











## 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 dispersionunun malign aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar bilinmektedir<sup>9</sup>. İskemik koroner kalp hastalıklarının QT dispersionunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>. Daha önce miyokard infarktüsü öyküsü olmayan ve orta düzeyde kolesterol yüksekliği olan hastalarda QTd'nin 10 ms'nlik 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 saptanmıştır<sup>19</sup>. 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 dışlanmışken<sup>20</sup>, bazılarında hastaların iskemik kalp hastalığı mevcuttur<sup>21</sup>. 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 edilmiştir<sup>22</sup>. 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<sup>23,24</sup>. Bazı çalışmalarda familial hiperkolesterolemi hastalarında LDL-C düzeyleri ile LV hipertrofisi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur<sup>25</sup>. Bazı deneysel çalışmalarda bu hipertrofiye neden olabilecek gen overekspresyonları gösterilmiştir<sup>26</sup>. 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 kullanılacağı 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 edilmemiştir<sup>27</sup>. 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 gösterilmiştir<sup>28</sup>. 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 bulunmuştur<sup>29</sup>. 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 izlenmiştir<sup>30</sup>. Talini E ve arkadaşlarının çalışmasında hiperkolesterolemiye bağlı görülebilen miyokardiyal disfonksiyonun rosuvastatin tedavisi sonrasında sistolik disfonksiyonda iyileşme olabildiği ortaya konulmuştur<sup>29</sup>. 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 bulunmuştur<sup>21</sup>. 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.