

Sirotik Hastalarda QT interval Uzamasının Otonomik Nöropati İle İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE QT INTERVAL PROLONGATION AND THE AUTONOMIC NEUROPATHY IN CIRRHOTIC PATIENTS

Hasan YAVUZ*, Tülay SARIÇAM**, Eser VARDARELİ***, Esat ERENOĞLU****

* Yrd.Doc.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
** Doç.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
*** Yrd.Doe.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,
**** Prof.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,ESKİŞEHİR

Özet

Çalışmamız sirotik hastalarda QT interval uzaması ve otonomik disfonksiyon sıklığının ortaya konması ve otonomik disfonksiyon varlığının QT interval uzaması üzerine etkisini araştırma amacını taşımaktadır.

Çalışmamıza değişik viral etiyojije bağlı siroz tanısı almış 16 hasta ile. 7 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Sirotik hastalarda düzeltilmiş QT intervalı (QTc) (360-493msn; ortalama 44S±9msn), kontrollerde saptanan QTc intervallerinden (353-436msn; ortalama 399±10msn) istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu (p<0.001). Sirozlu olguların 12'sinde (%75) patolojik QTc intervalı (>440msn), 12'sinde (%75) kesin parasempatik disfonksiyon, 10'unda (%62) sempatik disfonksiyon, 8'inde (%50) kesin parasempatik disfonksiyon ve sempatik disfonksiyon birlikteliği saptandı. 2 olguda (%13) ise tüm otonomik testler normal olarak bulundu. Kesin parasempatik disfonksiyon ve sempatik disfonksiyon birlikteliği olan 8 hastanın QTc intervalı (ortalama 466±40msn), bu iki otonomik disfonksiyondan herhangi bilini bulunduran 6 olgudaki QTc intervalından (435±80msn) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu (p<0.05).

Sonuç olarak otonomik disfonksiyon ve QTc interval uzaması sirotik hastalarda sık rastlanan bulgulardır. Parasempatik ve sempatik disfonksiyonun birlikte bulunduğu hastalarda QTc intervalı daha fazla uzamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Otonomik nöropati, QT intervalı

T Klin Gastroenterohepatoloji 1999, 10:6-9

Koroncr arter hastalığı, diabetes mellitus, devamlı ve yüksek doz alkol alanlarda QT interval

Geliş Tarihi: 09.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Hasan YAVUZ
Cengiz Topel Cad. Kent Apt. No: 39/8
26130, ESKİŞEHİR

Summary

Purpose of the present study was to determine the prevalence of QT interval prolongation and autonomic dysfunction in cirrhotic patients and to study the effect of the presence of autonomic dysfunction on the QT interval prolongation.

In our study, 16 patients with biopsy-proven cirrhosis due to different viral etiology and 7 healthy control subjects were enrolled. The duration of the QT corrected for heart rate (QTc) in cirrhotic patients (mean, 448±9 milliseconds; range, 369-493 milliseconds) was found to be significantly longer than that of the control group (mean, 399±10 milliseconds; range, 353-436 milliseconds) (p<0.001). In the group with cirrhosis, abnormal QTc interval (>440 milliseconds) was present in 12 (75%) patients, definite parasympathetic dysfunction in 12 (75%), sympathetic dysfunction in 10 (62%) and coexistence of parasympathetic and sympathetic dysfunction in eight (50%); while all autonomic tests were normal in two patients. The mean QTc interval duration in eight patients with both definite parasympathetic and sympathetic dysfunction was significantly longer than that of six patients with either parasympathetic and sympathetic dysfunction (466±40 and 435±80 milliseconds, respectively) (p<0.05).

In conclusion, autonomic dysfunction and QTc prolongation are common findings in cirrhotic patients. QTc interval was found to be the highest in the cirrhotic patients who show the coexistence of parasympathetic and sympathetic dysfunction.

Key Words: Cirrhosis, Autonomic neuropathy, QT interval

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:6-9

uzamasının ani ölüm olasılığını arttırdığı bilinmektedir (1-4). Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda alkolik veya nonalkolik etiyojilere bağlı olarak gelişmiş kronik karaciğer hastalığı olanlarda QT intervalinin uzadığı gösterilmiştir (4-5). Sirotik hastalarda QT intervalindeki uzamanın nedenini açıklayacak yeterli bilgi yoktur. Son zamanlarda

QT interval uzamasının otonomik nöropatinin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (5). Biz de çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında mortaliteyi etkileyebilecek bağımsız bir etken olduğu ileri sürülen QT interval uzamasının sirotik hastalardaki sıklığını ve otonomik nöropati varlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamıza karaciğer biyopsisi ile siroz tanısı almış 16 hasta alındı. Etiyolojik neden olarak 10 olguda kronik HBV, 6 olguda kronik HCV enfeksiyonu vardı. Sirotik olguların yaş ortalamaları 50 ± 3 yıldır ve 13'ü erkek, 3'ü kadındır. Diabetes mellitus, bilinen kalp hastalığı, EKG'de ileti sistemi patolojisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Diüretik, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker tedavi alan hastalarda ilaçlar en az 2 hafta süreyle kesildikten sonra testler uygulandı. Hepatosellüler disfonksiyon şiddeti Child Pugh klasifikasyonu ile değerlendirildi.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak hastanemiz İç Hastalıkları polikliniğine çeşitli dispeptik yakınmalarla başvuran, otonomik nöropatiye yol açabilecek hastalığı, ilaç kullanım öyküsü, kalp hastalığı bulunmayan 4'ü erkek, 3'ü kadın 7 sağlıklı olgu alındı. Kontrol olgularının yaş ortalaması 50 ± 6 yıl olarak bulundu.

Sirotik ve kontrol olgularının 12 derivasyon EKG'leri çekildi. Bazett formülü (QTv/RR) kullanılarak düzeltilmiş QT (QTc) intervali hesaplandı. 440 milisaniye (msn) üstündeki QTc değerleri patolojik olarak değerlendirildi (5). Parasempatik ve sempatik disfonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan Ewing ve Clarke metoduna uygun olarak beş kardiyovasküler refleks testi aynı kişi tarafından uygulandı (6). Parasempatik disfonksiyon bir dakika ardışık inspiryum ve ekspiryumda EKG kalp hızı farkı, yatar durumdaki hastanın ayağa kalkmasından sonra 15. ve 30. saniyelerde ve valsalva manevrası sırası ve sonrasında çekilen EKG'lerdeki kalp hızı oranlarına bakılarak değerlendirildi. Sempatik disfonksiyon ise ortostatik sistolik kan basıncı değişimi ve izometrik el egzersizine diastolik kan basıncı yanıtı ile değerlendirildi. Inspiryum ve ekspiryum kalp hızı farkı 10'a eşit veya küçükse, valsalva manevrası sonrası ve valsalva manevrası esnasım-

daki kalp hızı oranı 1.1'e eşit veya küçükse, 30. ve 15. saniyelerdeki kalp hızı oranı 1'e eşit veya küçükse, ortostatik sistolik kan basıncı değişimi 30mmHg'ya eşit veya daha fazlaysa, izometrik el egzersizine yanıt olarak diastolik kan basıncında 10mmHg'a eşit veya daha az değişim oluyorsa patolojik olarak değerlendirildi. 3 parasempatik kardiyovasküler refleks testinden en az ikisinin pozitifliği kesin parasempatik disfonksiyon, 2 sempatik kardiyovasküler refleks testinden birinin pozitifliği ise sempatik disfonksiyon olarak değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesi Student-t testi, varyans analizi ve Pearson korelasyon analizi testleri ile yapıldı. $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sirotik hastalarda QTc intervali (ortalama 448 ± 9 msn; 360-493msn), kontrollerde saptanan QTc intervalinden (ortalama 399 ± 10 msn; 353-436msn) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu ($p<0.001$) (Şekil 1). 16 sirotik olgunun 12'inde (%75) QTc intervalinde uzama (>440 msn) saptandı.

12 sirotik olguda (%75) kesin parasempatik disfonksiyon, 10 olguda (%62) sempatik disfonksiyon, 8 olguda (%50) ise kesin parasempatik disfonksiyon ve sempatik disfonksiyon birlikteliği saptandı. 2 sirotik olguda (%13) ise otonomik disfonksiyon bulgusuna rastlanmadı.

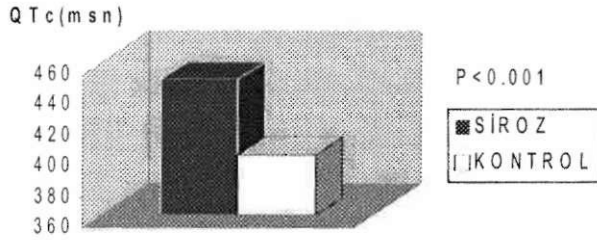
Kesin parasempatik disfonksiyon ve sempatik disfonksiyon birlikteliği olan 8 olgunun QTc inter-

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

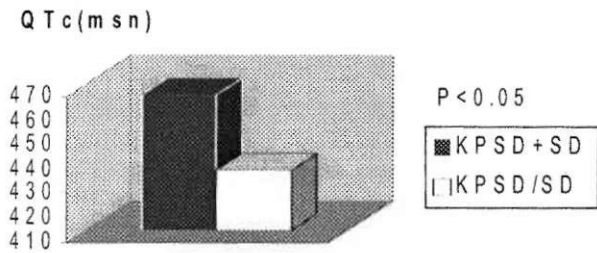
	Siroz	Kontrol
Yaş (yıl)	50 ± 3	50 ± 6
Seks (n)		
Erkek	13	4
Kadın	3	3
Etiyoloji (n)		
HBV	10	-
HCV	6	-
CHILD PUGH GRUP (n)		
A	3	-
B	7	-
C	6	-

Tablo 2. Olguların otonomik testler ve QTc intervali açısından karşılaştırılması

QTc (msn)	Siroz	Kontrol
QTc (msn)	448±9*	399±10
CHILD PUGH A+B(n=10)	446±13	-
CHILD PUGH C (n=6)	451±11	-
Kesin parasempatik disfonksiyon var (n) (%)	12 (%75)	-
Kesin sempatik disfonksiyon var (n) (%)	10 (%62)	-
Parasempatik ve sempatik disfonk. var (n) (%)	8 (%50)	-
Parasempatik veya sempatik disfonk. var (n) (%)	6 (%38)	-
Otonomik disfonksiyon saptanmayanlar (n) (%)	2 (%13)	7 (% 100)



Şekil 1. Sirozlu ve kontrol olgularında düzeltilmiş QT intervali (QTc).



Şekil 2. Kesin parasempatik (KPSD) ve sempatik (SD) otonomik disfonksiyonlu olgularla, bu otonomik disfonksiyon gruplarından sadece birinin saptandığı olgular arasındaki düzeltilmiş QT intervali (QTc) ilişkisi.

vali (ortalama 466±40msn), bu iki disfonksiyonu birarada bulundurmayan 8 olgudaki QTc intervalinden (ortalama 435±80msn) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulundu ($p<0.05$) (Şekil 2).

QTc intervali uzaması ile serum bilirubin düzeyi, protrombin zamanı uzaması gibi hepatosellüler disfonksiyon kriterleri arasında istatistiksel ilişki saptanmazken, Child Pugh skoru ve serum albumin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Tartışma

Çalışmamız sirotik hastalarda QTc interval uzamasının sık bir bulgu olduğunu desteklemektedir. QTc interval uzaması hepatosellüler disfonksiyon şiddetini gösteren Child Pugh skoru ile zayıf bir ilişki içinde bulunmuştur. Rosmawati ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da, sirotik hastalarda etiyojiye bağlı olmaksızın QT intervalinde uzama olduğu saptanmıştır (5). Sirotik hastalarda saptanan QT interval uzamasının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Sirozlu hastalarda otonomik nöropatinin etiyojiye bağlı olmaksızın yüksek sıklıkta olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7-9). Çeşitli araştırmacılar QT interval uzaması ile otonomik disfonksiyon varlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi gözlemlemişlerdir. Kempler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada QT interval uzamasının otonomik nöropatinin bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (10). Rosmavvati ve arkadaşları QT interval uzaması ve otonomik nöropati varlığının hepatic transplantasyon sonrası beraberce ortadan kalktığını göstermişlerdir (5). Biz de çalışmamızda parasempatik ve sempatik otonomik disfonksiyonu birarada bulunduran şiddetli otonomik nöropatili sirotik olgularda, yalnız parasempatik veya sempatik otonomik disfonksiyon saptanan hastalara göre daha şiddetli QT interval uzaması olduğunu gösterdik. Saptadığımız bu ilişki otonomik nöropati ile QT interval uzaması arasında ilişki olduğunu ileri süren çalışmalarını desteklemektedir.

Sirotik hastalarda otonomik nöropatinin ve QT interval uzamasının mortaliteyi arttırdığı ileri sürülmektedir. Bu risk artışının başlıca nedenleri arasında kanama ve sepsis gibi komplikasyonlara karşı otonomik reflekslerin hemodinami üzerine koruyucu etkilerinin ortadan kalkması ve QT intervalinin uzadığı olgularda hayatı tehdit edici ciddi ventriküler aritmilerin ortaya çıkması sayılabilir (4-5,11). Çalışmamız prospektif bir çalışma olmadığı

için otonomik nöropati ve QT interval uzamasının mortalite üzerine etkisini değerlendiremedik.

Sonuç olarak otonomik disfonksiyon ve QT interval uzaması sirotik hastalarda sık rastlanan bulgulardır. Sempatik ve parasempatik disfonksiyonun birlikte bulunduğu hastalarda OT intervalinin daha fazla uzaması, otonom nöropati ile QT interval uzaması arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Sirotik hastalarda otonomik disfonksiyon nedeniyle strese yanıt olarak gelişecek baroreseptör yanıtın bozulması ve uzamış QTc intervali bu hasta grubunda mortaliteyi arttıracak risk faktörleri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Schwartz P.T, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1074.
2. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 751-4.
3. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95: 555-62.
4. Day CP, James OF, Butler TJ. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423-28.
5. Rosmawati M, Peter RF, Michael KD. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 1128-34.
6. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 285: 916-8.
7. Kempler P, Varadi A, Szalay F. Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet* 1989; 2: 1332.
8. MacGilchrist AJ, Reid JL. Impairment of autonomic reflexes in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 288-92.
9. Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients advanced liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 471-5.
10. Kempler P, Varadi A, Szalay F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT- interval in liver disease. *Lancet* 1992; 340: 318.
11. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992; 339: 1462-64.