

Subklinik hipotiroidili hastalardaki QT dispersiyonunun ötiroid hastalarla karşılaştırılması

Comparison of QT dispersion between subclinical hypothyroid and euthyroid patients

Muharrem Kıskaç¹, Ayşen Helvacı¹, Mehmet Zorlu¹, Servet Yolbaş¹, Mustafa Oran²,
Cüneyt Ardıç³, Mine Adaş¹

¹Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, ²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 01.02.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 19.02.2010

ÖZET

Amaç: Subklinik Hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluklarından. Hastaların birçoğu asemptomatiktir ve bu nedenle çoğu zaman tanı konamamaktadır. Bağımsız bir kardiyak risk faktörü olan ventriküler aritmi ve ani ölüm riskini artırdığı bilinen miyokard repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi gösteren QT mesafesi (QTc) dispersiyonunun subklinik hipotiroidi ile ilişkisini saptamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz endokrinoloji polikliniğinde izlenen subklinik hipotiroidili hastaları, tedavi sonrası ötiroidik olduğu dönemi ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdık. Herhangi bir kalp hastalığı, elektrolit dengesizliği ve QT mesafesini etkileyen bir ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 41'i kadın, 9'u erkek olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Hastalarda elektrokardiyografi, tiroid hormonları, elektrolitler ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Toplam 25 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Bazzet formülü kullanılarak düzeltilmiş QT mesafeleri hesaplandı. En uzun QTc ile en kısa QTc mesafesini farkı QTc dispersiyonu (QTcd) olarak hesaplandı.

Bulgular: Subklinik Hipotiroidili hastalarla bu hastaların ötiroid olduğu dönemi ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve serbest tiroksin düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmazken; subklinik hipotiroidili grup ile kontrol ve ötiroidik grup arasında QTd ve QTcd süreleri arasında istatistik açıdan ileri düzeyde anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Ancak kontrol grubuyla ötiroidik grup arasında QTd ve QTcd süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Subklinik hipotiroidili hastaların ötiroid oldukları döneme ve kontrol grubuna kıyasla daha uzun QTcd sahip olduğu görüldü. Subklinik hipotiroidili hastalardaki QTcd uzaması hastalar tedaviyle ötiroid hale geldiklerinde sağlıklı kontrol grubuyla farksız hale geldi.

Anahtar kelimeler: QT dispersiyonu, subklinik hipotiroidi, ötiroidi

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to investigate the relationship between subclinical hypothyroid and QTc dispersion indicating local heterogeneity in repolarization of myocardium, which is well known as independent cardiac risk factor for sudden death and ventricular arrhythmia.

Materials and Methods: We compared QTc dispersion of subclinical hypothyroid patients, after treatment and healthy control group. We included a total of 50 patients with 41 women and 9 men in the study group. Electrocardiography with 12 derivations, thyroid hormones, serum electrolytes and basic biochemical parameters were measured. The control group consisted of 25 healthy individuals. QT distances were calculated by using Bazet formula. The difference between the longest QTc and the shortest QTc distance was accepted as QTc dispersion (QTcd).

Results: Comparison of subclinical hypothyroid patients, their euthyroidic period after treatment and healthy control group, gave no significant differences in age, body weight, body mass index and free thyroxin values. However, significant difference was found in durations of QTd and QTcd between the subclinical hypothyroid, the control and the euthyroidic groups ($p<0.001$). No significant differences were found in QTc and QTcd durations between euthyroidic period and healthy subjects ($p>0.05$).

Conclusion: Our results suggested that subclinical hypothyroid patients had longer QTc dispersion compared to euthyroidic period and healthy subjects. However there was no QTcd difference between the euthyroidic period and healthy control group.

Key words: QT Dispersion, subclinical hypothyroidism, euthyroidism

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu olup, temel olarak serbest tiroksin (sT4) ve serbest Triiodotironin (sT3) değerleri normal sınırlarda iken, tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeylerinin yüksek olması olarak tanımlanabilir. Teorik olarak hastaların asemptomatik olduğu kabul edilirse de hastaların %30 kadarında tiroid hormon yetersizliğini düşündüren cilt kuruması, hafızada zayıflama, soğuk intoleransı, ses kalınlaşması, kaslarda güçsüzlük v.b. bulgular mevcut olabilir.^{1,2}

EKG'deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd), eğer düzeltilmiş QT mesafeseleri kullanılırsa da düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir. QT dispersiyonunun miyokard repolarizasyonunda ki bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilir. Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon yeniden giriş mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani kalp ölümlerine sebep olabilir³. QTd'nun periferik damar hastalığında, iskemik kalp hastalığında, dilate ve hipertrofik kardiyomyopatielerde, hipertansiyonda ve son dönem böbrek hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{4,5}.

Biz çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda QT dispersiyonunun araştırılması ve artış mevcut ise bu durumun tedavi ile düzelişip düzelmediğinin belirlenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya endokrinoloji polikliniğimize başvurmuş subklinik hipotiroidi nedeniyle takip ve tedavi edilen 41'i kadın, 9'u erkek olmak üzere toplam 50 hasta alınmıştır.

Çalışmaya hasta grubu olarak TSH düzeyi 5.61-10 µIU/mL (Normal: 0.34-5.60 µIU/mL) arası olanlar kabul edildi. Çalışmaya, en az 3 derivasyonda QT ölçülememiş hastalar, iskemik kalp hastalığı olduğu bilinenler, kalp yetmezliği, sol dal bloğu, sağ dal bloğu, mobitz tip 2 bloğu, A-V tam bloğu, atrial fibrilasyonu olanlar, kalıcı pace-maker'lı hastalar, kardiyak iletiyi engelleyen ilaç alanlar, elektrolit imbalansı olanlar, kan basıncı 140/90 mmHg'nin üstünde olanlar ve EKG kayıtları kötü olan hastalar alınmadı.

Hastaların yaşı, boyu, kilosu ve vücut kitle indeksleri kaydedildi. Tüm olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı en az 5 dakika dinlendikten sonra sağ brakial arterden civalı manometre kullanılarak, vücut ağırlığı ise üzerinde hafif giyeceklerle ayakbıksız olarak 0,1 kg hassasiyetle ayarlanmış tartı ile ölçüldü. Boy ölçümleri ise ayakta durmakta iken 0,01m hassasiyetle ayakbıksız olarak yapıldı. Vücut kitle indeksi ise vücut ağırlığı metre olarak boyun karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

Kontrol grubu olarak bilinen bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette 25 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubunda da hastalar için yapılan tüm laboratuvar tetkikleri yapıldı. EKG kayıtları alındı.

T aralığının ölçümleri için 12 kanallı EKG kayıtları alındı. EKG kayıtları; Cardioline delta 1 plus kayıt cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadarki mesafe QT aralığı olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG'lerde, T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. Kalp hızına göre Bazzet formülü ($QT/\sqrt{R-R}$) ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı. Her derivasyonda ard arda gelen üç atımın düzeltilmiş QT (QTc) aralığının ortalaması o derivasyonun QTc aralığı olarak alındı. En az 9 derivasyonda QTc aralığı hesaplanan hastalar çalışmaya dahil edildi. QTc dispersiyonu, en uzun QTc aralığı (QTcmax) ile en kısa QTc (QTcmin) aralığı arasındaki fark hesaplanarak ölçüldü. Bütün ölçümler manuel olarak yapıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student-t testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya endokrinoloji polikliniğimize başvurmuş subklinik hipotiroidi nedeniyle takip ve tedavi edilmiş 41'i kadın 9'u erkek olmak üzere toplam 50 hasta alınmıştır. Hasta grubun yaş ortalaması 41.3±10.3 yıl idi. Kontrol grubu olarak ise 20'si kadın 5'i erkek olmak üzere toplam 25 sağlıklı birey alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 42.8±11.6 yıl idi.

Çalışmamızda hasta grup subklinik hipotiroidik dönem ve bunların tiroid replasman tedavisi aldıktan sonraki ötiroid dönemi olmak üzere iki dönemde incelendiler ve her iki dönem QTd, QTcd süresi, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T₄ (sT₄) düzeyi açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Subklinik hipotiroidili dönem bulguları ile tedavi sonrası ötiroid dönemdeki bulguların karşılaştırılması (Ort±SD)

	Hipotiroidi (n=50)	Ötiroidi (n=50)	p
QTd (ms)	47.7±10.1	36.3±10.4	<0.001
QTcd (ms)	53.5±10.1	40.3±10.8	<0.001
TSH (uIU/ml)	7.94± 1.46	2.46±1.01	<0.001
sT ₄ (ng/dL)	1.05 ± 0.51	1.11 ±0.24	0.454
VA (kg)	73.6± 11.2	73.0±10.6	0.798
VKİ (kg/ m ²)	23.3 ± 4.61	23.1 ±4.52	0.798

VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 1'de görüldüğü gibi hastaların vücut ağırlığında ve VKİ'lerinde istatistik olarak anlamlı değişiklik olmadı. TSH düzeyleri L-tiroksin replasman tedavisine bağlı olarak beklediğimiz şekilde ötiroid grupta normal sınırlarda saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistik yönden anlamlı bulundu. Her iki gruptaki sT₄ düzeyleri arasında istatistik yönden anlamlı fark saptanmadı. Subklinik hipotiroidili grupta ötiroid döneme kıyasla anlamlı uzun QTd ve QTcd saptandı (p< 0.001). Subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubunun yaş, vücut ağırlığı, VKİ, QTd, QTcd, TSH ve sT₄ düzeyleri açısından karşılaştırması Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Subklinik hipotiroidili hasta bulguları ile kontrol grubu bulguların karşılaştırılması (Ort±SD)

	Hipotiroidi (n=50)	Kontrol (n=25)	p
QTd (ms)	47.7±10.1	36.6±7.0	0.001
QTcd (ms)	53.5±10.1	39.8±7.0	<0.001
TSH (uIU/ml)	7.94±1.46	2.38±1.07	<0.001
sT ₄ (ng/dL)	1.05± 0.51	1.02±0.17	0.752
Ağırlık (kg)	73.6±11.2	71.2±12.2	0.404
VKİ (kg/m ²)	28.3±4.61	27.3±4.97	0.337
Yaş, yıl	41.3 ±10.3	42.8±11.6	0.573

VKİ: Vücut kitle indeksi

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, VKİ, vücut ağırlığı ve sT₄ düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı bu açılarından grupların benzer olduğu görülmektedir. TSH düzeyleri subklinik hipotiroidi grubunda daha yüksek ve iki grup arasındaki fark istatistik açıdan anlamlı idi. Subklinik hipotiroidi grubunda ortalama QTd ve QTcd değerleri kontrol grubundan anlamlı uzun bulundu (p< 0.001).

Son olarak da tedavi sonucu ötiroid olan hasta grubu ile kontrol grubunu vücut ağırlığı, VKİ, sT₄, TSH, yaş, QTd ve QTcd düzeylerini karşılaştırdık. Bu karşılaştırma Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. Tedavi ile ötiroid olan hasta grubu ile kontrol grubu bulguların karşılaştırılması (Ort±SD)

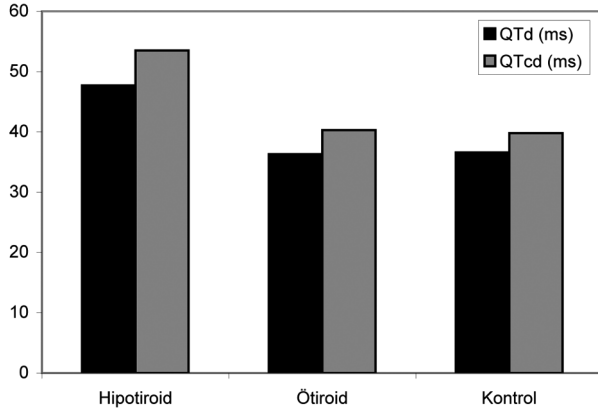
	Ötiroid (n=50)	Kontrol (n=25)	p
QTd (ms)	36.3±10,4	36.6±7.0	0.909
QTcd (ms)	40.3±10.8	39.8±7.0	0.843
TSH (uIU/ml)	2.46±1.11	2.38±1.07	0.703
sT ₄ (ng/dL)	1.11±0.24	1.02±0.17	0.06
VA (kg)	71.2±12.2	71.2±12.2	0.509
VKİ (kg/m ²)	28.1±4.50	27.3±4.97	0.435
Yaş, yıl	41.3±10.3	42.8±11.6	0.573

VA:Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Ötiroid dönemdeki hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, vücut ağırlığı, VKİ, TSH, sT₄, QTd

ve QTcd arasında istatistik açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Her üç gruptaki hastalarında QTd ve QTcd sürelerinin bir arada gösterildiği grafik Şekil 1 sunulmaktadır.



Şekil 1. Grupların QTd ve QTcd (ms) sürelerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidi artmış TSH ve normal sT_3 ve sT_4 seviyeleri ile seyreden bir klinik durumdur. Teorik olarak subklinik hipotiroidili hastaların asemptomatik olduğu düşünülse de yapılan bir çok çalışmada ötiroid vakalar ile aralarında farklar olduğu görülmüştür.

Bir çok çalışmada subklinik hipotiroidi kardiovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum total kolesterol seviyesi ile LDL kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile bağlantılı olarak düşünülmektedir^{1,6-9}. Bizim çalışmamızda başka bir açıdan subklinik hipotiroidiyi kardiyak risk faktörü olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu nedenle QTd ve QTcd sürelerini araştırdık.

QTc dispersiyonu miyokard repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi gösterir. Miyokarddaki bölgesel ileti yavaşlaması veya ileti yolu değişmesi sonucu aksiyon potansiyel süresindeki gecikme repolarizasyonda bölgesel heterojeniteye sebep olur. QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventrikül repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve dolayısıyla ventriküler insitabilite o kadar fazla demektir¹⁰. Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon reentri meka-

nizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani kalp ölümlerine sebep olabilir¹¹. QT dispersiyonunun Bazzet formülüne göre düzeltilmiş değeri olan; düzeltilmiş QT dispersiyonunun üst sınırı 50 milisaniyedir¹². Düzeltilmiş QT dispersiyonu artmış olan bireylerde ciddi ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm riski artmaktadır¹³.

Hipotiroidizmin bazı semptomları doğrudan kalp tutulumuna bağlanabilir. Angina pectoris hipotiroidizm semptomu olabilir, eğer başka sebep belirlenemezse miksödem tek başına konjestif kalp yetersizliğine yol açabilir. Klasik olarak, hipotiroidili hastaların yavaş kalp hızı, daralmış nabız basıncı ve azalmış kalp sesleri vardır. Diyastolik hipertansiyon yaygındır. Bu hastalarda koroner arter hastalığı riskine büyük ölçüde katkıda bulunan total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid artışı bulunur. Hipotiroidili hastaların EKG'lerinde voltaj düşüklüğü ve sinüs bradikardisi görülür. Bu nedenlerle hipotiroidide kalp çeşitli şekillerde etkilenmektedir. Böylece QT süresi ve QT dispersiyonunda değişiklikler hipotiroidili hastalarda kalp etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Altun ve ark. hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası QT dispersiyonlarını hesaplamış ve tedavi sonrası ötiroid olan hastalarda QT dispersiyonun anlamlı derecede düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu şekilde hipotiroidinin QT dispersiyonu böylece kardiyak ritmi riskini artırdığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise subklinik hipotiroidili hastaları, bunların tedavi sonrası ötiroid oldukları dönemi ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdık. Subklinik hipotiroidili grup ile bu hastaların tedavi sonrası ötiroid oldukları dönem arasında QTd ve QTcd süreleri açısından ileri düzeyde anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Yine subklinik hipotiroidi hastaların tedavi öncesi dönemi ve sağlıklı kontrol grubundaki hastaların QTd ve QTcd süreleri açısından ileri düzeyde anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Bu şekilde diğer etkenlerden bağımsız olarak subklinik hipotiroidinin QT dispersiyonunda artış yapan bir neden olduğu ve bu şekilde artan QT dispersiyonun kardiyak ritmi riskini artırdığı ancak tiroid replasman tedavisiyle QT dispersiyonun sağlıklı insanlarla aynı düzeye gelmesi sonrası ritmi riskinin azalacağı çalışmamız sonucu düşünülmektedir.

Yine özellikle QTcd 50 ms 'nin üzerine çıktığında ciddi ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm

riski artmaktadır¹³. Yine çalışmamızda subklinik hipotiroidi grubundaki vakaların ortalama QTcd süresi 53.5 ± 10.1 ms olarak saptanmıştır ve bu da bu gruptaki hastaların önemli bir kısmında QTcd süresinin 50 ms üzerinde olduğu gösteriyor. Bu nedenle subklinik hipotiroidili hastaların özellikle de QTcd süresi 50 ms'nin üzerinde olan grubunun L-tiroksin replasman tedavisine alınabileceği ancak bu konuda uzun süreli ek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Ek olarak subklinik hipotiroidili hastaların % 30 kadar bir kısmında görülen (cilt kuruması, hafızada zayıflama, soğuk intoleransı, ses kalınlaşması, kaslarda güçsüzlük v.s.) semptomlarında L-tiroksin tedavisiyle azalma olacaktır.

Sonuç olarak çoğu zaman rastlantısal bir laboratuvar bulgusu olarak saptanabilen, genellikle tedavisiz takip edilen hastalar semptomsuz olduklarından dolayı yine hastaların kendileri tarafından takipleri önemsenmeyen subklinik hipotiroidinin gerek çalışmamız sonucundaki vardığımız sonuçlar gerek daha önce yapılmış çalışmalar sonucunda daha fazla önem verilmesi gereken bir hastalık olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
2. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controles. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:771-6.
3. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systematic review. Arch Intern Med 1999;159:658-65.
4. Weetman AP. Hypothyroidism: Screening and subclinical disease. BMJ 1997;314:1175-8.
5. Armağan A, Gülay A, Gültaç Ö. QT dispersion in hypothyroidism. Int J Cardiol 1999;72:93-5.
6. Ross DS. Subclinical hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RU (eds) Werner and Ingbar's the thyroid, Eight Edition, Lippincott- Williams&Wilkins, New York, 2000 p:1001-1006.
7. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid 2000;10:665-79
8. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. Clin Endocrinol 2000;44:643-9.
9. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with thyroid failure: a quantitative review of the literature J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2993-3001
10. 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.
11. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 1992;26:740-50.
12. 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 1994;74:1113-6.
13. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. Eur Heart J 1998;19:1054-62.