

Mitral Valv Prolapsusu Olgularında QTc Aralıkları ile idrar Katekolamie Metabolitleri Arasında ilişki

RELATIONSHIP BETWEEN QTc INTERVAL AND URINE CATECHOLAMINE LEVELS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSUS

Yard.Doç.Dr.Hasan GÖK, Doç.Dr.Yelda BAŞARAN, Yard.Doç.Dr.Ali ÖZCAN,
Dr.İsmet DİNDAR, Prof.Dr.Mehmet ÖZDEMİR

Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi ve GATA Haydarpaşa Askeri Hastanesi Biyokimya ABD, İSTANBUL

ÖZET

Çalışmaya ekokardiyografik olarak mitral valv prolapsusu saptanan yaşları 16-51 arasında değişen 20 hasta ile yaş ve cinsiyet benzerliği olan 20 kontrol alınmıştır. Hastaların 24 saatlik idrarlarında VMA ve metanefrin düzeyleri ile EKG'lerinde düzeltilmiş QT süreleri ölçülmüştür. Prolapsus grubunda ortalama VMA seviyeleri 10.65 ± 3.4 mgr/gün iken kontrol grubunda 4.95 ± 1.3 mgr/gün kontrol grubunda 0.55 ± 0.19 mgr/gün hesaplanmış ve fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.005$).

QT süreleri ortalaması prolapsus grubunda 415 ce 24 msn, kontrol grubunda ise 411 ± 18 msn olarak ölçülmüş ve aradaki fark önemsiz bulunmuştur ($p < 0.05$). Prolapsus grubunda VMA seviyeleri yüksek ve normal olan hastaların QT mesafeleri arasında da istatistiki olarak önemli fark bulunmamıştır ($p < 0.01$). 24 saatlik holter monitorizasyonunda ise ventriküler erken atılımların sayısı yönünden VMA seviyeleri yüksek ve normal bulunan hastalar arasında önemli bir fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mitral kapak prolapsusu, QT süresi

T Klin Kardiyoloji 1992,5:122-125

SUMMARY

20 patients with idiopathic mitral valve prolapsus, ages 16-51 years old (mean 32) and 20 age and sex matched controls are included in the study. QTc interval and vanil mandelic acid, metanephrin levels in 24 hours urine are measured in both groups.

Mean VMA value in mitral valve prolapsus group was 10.65 ± 3.4 mgr/day and metanephrine was 0.92 ± 0.19 mgr/day. Mean values in control group were 4.95 ± 1.3 and 0.55 ± 0.19 respectively. Difference was statistically significant ($p < 0.005$).

24 hours Holter monitoring of patients with mitral valve prolapsus showed that there is not any significant difference concerning the frequency of ventricular and supraventricular premature contractions in patients with high and normal levels of urine VMA in study group ($p < 0.01$).

As a conclusion, high catecholamine levels does not seem responsible from arrhythmia and resting repolarization abnormality in patients with idiopathic mitral valve prolapsus syndrome and prevalence of QT prolongation is not high from normal population.

Key Words: Mitral valve prolapsus, QT interval

Turk J Cardiol 1992, 5:122-125

Mitral valv prolapsusu sendromu, üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir hastalık olmakla bir-

Geliş Tarihi: 15.5.1991

Kabul Tarihi: 25.5.1991

Yazışma Adresi: Dr.Hasan GÖK
Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi
Kadıköy, İSTANBUL

likte fizyopatolojisine ilişkin kesin veriler yoktur. Mitral valv prolapsusu sendromunda, adrenerjik tonus artışı yanında, adrenerjik stimülasyonlara karşı artmış duyarlılık söz konusudur (1,2). Bu yöndeki bazı çalışmalarda isoproterenol infüzyonları sırasında, kalp hızı artışında ve diastol süresindeki kısalmada belirginlikle birlikte, QT mesafesinde elektromekanik sistole oranla uzamanın kontrol grubundan

daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (1,3). Günlük aktiviteler sırasında da, spontan olarak katekolamin yüksekliğinin yol açtığı bu elektromekanik asenkroninin aritmik provakasyon mekanizmasından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (1,2,3,4,5,6). Bu nedenle çalışmamızda katekolamin düzeyleri ile QTc mesafesi ve aritmi frekansı arasındaki ilişki incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya yaşları 16-51 arasında değişen (ort.32) 16 kadın, 4 erkek toplam 20 idiopatik mitral valv prolapsusu hastası ile yaş ve cinsiyet yönünden benzerlik gösteren 20 kontrol alınmıştır.

Tanı; fizik muayenede sistolik üfürüm ve/veya klik duyulan hastaların ekokardiyografik olarak incelenmesiyle konmuştur. Ekokardiyografik tetkikte, hastalar sol lateral pozisyona getirilerek, parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluk eksenlerinin M-Mode ve iki boyutlu olarak değerlendirilmesi ve Doppler incelemesi yapılmıştır. Tanı standart kriterlere göre konulmuştur (7). Hasta ve kontrol gruplarında elektrokardiyogramda QT mesafesini etkileyebilecek ilaç kullanımı ve elektrolit değişikliği saptanmamıştır. Elektrokardiyogramlar tek kanallı ve 12 derivasyonlu elektrokardiyografi cihazları ile alınmıştır. QT mesafeleri D2 derivasyonundan ölçülerek kalb hızıyla düzeltilmiş olarak değerlendirilmiş ve her iki grup QT süreleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarında 24 saatlik idrarda vanil mandalik asit ve metanefrin seviyelerine bakılmıştır.

Hasta grubu ayrıca 24 saatlik Holter monitorizasyonu ile aritmi yönünden incelenmiştir. Prolapsus grubunda VMA ve metanefrin düzeyleri normal sınırlarda olan 7 hasta ile normalin üzerinde olan 13 hasta QTc süreleri ve 24 saatlik Holter izleminde saptanan ventriküler ve supraventriküler erken atımların sıklığı yönünden karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz: Grup ortalamaları arası farkın önemi için student-t-testi, VMA düzeyleri ile QTc intervali ve aritmi arasında korelasyon analizi yapılmıştır.

BULGULAR

Hastaların semptom yönünden değerlendirilmesinde, hepsinde göğüs ağrısı ve %70 oranında göğüs ağrısına eşlik eden palpasyon yakınması vardı. Sadece bir hasta (%5) senkop tarif ediyordu.

Hastaların ekokardiyografik değerlendirilmelerinde mitral valv prolapsusu ile birlikte 2 olguda (%10) 1° mitral yetmezliği 2 olguda ise 2° mitral yetmezliği saptanmıştır. Mitral valv prolapsusu yanında 1 olguda sub-aortik diskret membran gözlenmiştir.

Hasta grubunda düzeltilmiş QT mesafesi ortalaması 415 ± 42 msn (360-445 msn) kontrol grubunda ise ortalama 411 ± 21 msn (365-440 msn) arasında ölçülmüş ve grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$).

Hastaların 24 saatlik idrarlarında bakılan VMA düzeyleri ortalama 10.65 ± 3.4 mgr/gün (7.3-19.4 mgr/s), metanefrin düzeyleri ise ortalama 0.92 ± 0.6 (0.28-3.7 mgr/s) olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda ise sırasıyla 4.95 ± 1.38 mgr/gün (1.7-7.9 mgr/g) ve 0.55 ± 0.19 mgr/g (0.21-0.98 mgr/g) bulunmuştur. Grup ortalamaları arası fark her iki değer için de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.005$).

Prolapsus grubundaki hastalardan VMA değerleri normalin üzerinde (N:2-10 mgr/g) olan 13 hasta ile normal düzeylerde olan 7 hastanın düzeltilmiş QT süreleri karşılaştırılmıştır. VMA düzeyi yüksek olan grupta, ortalama QTc -415 ± 15 msn, VMA düzeyi normal olan grupta ise ortalama QTc $=413 \pm 22$ msn olarak hesaplanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışma grubundaki olguların 24 saatlik idrarlarındaki VMA ve metanefrin düzeyleri ile aynı süredeki Holter izleminde saptanan ventriküler ve supraventriküler erken atımların sıklığı arasındaki korelasyon saptanmamıştır ($r=0.34$).

TARTIŞMA

QT mesafesindeki uzama mitral valv prolapsusunun tanımlanmış bir özelliği olarak ileri sürülmekle birlikte bu bulgunun prevalansına ilişkin farklı yayınlar vardır (5,8-13). Otonomik disfonksiyon sonucu olarak sempatik kontroldaki değişiklik QT intervalindeki uzamadan sorumlu olabilir. QT intervalindeki uzama ise ventriküler erken atımları başlatarak hayatı tehdit eden aritmilere yol açabilir (4,5,6,12).

Stellat ganglion seviyesinde sağ adrenerjik terminallerdeki iskemik değişikliklerin sol stellat sempatik trafiği artırarak QT intervalinde uzama ve ventriküler taşikardi-fibrilasyona yol açabileceği de öne sürülmektedir (14,15).

Mitral valv prolapsusu sendromu konstitüsyonel, nöroendokrin kardiyovasküler bir proses olarak değerlendirilmelidir (16,17). Patogenezine yönelik araştırma amacıyla 24 idrar katekolamin metabolitlerini ölçüldü ve kontrol grubu ile arada istatistiksel olarak önemli fark saptandı. Bu sonuçlar literatürdeki bazı çalışmalar ile uyumlu olarak değerlendirildi (4,5).

Ancak söz konusu çalışmalarda 24 saatlik idrar katekolamin düzeyleri ile ambulatuvar olarak saptanan ventriküler erken atımların sayısı arasındaki korelasyonu çalışmamızda saptayamadık. Çünkü prolapsus grubunda idrar katekolamin metabolitleri yüksek hastalar ile normal sınırlar içerisinde olanlar arasında ventriküler erken atımların frekansı yönünden bir fark gözlemedik.

Bu araştırma sonuçları mitral valv prolapsusu hastalarında normal populasyondan yüksek katekolamin düzeyleri olduğu yolundaki izlenimleri destekler niteliktedir. Ancak artmış sempatik aktivitenin QTc intervalinden ne ölçüde sorumlu olduğu konusu tartışmalıdır. Zaten QTc intervalindeki uzamanın prevalansına ilişkin yayınlar farklılık göstermektedir (5,6,8,12). QTc intervalindeki uzama prevalansının %26-91 arasında değiştiği belirtilmektedir (12). Framingham çalışmasında ise mitral valv prolapsusunda QTc uzaması olmadığı izlemi alınmıştır (13).

Tüm hastalarımız semptomatik olmasına rağmen biz, QTc intervalini bu çalışma grubunda kontrolden farklı bulmadık. Grup ortalamaları normal sınırlar içerisindeydi ve gruplar arasında fark yoktu.

Farklı sonuçların çalışmalara alınan hasta popülasyonlarının seçimi veya yöntem farklılıklarından kaynaklandığı belirtilmektedir (20). Örneğin prevalansın %91 olarak verildiği Bekheit ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hasta grubunun çok heterogen olduğu ve sadece M-Mode ekokardiyografik inceleme yapıldığı görülmektedir (8). QTc uzamasının semptomatik hastalarda sık gözlemlendiği bildirilen, Ware ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, bizim sonuçlarımız ile uyumlu görünmektedir (18). Diğer yandan Demeria ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise QTc aralığı ile kardiyak aritmiler arasında bir ilişki gösterilememiştir (11). Buna paralel olarak Kligfield ve arkadaşları QT intervali ile aritmi arasında bir korelasyon saptayamamışlardır (19). Bu çalışmada da QT intervalinin kontrol grubundan farklı olmayışı söz konusu çalışmalarda varılan sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Bu çalışma grubundaki hastalarda katekolamin düzeyleri yüksek yada normal olsun aritmi prevalansının düşük olduğu saptanmış ve aradaki fark önemli bulunmamıştır. Bu Kramer ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma ile uyumlu görünmektedir (20). Sonuç olarak sempatik tonus artışının aritmiye yol açan tek faktör olmadığı izlenimi doğmuştur.

Chesler ve arkadaşlarının QT intervali ile ani ölüm arasında bir ilişki bulamayışları tek başına QT intervalindeki uzamanın, ani ölüm konusunda belirleyici olamayacağı görüşünü destekler niteliktedir (14). Davies ve arkadaşları 13 ani ölüm görülen mitral valv prolapsus vakasında, nekropside 2/3 oranında önemli mitral regurjitasyonu belirtileri ve korda rüptürü saptamışlardır (21).

Son yıllarda, mitral valv prolapsusunda ani ölüm insidansının, sol ventrikül fonksiyonunu bozacak ölçüde önemli mitral regurjitasyonu olan vakalarda arttığı eğilimi ağırtaştır (18). Bu hastaların ambulatuvar izleminde ventriküler ektopi artmış olduğundan aritmi sorumlu görülmele birlikte QT uzaması gözlenmemiştir.

Çalışmamızda anatomik mitral valv prolapsusu olgularının bir kısmında katekolaminlerin idrar metabolitlerinin yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. Tüm semptomatik olan grupta hastaların bir kısmında semptomlar tamamen mitral valv disfonksiyonuna bağlıdır. Katekolamin düzeyleri yüksek olanlarda ise nöroendokrin otonomik disfonksiyonuna bağlı semptomlar ön planda olabilir (22,23,24). MVP sendromu olarak nitelendirilecek bu ikinci grup hastaların tedavisinde beta-blokerlerin önemi daha fazla olmalıdır. Bu nedenle hastaların tedavilerinin planlanmasında katekolamin düzeylerinin bilinmesi yararlı olur.

KAYNAKLAR

1. Boudoulas H, Kolisbash A, Baker P, King B, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome A diagnostic classification and pathogenesis of symptoms. *Am Heart J* 1989; 118:796-818.
2. Boudoulas H, Reynold JC, Mazzaferri E, Wooley CF. Mitral valve prolapse syndrome: the effect of adrenergic stimulation. *J Alii Coll Cardiol* 1983; 634-44.
3. Boudoulas II, Rittgers SE, Lewis RP, Leier CV, Weisler AM. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. Implications for myocardial perfusion. *Circulation* 1979;60:164-9.
4. Pastemac A, Tubeni JF, Puddu PE, Krol RB, Camplain J. Increased plasma catecholamine levels in patients with symptomatic mitral valve prolapse. *Anı J Med* 1982; 73:783-90.

5. Puddu P, Pastemac A, Tabru J, Krol R, Farley L. QT interval prolongation and increased plasma catecholamine levels in patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1983; 105:422.
6. Ratshin RA, Hunt D, Russell RO, Rackby EE. QT Interval Prolongation, Paroxysmal Ventricular Arrhythmias and Convulsive Syncope. *Ann Int Med* 1971; 75:919-24.
7. Feigenbaum H. *Echocardiography*. Philadelphia: Lea and Febiger 1986; 269-275.
8. Bekheit S, Ali A, Deglin S, Jain A. Analysis of QT interval in patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Chest* 1982;81:620-5.
9. Hancock EW, Colin K. The syndrome associated with mid-systolic click and late systolic murmurs. *Am J Med* 1966; 4:183-95.
10. Swartz MH, Teicholla LE, Donoso E. Mitral Valve prolapse a review of associated arrhythmias. *Am J Med* 1977; 62:377-89.
11. Demeria AN, Amsterdam EA, Wismeria LA, Newmann A, Mason DT. Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 113:1281-9.
12. Cowen MD, Fye WB. Prevalance of QTc prolongation in women with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1989; 63:133-4.
13. Levy D, Savage D. Prevalance and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113:1281-89.
14. Chesler E, King RA, Edwards JE. The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation* 1983; 67:632-9.
15. Winkle RA, Lopes GM, Popp RL, Hancock EW. Life threatening arrhythmias in mitral valve prolapse syndrome. *Am J Med* 1976;60:961-7.
16. Swartz HM, Teichollz LE, Donoso E. Mitral valve prolapse-a review of associated arrhythmias. *Am J Med* 1977; 62:377-89.
17. Duren DR, Beeker AF, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:42-7.
18. Ware AJ, Magro SA, Luck JC, Mann DE, Nielson AP, Rosen KM, Wyndhem C. Conduction system abnormalities in symptomatic mitral valve prolapse: an electrophysiologic analysis of 60 patients. *Am J Cardiol* 1984; 53:1075-8.
19. Klingfield P, Levy D, Devereux RB, Savage D. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. 1987; 113:1298-307.
20. Kramer HM, Klingfield P, Devereux RB, Savage D, Kramer-Fox R. Arrhythmias in mitral valve prolapse, effect of selection bias. *Arch Intern Med* 1984; 144:360-4.
21. Davies MJ, Moore BP, Briaimbridge MV. Floppy mitral valve. Study of incidence, pathology and complications in surgical, necropsy and forensic material. *Br Heart J* 1978; 40:468-81.
22. Boudoulas H, Reynold JC, Mazzafaeri E, Wooley CF. Metabolic studies in mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1980;61:1200-5.
23. Boudoulas H, Geleris P, Lewis RP, Leier CV. Effect of increased adrenergic activity on the relationship between electrical and mechanical systole. *Circulation* 1981; 64:28-33.
24. Gaffney AF, Karlsson ES, Cambell W, Schult JE, Nixon JW. Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation* 1979; 59:894-901.