

Brugada Sendromu Hastalarında Repolarizasyon Parametrelerinin Klinik Önemi

Clinical Significance of Repolarization Parameters in Brugada Syndrome Patients

Kıvanç Yalın¹, Tümer Erdem Güler², Tolga Aksu², Ebru Gölcük³, Kamil Adalet⁴

¹Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

³Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Brugada Sendromu (BS) ani ölüm riskinin arttığı kalıtsal bir hastalıktır. Mevcut risk parametreleri yetersizdir. Artmış T dalga alternansı (TDA) ve uzamış T dalgası pik-son süresi (Tp-e) ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir. Bu çalışmada TDA ve Tp-e süresinin BS hastalarındaki rolü araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 13 BS hastası ve 11 kontrol alınmıştır. BS ve kontrollerde TDA ve EKG kaydedilmiştir. Hastalar ve kontroller ventriküler aritmi açısından takip edilmiştir.

BULGULAR: BS ve kontrollerde TDA negatif saptanmıştır. Ancak BS hastalarında Tp-e süresi kontrollere göre daha uzun saptanmıştır. Ayrıca takipte ventriküler aritmi gelişen hastaların tümünde Tp-e 100 ms' nin üzerindedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: BS hastalarında TDA uygun olmayan bir testtir, Tp-e süresinin uzaması BS hastalarında artmış risk ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Brugada Sendromu; T dalga alternansı; Tp-e intervali; repolarizasyon; ventriküler aritmi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Brugada syndrome (BS) is a genetic disease with increased risk of sudden cardiac death. Increased T wave alternans (TWA) and prolonged T wave peak to end (Tp-e) interval are linked to sudden cardiac death. In the present study, we investigated the role of TWA and Tp-e interval in BS.

METHODS: Thirteen BS and 11 controls were included. TWA and ECG were recorded. Patients and controls were followed for ventricular arrhythmias.

RESULTS: TWA study was negative in BS and controls. Tp-e interval was longer in BS than controls. Furthermore, during f/u all patients with ventricular arrhythmias had Tp-e interval longer than 100 ms.

DISCUSSION and CONCLUSION: TWA is an inappropriate test for BS, prolonger Tp-e may be related to increased risk in BS patients.

Keywords: Brugada Syndrome; T wave alternates; Tp-e interval; repolarization; ventricular arrhythmia

İletişim / Correspondence:

Dr. Kıvanç Yalın

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

E-mail: yalinkivanc@gmail.com

Başvuru Tarihi: 04.08.2017

Kabul Tarihi: 05.11.2017

GİRİŞ

Brugada Sendromu yapısal olarak normal olan kalplerde ani kardiyak ölüm riskinin arttığı kalıtsal bir hastalıktır (1). Tanısı için spesifik EKG paterni gerekli olan hastalıkta risk belirlenmesi halen büyük sorun teşkil etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda depolarizasyon ve repolarizasyon anormalliklerinin polimorfik ventriküler taşikardi gelişiminde sorumlu olduğu gösterilmişse de, aritmogenezin net mekanizması ortaya konulmuş değildir (2).

Ventriküler aritmilerin varlığı, senkop, spontan tip 1 EKG bulunması gibi klinik parametrelerin yanında programlı ventriküler uyarılar ile ventriküler taşikardi indüklenmesi ICD (implante edilebilir kardiyovertör/defibrilatör) implantasyonu kararını verdirmede kullanılan klasik risk belirteçleridir (3). Ancak, yapılan Raju ve ark. tarafından yapılan çalışmada takipler sırasında ani kardiyak ölüm gelişen hastaların %68' inde klasik anlamda ICD endikasyonu bulunmamaktadır (4). Bu nedenle yeni ve farklı risk ölçer metodlara ihtiyaç vardır.

Mikrovolt T dalga alternansı (TDA) bir çok hasta grubunda ani kardiyak ölümü predikte ettiren umut vaat eden bir yöntemdir. T dalgasının zamansal ve uzaysal olarak amplitüd ve şekil vurudan vuruya değişimi değerlendirilmektedir (5-11). Brugada Sendromu' nda da repolarizasyon anomalileri ve özellikle Na kanal blokeri maruziyeti sonrası T dalga alternansı bildirilmiştir (12-19). Bununla birlikte T dalgası piki ile T dalgası sonuna kadar olan Tp-e intervali transmural repolarizasyon heterojenitesi ile ilişki olup, farklı hastalık tiplerinde ani ölüm riski ile ilişkili saptanmıştır (20-22). Bu çalışmada repolarizasyon anormalliği bilinen Brugada Sendromu hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda TDA ve Tp-e intervalini karşılaştırmayı ve Brugada sendromu hastalarının takibinde gelişen ventriküler taşikardi ve fibrilasyon ile bu parametrelerin ilişkisini saptamayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma etik kurul onayı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan alınmıştır. Katılımcılar çalışma için yazılı onam vermişlerdir. Çalışmaya 13 adet Brugada Sendromu (12E, 1K) tanısı konulmuş olan

hasta ile yaş-cinsiyet olarak eşlenmiş 11 sağlıklı yetişkin dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun bazal klinik verileri Tablo 1' de sunulmuştur.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun bazal klinik özellikleri.

	Hasta Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=11)
Erkek	12/13	8/11
Medyan yaş	31	32
Senkop	10/13	0/11
AKÖ öyküsü	3/13	0/11
SVT	0/13	0/11
AKÖ aile öyküsü	3/13	0/11
ICD implantasyonu	8/13	0/11
PES ile PVT/VF indüklenmesi	6/13	-
Spontan tip 1 EKG	7/13	0/11
Ajmalin ile tip 1 EKG oluşması	6/13	0/11

AKÖ: Ani kardiyak ölüm, SVT: supraventriküler taşikardi, ICD: implante edilebilir kardiyovertör-defibrilatör, PES: programlı elektriksel stimülasyon, PVT:polimorfik ventriküler taşikardi, VF: ventriküler fibrilasyon

Çalışmaya katılan bireylerin anamnezleri alınmış, fizik muayeneleri yapılmıştır. Her bireye olası kardiyopati yönünden transtorasik ekokardiyografi uygulanmıştır. 12 derivasyonlu EKG kayıtları alınmış olup, tüm katılımcılara egzersiz stres testi sırasında“modified moving average” yöntemi ile TDA (GE CASE 8000, Milwaukee, WI, USA) çalışması yapılmıştır. V1 ve V2 elektordu 4. İnterkostal aralığa yerleştirilerek inceleme yapılmıştır. TDA ölçümü yapılırken gürültünün etkisini azaltmak için ağırlık faktörü 1/8 seçilmiş ve test sonucunda 3 ayrı değer belirlenmiştir. TDA_{tot} tüm 12 derivasyonun değerlendirilmesi ile elde edilmiş, TDA_{prek} yalnızca prekordiyal derivasyonların değerlendirilmesi ile elde edilmiş, TDA_{V1-3} ise yalnızca V1-3 arasındaki derivasyonların değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Egzersiz stres testinde prekordiyal kayıtların ekstremitelerine göre daha az gürültülü olabilmesi ve Brugada Sendromu' nda V1-3 derivasyonlarının daha fazla etkilenmesi nedeniyle bu ayırım uygulanmıştır. 65uV üzerindeki TDA değeri, 10uV' tan daha düşük gürültü varlığında pozitif olarak kabul edilmiştir (23).

QT, QTc ve Tp-e süreleri manuel olarak hesaplanmıştır. EKG'ler standard dijital 12 derivasyonlu kayıt edici tarafından 25 mm/sn hız ile kaydedilmiştir. P dalgası bazal çizgiden yukarı

yönlü ilk görülen defleksiyon olarak tanımlanmış, P dalgası sonu bazal çizgiye geri dönüş olarak tanımlanmıştır. QT intervali QRS başlangıcından T dalgasının bazal çizgiye döndüğü yere kadar olan zaman olarak tanımlanmıştır. QTc Bazett formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Tp-e T dalgası piki ile T dalgası sonu arası olarak belirlenmiştir. T dalgası sonu T dalgasının inen eğiminin tanjantının izoelektrik çizgiyi kestiği yer olarak kabul edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu senkop, ani kardiyak ölüm ve ICD şokları açısından üç aylık periyodlar ile kontrol edilmiştir.

İstatistik analiz SPSS, 22. Sürüm (IBM) programı ile yapılmıştır. Sayısal veriler ortalama +/- standard sapma olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tüm Brugada Sendromu hastaları semptomatiktir (10 hastada senkop, 3 hastada geçirilmiş kardiyak arrest öyküsü mevcuttur). Yedi hastada spontan tip 1 Brugada paterni kaydedilmiş olup, 6 hastada ajmalin ile tip 1 EKG açığa çıkarılmıştır. Oniki hastada elektrofizyolojik çalışma uygulanmıştır ve 6 hastada ventriküler aritmi indüklenmiştir. ICD implantasyonu 9 olguya uygulanmış olup, 4 hasta işlemi kabul etmemiştir. Bir hasta uzun süreli kontrolden çıkmıştır. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiştir. BShastalarda TDA sonuçları sırasıyla, TDA_{tot} 18.7 +/-6.8, TDA_{prek} 17.0 +/-6.9, TDA_{V1-3} ise 15.5 +/-5.5 saptanmıştır. Kontrollerde ise TDA_{tot} 24.0 +/-12.2, TDA_{prek} 19.9 +/-10.9, TDA_{V1-3} ise 18.6 +/-11.2 saptanmıştır. Tüm değerler negatif olarak değerlendirilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan TDA değerleri arasında fark saptanmamıştır. Hastalar ile kontrollerin yüzeyel EKG repolarizasyon parametreleri karşılaştırıldığında QT ve QTc süreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamış iken, Tp-e süresi Brugada Sendromu grubunda istatistiksel olarak daha uzun bulundu (Tablo 2).

Ortalama 22 +/-8 aylık izlem sırasında Brugada Sendromu tanılı 3 hastada uygun ICD şoku, 2 hastada uygunsuz ICD şoku (1 hastada sinüs taşikardisi nedeniyle, 1 hastada T dalgası aşırı-

algılanması nedeniyle) görülmüştür. Senkop veya mortalite görülmemiştir. Kontrol grubunda semptom görülmemiştir. İzlem süresince ventriküler aritmi nedeniyle ICD şoku alan hastaların tümünde Bazal tip 1 BS EKG' si, programlı ventriküler uyarılar ile ventriküler aritmi indüklenebilirliği mevcut iken, bir hastada ailede ani ölüm öyküsü mevcuttur. Hastaların birinde geçirilmiş kardiyak arrest ve başarılı defibrilasyon öyküsü, kalan 2 hastada senkop mevcuttur. Ancak bu hastalarda TDA negatif saptanmış, Tp-e süresi BS hastaları daha önce risk faktörü olarak belirlenen 100 ms' den uzundur (24).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun repolarizasyon parametreleri

	Hasta	Kontrol	p
TDA _{tot} (uV)	18.7 +/-6.8	24.0 +/-12.2	NS
TDA _{prek} (uV)	17.0 +/-6.9	19.9 +/-10.9	NS
TDA _{V1-3} (uV)	15.5 +/-5.5	18.6 +/-11.2	NS
QT (ms)	378 +/-32	390 +/-28	NS
QTc (ms)	406 +/-43	418 +/-38	NS
Tp-e (ms)	126 +/-30	89 +/-13	<0.001

TDA_{tot}: Tüm derivasyonlara ait T dalga alternansı, TDA_{prek}: prekordiyal derivasyonlara ait T dalga alternansı, TDA_{V1-3}: V1-3 derivasyonlarına ait T dalga alternansı, Tp-e: T dalgası pik son arası intervali.

Tablo 3: İzlem süresince ventriküler aritmisi olan hastaların klinik özellikleri

Yaş	Aile öyküsü	EKG	PVS	Senkop	ICD	Bazal EKG
27	-	Tip1	+	Arrest	PVT	Tip 1
25	+	Tip 1	+	+	VF	Tip 1
24	-	Tip 1	+	+	PVT	Tip 1

TARTIŞMA

Brugada Sendromu özellikle genç popülasyonu etkileyen yapısal kalp hastalığı olmayan kişilerde önemli bir ani kardiyak ölüm nedenidir. Klasik risk faktörlerinin bazı hastalarda yetersiz kalması nedeniyle yeni risk parametrelerine ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; (i) Brugada Sendromlu tüm hastalarda egzersiz testi sırasında MMA yöntemiyle ölçülen TDA negatif saptanmıştır, (ii) Brugada Sendromu için daha spesifik olan V1-3 arasındaki elektrodlar değerlendirildiğinde TDA yine negatiftir ve kontrol

grubundan farksızdır, (iii) yüksek riskli grupta tanı sırasında negatif saptanmış olan TDA takipte ventriküler aritmisi olan hastalarda da negatiftir. Bu yönüyle TDA' nın Brugada Sendromu tanısında veya risk belirlenmesinde kullanımının uygun olmadığı düşünülmüştür. Tada ve ark. bir sodyum kanal blokeri olan pilsikainid ile provoke olan makroskopik TDA' nın spontan ventriküler fibrilasyon gelişimi predikte ettirdiğini bildirmiştir (25). Uchimura Makita ve ark. MMA yöntemi ile V2' de bakılan TDA >60uV olan olgularda ventriküler fibrilasyon insidansının daha fazla olduğunu saptamıştır (26). Bizim çalışmamız ile benzer negatif sonuçlar Kirchhof ve ark. tarafından bildirilmiştir (27). Literatürdeki farklı sonuçlar hastalığın patogenezindeki heterojeniteden ve dinamik natüründen kaynaklanıyor olabilir. Brugada Sendromu hastalarında TDA sonuçlarını sunduğumuz bilimsel mektuba yanıt olarak Verrier testin egzersiz sırasında bakıldığına işaret etmiştir (28). Brugada Sendromu hastalarında bilindiği gibi ventriküler fibrilasyon genellikle uyku sırasında oluşur, bununla birlikte Brugada EKG bulguları parasempatometik ilaçlar ve vagal tonusun arttığı durumlarda belirginleşebilmektedir. Bu nedenle egzersiz stres testi gibi sempatik tonusun daha aktif olduğu koşullarda TDA negatif saptanmış olabilir. Gece süresince Holter aracılığıyla bakılan TDA' nın malign aritmilerin prediktörü olabileceği bildirilmiştir (29).

Çalışmamızda diğer bir gözlemi Brugada Sendromu tanı hastalarda kontrol grubuna göre uzamış Tp-e süresidir. Bu süre transmural repolarizasyon heterojenitesi ile ilişkilidir. Brugada Sendromu olgularında sorun sıklıkla sağ ventrikül çıkış yolunun epikardiyal yüzeyindeki defektif elektriksel aktiviteden kaynaklanmakta olup, bu bölgenin ablasyonu EKG bulgularını düzeltebilmektedir (30). Ventrikül duvarının bir bölümünde daha baskın olan elektriksel anormallik Tp-e süresinde artışa neden oluyor olabilir. Castro Hevia ve ark. Brugada Sendromu olgularında Tp-e süresinin 100 ms üzerinde olmasının riski arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda izlemde ventriküler aritmi gelişen 3 hastada da Tp-e süresi 100 ms üzerindedir ve çalışmamız sonuçları mevcut literatür ile uyumludur. Tp-e süresinin uzun oluşu hem Brugada sendromu tanısını desteleyebilir

hem de riski belirtebilir. Çalışmamız hasta sayısı kısıtlı olduğundan konu ile ilgili daha geniş hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Brugada Sendromu hastalarında repolarizasyon parametrelerinin değerlendirildiği çalışmamızda egzersiz testi sırasında MMA yöntemi ile değerlendirilen TDA' nın uygun bir test olmadığı, Tp-e süresi uzunluğunun Brugada Sendromu ile ilişkili olabileceği ve risk tayininde kullanılabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-70.
2. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: Depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 367-78.
3. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32: 169-76.
4. Raju H, Papadakis M, Govindan M, et al. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada Syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2340-5.
5. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of micro-volt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008; 118:2022-8.
6. Cox V, Patel M, Kim J, et al. Predicting arrhythmia-free survival using spectral and modified moving average analysis of T-wave alternans. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:352-8.
7. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict

ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol* 2002; 92:541-9.

8. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J* 2007; 28:2332-7.

9. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2275-84.

10. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:75-82.

11. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2268-74.

12. Nishizaki M, Fujii H, Sakurada H, et al. Spontaneous T wave alternans in a patient with brugada syndrome-responses to intravenous administration of class I antiarrhythmic drug, glucose tolerance test, and atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16:217-20.

13. Tada H, Nogami A, Shimizu W, et al. ST segment and T wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *PACE* 2000; 23:413-5.

14. Chinushi M, Washizuka T, Okumura H et al. Intravenous administration of class I antiarrhythmic drugs induced T wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12:493-5.

15. Chinushi Y, Chinushi M, Toida T et al. Class I antiarrhythmic drug and coronary vasospasm-induced T wave alternans and ventricular tachyarrhythmia in a patient with Brugada syndrome and vasospastic angina. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:191-4.

16. Takagi M, Doi A, Takeuchi K et al. Pilsicanide-induced marked T wave alternans and ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:837.

17. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y et al. Intravenous administration of class I antiarrhythmic drug induced T wave alternans in an asymptomatic Brugada syndrome patient. *PACE* 2003; 26:1900-3.

18. Morita H, Morita ST, Nagase S, et al. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1624-31.

19. Morita H, Nagase S, Kusano K et al. Spontaneous T wave alternans and premature ventricular contractions during febrile illness in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:816-8.

20. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp- Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008; 41:575-80.

21. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002; 25:335-9.

22. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009; 42:555-60.

23. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 2;47:1828-34

24. Yalin K, Golcuk E, Teker E et al. Is there a role of MMA T wave alternans for risk assessment in Brugada Syndrome? *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:702-4

25. Tada T, Kusano KF, Nagase S et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:56-61.

26. Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Sairaku A, et al. Time-domain T-wave alternans in lead V2 is useful for predicting ventricular arrhythmias in

patients with Brugada Syndrome [abstract].
Circulation 2013; 128: A16522.

27. Kirchhof P, Eckardt L, Rolf S, et al. T-wave alternans dose not assess arrhythmic risk in patients with Brugada syndrome. Ann Noninvasive Electrocardiol 2004; 9:162-5.

28. Verrier RL. Comment on "Is there a role of MMA T wave alternans for risk assessment in Brugada Syndrome?" Anadolu Kardiyol Derg 2014; 14:96.

29. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, et al. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. Heart Vessels 2016; 31:947-56.

30. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, et al. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015; 8:1373-81.