

KORONER STENT İMPLANTASYONU SONRASI RESTENOZUN BELİRLENMESİNDE QT DİSPERSİYONU*

Özhan GÖLDELİ, Önder KIRIMLI, Özgür ASLAN, Özer BADAĞ, Sema GÜNERİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada tek damar hastalığı nedeniyle koroner stent implantasyonu yapılan hastaların işlem öncesi ve sonrası EKG'leri değerlendirildi.

Derivasyonlar arasındaki QT intervali farklılıkları olarak tanımlanan QT dispersiyonunun (QTd) ventriküler repolarizasyondaki bölgesel değişiklikleri yansıttığı ve indirekt olarak aritminin belirleyicisi olduğuna inanılmaktadır.

Stent implantasyonu sonrası restenozun belirlenmesinde non-biyaziv olarak kullanılabilen, güvenilir bir belirleyici yoktur. Koroner stent uygulanan hastalarda koroner revaskülarizasyonun QTd üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı koroner stent uygulaması sonrası restenozun tespiti edilmesinde QTd'nin rolünün araştırılmasıydı. Restenoz olan (n=21) ve olmayan (n=27) toplam 48 hastada (33'ü erkek, ortalama yaş 58±10 yıl) işlem öncesi ve uzun dönem takipte (ortalama 6,8 ± 3,2 ay) 12 derivasyon yüzey EKG ile QTd değerlendirildi. Takip döneminin sonunda her hastaya koroner anjiyografik tetkik yapıldı. Oniki derivasyonlu EKG'de maksimum ile minimum QT intervali arasındaki fark olarak değerlendirilen QTd ve düzeltilmiş QTd (QTcd) istirahat halinde değerlendirildi.

Restenoz saptanmayan 27 hastada QTd ve QTcd değerleri uzun dönem takipte sırasıyla 58 ± 14,4 ms ve 62,8±20,4 ms'den 26,3±9,2 ms ve 29,6±10,6 ms'ye indi (p<0,001, sırasıyla). Buna karşılık restenoz saptanan 21 hastanın uzun dönem takipte QTd ve QTcd değerleri hala yüksekti (51,2±11,4 ve 54,2±15,1); işlem öncesi (50,0±10,1 ve 60,2±14,0) ve uzun dönem değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç olarak, koroner stent implantasyonu sonrası artmış QT intervali dispersiyonunun restenozun belirlenmesinde ucuz ve basit bir belirleyici olabileceği düşünülmüdü.

Anahtar sözcükler: stent, QT dispersiyonu, restenoz

SUMMARY

We studied the ECGs of patients with single vessel disease before and after coronary stent implantation.

The interlead variability of QT interval, known as QT dispersion (QTd), is believed to reflect the regional variations in ventricular repolarization and thus, may provide an indirect marker of arrhythmogenicity.

There are no reliable noninvasive markers of significant restenosis after stent implantation. The effect of coronary revascularization on QTd in patients who underwent coronary stenting has not been investigated extensively. The aim of this study was to evaluate the value of QTd in predicting restenosis after intracoronary stent implantation. QTd with 12 lead surface ECG was measured in 48 patients (pts) (21 with restenosis and 27 without restenosis; 33 male; mean age 58±10 years) before the procedure and after long term follow-up (mean 6.8±3.2 months). All patients had coronary angiographic control at the end of the follow-up period. QTd (as the difference between maximum and minimum QT interval measured from 12 lead ECG) and rate corrected QT (QTcd) were evaluated at rest.

In 27 patients without restenosis, QTd and QTcd decreased from 58.0±14.4 msec and 62.8±20.4 msec to 26.3±9.2 msec and 29.6±10.6 msec in the long term follow-up, respectively (p < 0.001). However, in 21 patients with restenosis, there was no significant change in QTd and QTcd intervals and they were still increased at the end of the long-term follow-up (50.0±10.1 and 60.2±14.0 versus 51.2±11.4 ve 54.2±15.1, respectively) (p > 0.05).

In conclusion, increased QT interval dispersion may be an inexpensive and simple marker of restenosis after intracoronary stent implantation.

Key words: stent, QT dispersion, restenosis,

* Bu çalışma 18-21 Ekim 1998 tarihlerinde Florence İtalya'da yapılan "2nd International Congress on Coronary Artery Disease: From Prevention to Intervention" Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Farmakolojik ve mekanik alanda pek çok yeniliğe rağmen restenoz bugün için perkütanöz revaskülarizasyon tekniklerinin kullanımını sınırlayan en önemli etkidir (1). Balon anjiyoplasti veya yeni gelişen tekniklerle karşılaştırıldığında stent uygulamasının restenozu azalttığı gösterilmiştir (2,3). Bununla beraber stent uygulaması sonrası görülen restenoz önemli bir klinik problem oluşturmaktadır. Sadece 1997 yılında, dünyada yaklaşık 100000 kişi stent restenozu nedeniyle tedavi edilmiştir (2). Stent implantasyonu sonrası restenozu belirlemede güvenilir non-invaziv belirleyiciler yoktur. Hastaların semptomları ve "treadmill" egzersiz testi her zaman restenozu göstermemektedir. QT intervali, depolarizasyon ve repolarizasyon safhalarını içeren ventriküler elektriksel sistolü yansıtmaktadır. Oniki derivasyonlu EKG'de maksimal ve minimal QT interval süreleri arasındaki fark olarak tanımlanan QT dispersiyonunun (QTd), miyokard eksitabilitesinin toparlanmasındaki fizyolojik desenkronizasyonu yansıttığı düşünülmektedir. Artmış QTd'nin ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4-7).

Bu çalışmanın amacı intrakoroner stent implantasyonu sonrası restenozun belirlenmesinde QTd'nin rolünün değerlendirilmesiydi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Nisan 1997 ile Aralık 1998 tarihleri arasında yapılan toplam 228 revaskülarizasyon işlemi arasından, koroner anjiyoplastiyi (PTCA) takiben tek damara (nativ) stent implantasyonu yapılmış 52

hasta değerlendirmeye alındı. Bir hasta subakut oklüzyon (24 saat içinde), 3 hasta ise QT intervalini etkileyecek ilaç kullanımı nedeniyle çalışma dışı bırakıldıktan sonra 48 hasta (33 erkek, ortalama yaş 58 ± 10 yıl, 21 hastada restenoz mevcut ve 27 hastada restenoz mevcut değil) çalışmaya alındı. Her hasta için şu bilgiler kaydedildi: yaş, cins, koroner atherosklerozun major risk faktörleri, dilate edilen lezyon sayısı, damar çapı, lezyonun derecesi (vizüel değerlendirme ile yüzde çap daralması) ve revaskülarizasyon endikasyonu. Hastaların klinik ve işlem özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Perkütan revaskülarizasyon işlemi, stabil angina, anstabil angina veya miyokard infarktüsüne ilişkin yakınmaları olan, elektrokardiyografik ve/veya sintigrafik olarak miyokardiyal iskemi tespit edilmiş ve bir koroner arterde $> 70\%$ darlık saptanmış hastalara uygulandı. Referans damar çapı ≥ 2.5 mm olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Stent implantasyon kriterleri (7) : 1) PTCA sonrasında gelişen diseksiyon veya tıkanma tehdidi (NHLBI sınıflamasına göre gelişen oklüziv diseksiyon) (8), 2) rezidüel stenoz $>30\%$ veya balon anjiyoplasti sonrası oklüziv olmayan diseksiyon, 3) restenotik lezyon veya kronik total oklüzyon idi.

Ağır sol kalp yetmezliği olanlar da çalışmaya dahil edildi ve üst yaş için sınır konmadı. PTCA sonrası trombüs gelişimi stent implantasyonu için kontrendike kabul edilmedi. Akut ya da subakut oklüzyonu olanlar (işlem sonrası 24 saat içinde olan oklüzyonlar), antiaritmik ilaç alanlar ve QT intervalini etkileyebilecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 1. Hasta özellikleri ve yapılan işlemler

	Hastalar (n = 48)	%	Restenoz Var (n=21)	%	Restenoz Yok (n=27)	%
Yaş(yılı)	58.0±10.8	-	56.2±11.2	-	59.4±10.1	-
Kadın	15	31.3	6	28.5	9	33.3
Erkek	33	68.7	15	71.4	18	66.7
Risk faktörleri						
Diabetes M.	13	27	7	33.3	6	22.2
Hipertansiyon	29	60	12	57.1	17	62.9
Hiperlipidemi	32	67	15	71.4	17	62.9
Aile Öyküsü	21	44	9	42.8	12	44.4
Sigara içimi	33	69	15	71.4	18	66.7
Stent implantasyon endikasyonu						
Stabil angina	26	54.5	11	52.3	15	55.5
Anstabil angina	16	33	8	38.1	8	29.6
Yeni MI	6	12.5	3	14.3	3	11.1
Damar						
LAD	24	50	11	52.3	13	48.1
LCx	12	25	5	23.8	7	25.9
RCA	12	25	4	19.0	8	29.6

M: Mellitus, MI: Miyokard İnfarktüsü, LAD: Sol ön inen koroner arter, LCx: Sol sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter

Stent Uygulaması

Çalışmada uzunlukları 12-32 mm arasında değişen Palmaz-Schatz, NIR, Freedom, Multilink, Wieter ve AVE koroner stentler kullanıldı. Stentin uygun yerde olduğu kontrol edildikten sonra 6-16 atmosferde tek inflasyon ile 35-60 saniyede stent yerleştirildi. Sol ön inen artere 24, sirkumfleks

artere 12 ve sağ koronere 12 adet stent yerleştirildi. Stent yerleştirildikten sonra, stentin tam olarak açılmasını sağlamak ve optimal anjiyografik sonuç için kompliyant olmayan balon ile yüksek basınçta ilave inflasyonlar uygulandı.

Tüm hastalara takip periyodunun sonunda koroner anjiyografi uygulandı. Takip dönemi sonunda

Yapılan anjiyografide stent içinde > % 50 darlık restenoz olarak değerlendirildi.

Elektrokardiyografi (EKG)

Standart 12 derivasyon EKG 50 mm/s hızda kaydedildi. Teknik olarak iyi kalitede EKG'ler kaydedildi. QT intervali her derivasyonda QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak ölçüldü. U dalgası varlığında, QT intervali T ve U dalgalarının tepelerinin arasından ölçüldü. T dalgasının son kısmı net görülememesinde veya erken vurulardan etkilendiğinde o derivasyon analiz edilmedi. QT intervalleri Bazett formülü (9) kullanılarak kalp nızına göre düzeltildi (QTc). Standart 12 derivasyonlu EKG'de maksimum ile minimum QT intervali arasındaki fark QTd olarak değerlendirildi. Ölçümler, restenoz olup olmadığından habersiz iki ayrı araştırmacı tarafından yapıldı ve tartışmalı EKG'lerde üçüncü bir kişinin yorumu alındı.

İstatistiksel Analiz

Bütün değerler ortalama \pm SD olarak verildi. İstatistiksel analizler için Mann-Whitney-U testi

kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Restenoz saptanmayan 27 hasta ile restenoz saptanan 21 hasta çalışmada değerlendirildi. Tüm hastalarda tek damar hastalığı mevcuttu. Koroner lezyonlarının anatomik dağılımı şöyleydi: 24 hastada sol ön inen arter lezyonu, 12 hastada sirkumfleks arter ve 12 hastada sağ koroner lezyonu mevcuttu. Koroner stent implantasyonu öncesi ve 6.8 ± 3.2 aylık takip dönemi sonundaki ortalama QTd ve QTcd değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Restenotik ve restenotik olmayan gruplar arasında stent işlemi öncesi anlamlı fark saptanmadı. Restenozu olmayanlarda stent uygulanması öncesindeki ortalama QTd ve QTcd değerleri stent implantasyonu sonrası takip döneminin sonunda anlamlı derecede azaldı (58 ± 14.4 ms ve 62.8 ± 20.4 ms karşılık 26.3 ± 9.2 ms ve 29.6 ± 10.6 ms, $p < 0.001$). Buna karşılık, restenozu olan hastalarda QTd and QTcd intervallerinde takip döneminin sonunda anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo II. Stent öncesi ve takip dönemi sonunda Ortalama QTd ve QTcd değerleri

		Koroner stent öncesi	Uzun dönem (6.9 \pm 3.1 ay)	p değeri
QTd	restenoz olmayanlar (n=27)	58 \pm 14.4	26.3 \pm 9.2	< 0.001
(ms)	restenoz olanlar (n=21)	50 \pm 10.1	51.2 \pm 11.4	> 0.05
	p değeri	> 0.05	< 0.001	
QTcd	restenoz olmayanlar (n=27)	62.8 \pm 20.4	29.6 \pm 10.6	< 0.001
(ms)	restenoz olanlar (n=21)	60.2 \pm 14	54.2 \pm 15.1	> 0.05
	p değeri	> 0.05	< 0.001	

TARTIŞMA

Ventriküler repolarizasyondaki heterojenite artışının malign ventriküler aritmilerin oluşumundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (10-13). Miyokard iskemisinin QTd üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Van de Loo ve ark. çalışmalarında (14) akut miyokard infarktüsli hastalarda QTd değerini 56 ± 24 ms bulurken kontrol grubundakilerde 30 ± 10 ms olarak bulmuşlardır. Moreno ve ark. trombolitik tedavi sonrası TIMI (Thrombolysis In the Myocardial Infarction Study) akım hızları yükseldikçe 12 derivasyon EKG'de QTd değerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (15). Zareba ve ark. ise, JT ve hız yönünden düzeltilmiş JT intervallerini ele aldıkları çalışmalarında miyokard infarktüsli veya anstabil anjinalı hastalardan 2 yıl içinde ölenlerin dispersiyon değerlerinin sağ kalan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (16).

İlk perkutan balon anjioplastinin üzerinden 25 yıl geçmesine karşın restenoz hala en önemli problem olarak durmaktadır. Her yıl milyonlarca insana çeşitli tekniklerle perkutan koroner girişim yapılmakta ve bunların %20 ile 50'sinde 6 ay içinde ciddi restenoz gelişmektedir (17). Restenoz "remodelling", neo-intimal hiperplazi ve tromboz gibi çeşitli olayları içeren multifaktöryel bir süreçtir. Balon anjiyoplastiyi takiben gelişen restenozda başlıca faktör "remodelling" iken stent implantasyonu sonucu gelişen restenozda temel patoloji doku büyümesi ve hiperplazidir. Stent uygulaması ile restenoz oranı belirgin biçimde

düşmesine rağmen restenoz halen önemli klinik bir problemdir. Sadece 1997 yılında dünyada tahminen 100000 kişiye restenoz nedeniyle girişim yapılmıştır (2).

Stent implantasyonu sonrası restenozun değerlendirilmesinde güvenilir, non-invaziv belirleyiciler yoktur. Hastaların semptomları ve "treadmill" egzersiz testi her zaman restenoz konusunda güvenilir bilgiler vermez. Bizim çalışmamızda, restenozu olmayan hastalarda QTd ve QTcd değerleri uzun dönem takipte 58 ± 14.4 ms ve 62.8 ± 20.4 ms'den 26.3 ± 9.2 ms ve 29.6 ± 10.6 ms'ye indi ($p < 0.001$). Buna karşın, restenozu olan hastalarda QTd ve QTcd intervallerinde istatistiksel olarak anlamlı değişme olmadı ($p > 0.05$).

Bu çalışmada stent implantasyonu sonrası takipte restenozu olmayan hastalarda QT interval dispersiyonunun azaldığını gözlemledik. Buna karşın, stent restenozu olan hastalarda aynı dönemde QTd değerinde herhangi bir değişiklik olmadı ve QTd değeri yüksekliğini korudu. Yu ve ark.(18) koroner arter hastalığı olanlarda, QT dispersiyonunun egzersizle istirahatteki oranla önemli ölçüde değiştiğini göstermiş olmalarına karşın biz çalışmamızda istirahat EKG'lerinde QTc ve QTcd değerleri yönünden anlamlı fark tespit ettiğimiz için hastaları egzersiz ile incelemeye gerek görmedik. Bu bulgulara göre stent implantasyonu sonrası restenozun belirlenmesinde QT interval dispersiyonunun ucuz ve basit bir belirleyici olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Norins CR, Topol EJ. Restenosis-narrowing in on the cause and cure. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1997;2:115-140.
2. Mintz GS, Hoffman R, Mehran R, et al. In-stent restenosis: The Washington Hospital Center Experience. *Am J Cardiol* 1998;81 (7A):7E-13E.
3. Gershlick JB, Baron J. Dealing with in-stent restenosis. *Heart* 1998;79:319-323.
4. Yunus A, Gillis AM, Traboulsi M, Duff HJ, et al. Effect of coronary angioplasty on precordial QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997;79:1339-1342.
5. Gabrielli F, Balzotti L, Bandiera A. QT dispersion variability and myocardial viability in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1997;6:61-67.
6. Yunus A, Gillis AM, Duff HJ, Wyse DG, Mitchell LB. Increased precordial QTc dispersion predicts ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:706-708.
7. Antonucci D, Valenti R, Santora GM, et al. Restenosis after coronary stenting in current practice. *Am Heart J* 1998;135:510-518.
8. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Masaya C, Nobuyoshi M, Probst P; on behalf of the REST Study Group. Restenosis Stent (REST) Study: randomized trial comparing stenting and balloon angioplasty for treatment of restenosis after balloon angioplasty (abstract) *J Am Coll Cardiol* 1996;27 (suppl A):139 A.
9. Bazzett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-359.
10. Tarabey R, Sukenik D, Molnar J, Somberg JC. Effect of intracoronary balloon inflation at percutaneous transluminal coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J* 1998;135:519-522.
11. Moore EN. Mechanism and models to predict a QTc effect. *Am J Cardiol* 1993;72:4B-9B.
12. Göldeli Ö, Dursun E, Komsuoglu B. Dispersion of ventricular repolarization: a new marker of ventricular arrhythmias in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:447-450.
13. Ducceschi V, Sarubbi B, Giasi A, et al. Correlation between late duration and QTc dispersion: Is there a causal relationship? *Int J Cardiol* 1996;5:285-290.
14. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser S. Variability in QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:113-118.
15. Moreno F, Villanueva T, Karagounis L, Anderson J, for the TEAM 2 Study investigators. Reduction in QT dispersion by successful thrombolytic therapy in coronary artery disease. *Circulation* 1994;90:94-100.
16. Zareba W, Moss AJ, Saska C. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550-553.
17. Bertrand ME, Belle EV, Fadden EM. Restenosis: Is pharmacological intervention the answer?. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1997;2:147-157.
18. Yu GL, Cheng IR, Zhao SP, Zhuang HP, Cai XY. Clinical significance of QT dispersion after exercise in patients with previous myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1998; 65: 255-260.