sürecindeki rolü gerekse otonom nöropatik etkileri çerçevesinde QTd üzerinde etkilidir. Bizim çalışmamızda HT ve DM gibi kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır ki QT dispersiyonun hiperlipidemi arasındaki ilişkisini daha izole bir şekilde araştırabilmek adına uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Statin ve RAS blokeri tedavisinin QT üzerine etkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. ELITE çalışmasının analizinde yer aldığı üzere kaptoprilin QTd arttırıcı etkisi Losartan kullanan grupta görülmemiş ve bu grupta ani kardiyak ölüm daha az izlenmiştir³⁰. Talini E ve arkadaşlarının çalışmasında hiperkolesterolemiye bağlı görülebilen miyokardiyal disfonksiyonun rosuvastatin tedavisi sonrasında sistolik disfonksiyonda iyileşme olabildiği ortaya konulmuştur²⁹. Çalışmamızda repolarizasyon sürelerine etki edebilecek antiaritmik ilaçlar, kalp hızını etkileyebilecek beta bloker, ivabradin gibi ilaçları kullananlar veya QTd üzerine etkisi bilinen losartan ve kaptopril gibi renin anjiyotensin sistemi blokeri, antiaritmik ilaçlar veya beta bloker kullanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Ayrıca QTd yüksekliğinin sempatik aktivite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yine kronik inflamatuvar hastalıklardan psöriazis, skleroderma gibi hastalıklarda QTd ile Qtcd süreleri değerlendirilmiş, hastalık süresi ve ciddiyetiyle korele olacak şekilde anlamlı olarak hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur²¹. İnflamasyon ve sempatik aktivite artışı bir arada aterosklerotik sürecin iki önemli sürecini akla getirmektedir. Hiperlipidemi hastalarında semptom veya ek risk faktörü olmasa da yürüyen aterosklerotik süreç yine QTd üzerinde bu anlamda da etkili olmuş olabilir. Bu noktada çalışmamızda tespit ettiğimiz ailesel hiperlipidemi Qtd ve Qtcd ilişkisinin klinik anlamı artmaktadır diye düşünüyoruz.

Çalışmamız bazı yönleriyle kısıtlılıklara sahiptir. Koroner arter hastalığını dışlamak amacıyla EFOR testi, MPS veya Koroner BT anjiyografi gibi noninvaziv testler kullanılmamış, semptomatik değerlendirme yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki hasta sayıları daha kesin değerlendirmeler yapabilmek adına yeterli düzeyde değildir.

SONUÇ

Ailesel hiperkolesterolemi hastalarında QTd ve QTcd ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgu aterosklerotik risk faktörleri veya yerleşik hastalık olmayan hasta grubunda tespit edilmiştir. Çalışmamızda göstermiş olduğumuz bu ilişkinin QTd gibi malign aritmi riskini öngördürücü bir parametrede ve familial hiperkolesterolemi gibi önemli bir kardiyovasküler risk grubunu oluşturan hastalarda gösterilmesi klinik açıdan etkin bir sonuç gibi görünmektedir. Bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalar için verilerimiz yol gösterici olabilir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü lokal etik komitenin 06.12.2018 tarihli yazısıyla onaylandı (No:78017789-050.01.04/E.909017) ve Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygun olarak yürütüldü.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Park TS, Hu Y, Noh HL, et al. Ceramide is a cardiotoxin in lipotoxic cardiomyopathy. *J Lipid Res.* 2008;49:2101-12.
2. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, et al. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2005;96:225-33.
3. Huang Y, Walker KE, Hanley F, et al. Cardiac systolic and diastolic dysfunction after a cholesterol-rich diet. *Circulation.* 2004;109:97-102.
4. Varga ZV, Kupai K, Szucs G, et al. MicroRNA up-regulation of NADPH oxidase 4 (NOX4) mediates hypercholesterolemia-induced oxidative/nitrative

stress and subsequent dysfunction in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;62:111-2.

5. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, et al. Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study. *Arc Inter Med.* 1981;141(9):1128-31.

6. Rosenson RS. Overview of treatment of hypercholesterolemia. Up to date 15.3 August 2007; changed on September 11, 2007.

7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.

8. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2011;22:660-70.

9. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion :an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990;63:342-4.

10. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1749-66.

11. Doven O, Ozdol C, Sayin T, Oral D. QT interval dispersion: Non-invasive marker of ischemic injury in patients with unstable angina pectoris. *Jpn Heart J.* 2000;41:597-603.

12. Barr CS, Nass A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet.* 1994;343:327-9.

13. Akgüllü Ç, Eryılmaz U, Dağtekin E, et al. P-wave and QT Dispersions for Predicting Early Death in Patients with Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(18S2):15-6.

14. Kaya Y, Gür AK, Gönüllü E, et al. Determination of the relationship between the coronary slow flow phenomenon, and the P wave dispersion and QT dispersion. *Kafkas Journal of Medical Sciences* 2012;(2):49-53.

15. Lederman YS, Balucani C, Lazar J, et al. Relationship between QT interval dispersion in acute stroke and stroke prognosis: a systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23(10):2467-78.

16. Cüneyt C, Kaplan OK, Saygin MZS, et al. Yaygın Anksiyete Bozukluğu Olan Hastalarda P ve QT Dispersiyonu. *Koşuyolu Kalp Dergisi* 2013;16(3):214-9.
17. Biçer A, Basar N, Karasu BB, et al. Psöriazis hastalarında artmış QT dispersiyonu/Increased QT dispersion in patients with psoriasis. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37(3):223.
18. Aksoy M, Hobikoğlu G, Gürsürer M, et al. Kararsız anginanın risk değerlendirmesinde QT dispersiyonu: Klinik takip, troponin-T ve sintigrafik verilerle korelasyonu. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 1999;27(1):20-5.
19. Szabo Z, Harangi M, Lorincz I, et al. Effects of hyperlipidemia on QT dispersion in patients without ischemic heart disease. *Can J Cardiol.* 2005;21:847-50.
20. Kasapoğlu U, Çiftçi H. İzole hiperlipidemi ile QT dispersiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi *Göztepe Tıp Dergisi.* 2013;28(4):179-85.
21. Gualdiero P, Esposito K, Ciotola M, et al. Simvastatin normalized QTc dispersion and reduced ventricular electrical instability in isolated hypercholesterolemia. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:16-18.
22. Di Salvo G, D'Aiello AF, Castaldi B, et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1075-1082.
23. Talini E, DiBello V, Bianchi C, et al. Early impairment of left ventricular function in hypercholesterolemia and its reversibility after short-term treatment with rosuvastatin: a preliminary echocardiographic study. *Atherosclerosis.* 2008;197:346-54.
24. Salmasi AM, Frost P, Dancy M. Impaired left ventricular diastolic function during isometric exercise in asymptomatic patients with hyperlipidaemia. *Int J Cardiol.* 2004;95:275-80.
25. Saracoglu E, Kılıç S, Vuruşkan E, et al. Prediction of subtle left ventricular systolic dysfunction in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia: genetic analyses and speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography.* 2018;35(9):1289-99.
26. Lee TM, Lin MS, Chou TF, Chang NC. Effect of simvastatin on left ventricular mass in hypercholesterolemic rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:1352-8.
27. Korantzopoulos P, Liberopoulos E, Barkas F, et al. No association between high-density lipoprotein levels and ventricular repolarization indexes in subjects with primary hypercholesterolemia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2014;74(1):53-8.
28. Tamer A, Arinc H, Gunduz H, Celebi H, Uyan C. The Effect of Coronary Risk Factors on QT Dispersion. *The Cardiology* 2005;1(3-4):189-93.
29. Veglio M, Bruno G, Borra M, et al. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med.* 2002;251:317-24.
30. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, et al. On behalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet.* 1999;534:395-6.