

YENİ TANI KONMUŞ SİSTEMİK HİPERTANSİYONLU HASTALARDA MİKROALBÜMİNÜRİ ve QT DİSPERSİYONU

Aziz YAZAR*, Ahmet ÇAMSARI**, Ramazan GEN*, Alper Ahmet KIYKIM*, Kerem SEZER*, Oğuz ULU*

ÖZET

Hipertansif hastalarda mikroalbuminüri (MA), sol ventrikül hipertrofisi (SVH), artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipertansiyonda QT dispersiyonunun normal popülasyona göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı hipertansif hastalarda MA ile QT dispersiyonu arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmaya daha önce tedavi almamış yeni tanı konmuş ardısıra gelen 81 hipertansif hasta ve 33 (15 kadın, 18 erkek, ortalama yaş: 46.2±11.1 yıl) sağlıklı kontrol alındı. Hipertansif hastalar 19 MA pozitif (MA+) (8 kadın, 11 erkek, ortalama yaş: 51.5±9.3 yıl) ve 62 MA negatif (MA-) (29 kadın, 33 erkek, ortalama yaş: 50.2±9.8 yıl) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiyografi, ekokardiyografi, üç kez 24 saatlik idrarda MA tayini ve rutin biyokimyasal testler yapıldı. MA+ ve MA- gruplarda düzeltilmiş QT (dQT) dispersiyonu (sırasıyla 62.1±23.9 ms ve 55.8±19 ms) kontrollere (29.2±10.6 ms) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001). SVH, MA+ (6/19, %31.6) ve MA- (16/62, %25.8) gruplarda yine kontrollere (2/33, %6) göre daha yüksek orandaydı (p<0.05). MA+ ile MA- gruplar arasında dQT dispersiyonu ve SVH açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Tüm gruplarda dQT dispersiyonu sadece MA+ grubundaki sistolik kan basıncı ile anlamlı bir korelasyon göstermekteydi (r=0.648, p=0.003). Yeni tanı konulan hipertansif hastalarda QT dispersiyon sıklığı normal popülasyondan daha fazladır. Hipertansif grupta MA daha sık görülmekle birlikte bu hastalarda renal ve kardiyak tutulum paralel seyretmeyebilir.

Anahtar kelimeler: Mikroalbuminüri, sistemik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, QT dispersiyonu

SUMMARY

Microalbuminuria and QT dispersion in patients with newly diagnosed systemic hypertension. Microalbuminuria (MA) and left ventricular hypertrophy (LVH) are associated with increased cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients. It has been shown to be increased QT dispersion in hypertension. The aim of our study was to examine if there was any association between MA and QT dispersion in hypertensive patients. Eighty-one consecutive newly diagnosed hypertensive patients and 33 healthy controls (15 female, 18 male, mean age: 46.2±11.1 yr) were enrolled in the study. Patients with hypertension were divided into two groups: nine-teen patients in MA positive (MA+) group (8 female and 11 male, mean age: 51.9±9.3 yr) and 62 patients in MA negative (MA-) group (29 female and 33 male, mean age: 50.2±9.8 yr). Echocardiography, 12-lead electrocardiography, three times albumin analysis in 24-hours urine and rutin biochemical tests were performed to all the patients. Corrected QT (QTc) dispersion in MA+ (62.1±23.9 ms) and in MA- (55.8±19 m) groups was significantly higher than controls (29.2±10.6 ms) (p<0,001). The prevalence of LVH was also significantly higher in MA+ (6/19, 31.6%) and MA- groups (16/62, 25.8%) than controls (2/33, 6%) (p<0.05). There was no difference between MA+ and MA- groups with respect to LVH and QTc dispersion (p>0.05). In all the groups, there was a significant correlation only between QTc dispersion and systolic blood pressure in MA+ group (r=0.648, p=0.003). QT dispersion in hypertensive population is significantly higher than healthy population. Renal and cardiac involvement may not occur in parallel fashion in newly diagnosed hypertensive patients.

Key words: Left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, systemic hypertension, QT dispersion

Mecmuaya geldiği tarih: 28.05.2003

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

♦ Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji AD'da yapılmıştır.

GİRİŞ

Mikroalbüminüri (MA) ilk olarak, diyabeti olan hastalarda erken nefropatinin ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir göstergesi olarak ortaya çıkmıştır (8). Daha sonra MA'nin başka klinik durumlarda da önemli bir gösterge olduğu, ateroskleroz ve ölümlerin bağımsız bir belirleyicisi olabileceği yönünde çalışmalar bildirilmiştir (2,4). Hipertansif hastalarda MA'nin kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu ve bu hastaların hedef organ hasarı açısından büyük risk taşıdıkları gösterilmiştir (15). Bir çok çalışmada hipertansif hastalarda MA ile sol ventrikül hipertrofisi (SVH) arasında birlik-telik olduğu bildirilmiştir (13,14). Hipertansif hastalarda SVH, ventriküler aritmiler ve ani kalp ölümleri açısından önemli bir faktördür.

Elektrokardiyogram (EKG)'ın 12 derivasyonundaki QT süreleri arasındaki fark QT dispersiyonu olarak bilinmektedir. Genel olarak QT dispersiyonu (50 ms olması anlamlı olarak kabul edilmektedir (9,16). QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonundaki homojenitenin bozulduğunun ve ventriküler aritmi olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. Hipertansif hastalarda özellikle SVH bulunanlarda QT dispersiyonu artmaktadır (12,17).

Bu çalışmanın amacı tedavi almayan yeni tanı konmuş sistemik hipertansiyonlu hastalarda MA ile QT dispersiyonu arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dallarında yürütüldü. Çalışmaya daha önce tedavi almamış yeni tanı konmuş 81 (37 kadın, 44 erkek) hipertansiyonlu hasta ve 33 (15 kadın, 18 erkek) sağlıklı kontrol alındı.

EKG'da atrial fibrilasyon, dal bloku, atrio-ventriküler blok veya koroner kalp hastalığı-

nı düşündürücek bulgusu olanlar, angina öyküsü, kapak hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, QT süresini değiştirecek ilaç alanlar ve diyabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Hastalar oturur pozisyonda 30 dakika dinlendirildikten sonra sağ koldan ikişer dakika arayla üç kez kan basınçları ölçüldü. Bu üç ölçümün ortalaması alınarak analizlerde kullanıldı. Sistolik tansiyonu 140-159 mmHg veya diyastolik tansiyonu 90-99 mmHg olanlar hafif hipertansiyon, sistolik tansiyonu 160-179 mmHg veya diyastolik tansiyonu 100-109 mmHg arasında olanlar orta hipertansiyon, sistolik tansiyonu (180 mmHg veya diyastolik tansiyonu (110 mmHg olanlar şiddetli hipertansiyon olarak kabul edildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek kilo (kg)/boy (m)² ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı.

Tüm hastaların sigara içme alışkanlığı sorgulandı. Sigara içenler, daha önce sigara içmiş ama sigarayı bırakmış ve sigara içmeyenler olarak hastalar ayrıldılar.

Tüm hastalardan 12 derivasyonlu 25 mm/s hızıyla istirahatte EKG alındı. QT mesafeleri aynı kişi tarafından ölçüldü. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine (T dalgasının T-P izoelektrik hatta döndüğü yer) kadar olan mesafe QT olarak ölçüldü. U dalgasının olduğu durumlarda T ile U dalgası arasındaki en alt nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Mümkün olduğunca her derivasyonda üç ölçümün ortalaması alındı. T dalgasının sonu net olarak seçilemiyorsa bu derivasyon değerlendirme dışı bırakıldı. QT değerlendirmesini yapan kişi hastaların klinik bilgilerine sahip değildi. QT dispersiyonunun değerlendirilebilmesi için en az altı derivasyonda QT'nin ölçülebilmemesi gerekmektedir. EKG'nin 12 derivasyonundaki en uzun QT'den en kısa QT'nin çıkarılması ile QT dispersiyonu hesaplandı. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (dQT) dispersiyonu Bazett formülüne göre hesaplandı (11).

Ekokardiyografik ölçümler Wingmed sistem 5 (1,7 Mhz elektronik prob) ile tecrübeli bir kardiyolog tarafından yapıldı. Ölçümler sırasında sol lateral pozisyon kullanıldı. Ekokardiyografik incelemede sistolik ve diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi. Ölçümler parasternal uzun eksen den alman M-mod görüntüleriyle, tanımlanmış metodlar kullanılarak yapıldı. Her parametre üç atımın ortalaması alınarak hesaplandı. Sol ventrikül hipertrofisi, ekokardiyografik olarak posterior duvar veya interventriküler septum kalınlığının 12 mm'nin üzerinde olduğu durumda var kabul edildi.

MA tayini 24 saatlik idrarda yapıldı. Hastalara idrar toplatmadan önce tam idrar tetkikleri yapıldı, gerektiği durumlarda idrar kültürü alındı ve üriner infeksiyon saptanan veya düşünülen hastalar ile makroskopik ve mikroskopik hematürisi bulunanlar çalışma dışı bırakıldılar. İdrar toplanırken hastaların fazla egzersiz yapmamaları konusunda uyarıldılar. Toplanan idrarlarda MA immünotürbidometrik metod ile çalışıldı. İdrarda MA'si 30-300 mg/gün arasında olanlar MA+, <30 mg/gün olanlar MA- ve >300 mg/gün olanlar makroalbuminürik olarak kabul edildi. Makroalbuminürisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Hastalardan peş peşe üç ölçüm alındı ve bunların en az ikisinde MA'si 30-300 mg/gün olanlar MA+ gruba alındılar. Hastaların tümünün glomerüler filtrasyon hızları normal sınırlardaydı.

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Grupların karşılaştırılması One-Way ANOVA (post hoc test olarak varyanslar homojen ise Tukey, varyanslar homojen değil ise Tamhane testi kullanıldı) ve "Fischer's exact test" ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ durumunda kabul edildi.

BULGULAR

Grupların yaş ve cinsiyet açısından dağılımları uyum içerisindeydi. Gruplar arasında sigara içme oranı ve VKİ açısından bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

MA+ (62.1 ± 23.9 ms) ve MA- (55.8 ± 19 ms) gruplarında dQT dispersiyonu kontrollere (29.2 ± 10.6 ms) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). MA+ ve MA- gruplarında SVH oranı aynı şekilde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı ($p < 0.05$). MA+ ile MA- grupları arasında dQT dispersiyonu ve SVH açısından bir fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0.38$ ve $p = 0.77$). Total kolesterol ve LDL kolesterol MA+ (sırasıyla $p = 0.002$ ve $p = 0.005$) ve MA- (sırasıyla $p = 0.005$ ve $p = 0.011$) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 2). Trigliserid ve HDL kolesterol açısından üç grup arasında fark saptanmadı.

MA+ grubunda MA oranı ile dQT dispersiyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r = -0.16$, $p = 0.48$). Her grupta ayrı ayrı yapılan korelasyon analizlerinde sadece MA+ grubunda dQT dispersiyonu ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($r = 0.648$, $p = 0.003$).

Mikroalbuminüri prevalansı orta (12/40, %30) ve şiddetli hipertansiyonu (6/25, %24)

Tablo 1. Grupların yaş, cinsiyet, sigara içme oranları ve VKİ (vücut kitle indeksi) açısından dağılımları

	MA+ grubu n=19	MA- grubu n=62	Kontrol grubu n=33
Yaş (yıl)	51.5 \pm 9.3	50.2 \pm 9.8	46.2 \pm 11.1
Cinsiyet (K/E)	8/11	29/33	15/18
Sigara	5 (%26.3)	16 (%25.6)*	7 (%21.2)
VKİ	28.4 \pm 4	27.8 \pm 4.1	28.5 \pm 4.1

MA+: Mikroalbuminürisi olan hipertansif hastalar, MA-: Mikroalbuminürisi olmayan hipertansif hastalar, K/E: Kadın/Erkek.

*İki hasta sigarayı bırakmış.

Tablo 2. Grupların dQT (düzeltilmiş QT) dispersiyonu, SVH (sol ventrikül hipertrofisi) ve sistolik/diyastolik KB (kan basıncı) sonuçları.

	MA+ grubu n=19	MA- grubu n=62	Kontrol grubu n=33
dQT dispersiyonu (ms)	62.1±23.9 ¹	55.8±19 ¹	29.2±10.6
SVH	6(%31.6) ²	16(%25.8) ²	2(%6)
Sistolik KB (mmHg)	169.5±12.2 ¹	165.1±14.9 ¹	125±6.9
Diyastolik KB (mmHg)	101.3±7.8 ¹	102.2±6.8 ¹	76.3±6.1
Total kolesterol (mg/dl)	230.1±46.8 ³	215.2±42.4 ³	177.4±57.1
HDL-kolesterol (mg/dl)	47.3±13.1	44.2±12.8	41.8±10.2
LDL-kolesterol (mg/dl)	145.8±33.9 ³	137.2±38.3 ²	108.2±47.2
Trigliserid (mg/dl)	157.8±106.7	161.2±126.6	135.3±61.9

¹ Kontrol grubuna göre p<0,001² Kontrol grubuna göre p<0,05³ Kontrol grubuna göre p<0,01

olanlarda hafif hipertansiyonu (1/16, %6.2) olanlara göre daha yüksek olmasına rağmen bu oran istatistiksel anlamlılık taşımamaktaydı (sırasıyla p=0.08 ve p=0.2).

TARTIŞMA

Hipertansif hastalarda MA'nin varlığı hedef organ hasarının olduğunu gösteren önemli bir kanıttır. Özellikle MA'li hastalarda kardiyovasküler sisteme ait morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle MA ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında direk bir nedensel ilişkinin olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Hipertansif hastalarda MA'nin ve QT dispersiyonunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (3,12,15,17). Bu çalışmada, bildiğimiz kadarıyla daha önce araştırılmamış bir konu olan hipertansif hastalarda MA ile QT dispersiyonu arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırdık.

Hipertansiyonda MA'nin daha sık olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur

(14,15,18). Mikroalbuminürisi olan hipertansiyonlu hastaların metabolik (bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş lipid profili, artmış VKİ, insülin rezistansı) ve metabolik olmayan (SVH ve QT dispersiyonu) kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıdıkları bildirilmiştir (2,3,15,18). Biz çalışmamızda MA+ ve MA- hipertansif hastalarda SVH, total kolesterol ve LDL kolesterolü kontrollere göre daha yüksek oranda bulduk. Ancak MA+ ile MA- gruplar arasında bu değerler açısından bir fark saptayamadık. Bu bulgumuz her ne kadar çoğunluk ile uyum göstermese de Pontremoli ve ark.⁽¹⁴⁾ MA+ ve MA- hipertansif

hastalarda VKİ, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG açısından bir fark saptayamamış olmaları bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir. Yine beklenenin aksine çalışmamızda MA+ grupta SVH MA- gruptan daha yüksek oranda değildi. Bu sonucumuza benzer sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır (10,11). Bu durum MA+ grubundaki vaka sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabileceği gibi, hipertansiyonun erken döneminde böbrek ve kalpde gelişebilecek olayların paralel bir karakterde seyretmemesinden de kaynaklanabilir (15).

Hipertansif hastalarda aritmilere daha sık rastlanmakta ve bu hastalarda ani kardiyak ölümler daha sık olmaktadır (5). SVH'nin varlığı durumunda aritmi ve ani ölüm olayları daha sık olmaktadır. Ventriküler aritmilerin oluşumunda miyokardiyal repolarizasyonunun homojen olmaması önemli rol oynamaktadır (7). Ventriküler repolarizasyon homojenliğinin bozulmasını QT dispersiyonu göstermektedir. QT dispersiyonu

SVH'nde artmakta ve sistolik kan basıncı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (6,17). Bizim çalışmanın sonuçları bu çalışmalar ile uyum göstermektedirler.

Çalışmamızda MA prevalansı orta ve şiddetli hipertansiyonu olanlarda hafif hipertansiyonu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek orandaydı. Benzer sonuçlar Rosa ve Palatini'nin (15) hipertansiyonla ilgili 16 çalışmayı irdeledikleri yazılarında hipertansif toplulukta MA prevalansının %4.7 ile %40 arasında değiştiği ve MA'nin orta-şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda daha sık oranda rastlandığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, hipertansif hastalarda SVH ve QT dispersiyonunun arttığı, ancak MA+ ile MA- olan hastalar arasında bir farkın olmadığı görüldü. Hipertansif hastalarda MA ile QT dispersiyonu arasında anlamlı bir ilişki de saptanamadı. Bu sonuç, hastalarımızın yeni tanı konmuş hastalardan seçilmiş olmasıyla ilgili olabileceğinden hipertansiyonda erken dönemde böbrek ve kalpde olayların paralel seyretmeyeceği görüşünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Bazett HC: An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 7: 353 (1920).
2. Bianchi S, Bigazzi R, Campese MV: Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 34: 973 (1999).
3. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, Panarelli W, De Santo NG: Microalbuminuria in nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 158: 1933 (1998).
4. Hartland A, Gosling P: Microalbuminuria: yet another cardiovascular risk factor? *Ann Clin Biochem* 36: 700 (1999).
5. Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment and control in the United States. final report of the Sub-committee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee. *Hypertension* 7: 457 (1985).
6. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J: Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 79: 508 (1997).
7. Kuo C-S, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B: Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential duration. *Circulation* 67: 1356 (1983).
8. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Froland A, Hansen KW, Nilsen S, Pedersen MM: Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18: 572 (1995).
9. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK: Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 101: 61 (2000).
10. Palatini P, Graniero GR, Canali C, Sanlonastaso M, Mos L, Picolo D, D' Este D, Berton G, Zonata G, De Venuta G, et al: Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens* 13: 1796 (1995).
11. Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Mattarei M, Sanzulo F, Cignacco GB, Gregori S, Garavelli G, Pegoraro F, Maraglino G, Bortolazzi A, et al: Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST Study). *Am J Hypertens* 9: 334 (1996).
12. Perkiömaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, Rantala A, Lilja M, Kesaniemi YA, Huikuri HV: Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 16 (1996).
13. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, Bezante GP, Del Sette M, Martinoli C, Sacchi G, Deferrari G: Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 11: 430 (1998).
14. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolillo C, Ruello N, Bezante GP, et al: Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 52 (Suppl. 63): S163 (1997).
15. Rosa TT, Palatini P: Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 18: 645 (2000).
16. Sahn P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD: QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *Q J Med* 93: 425 (2000).
17. Ural D, Komsuoğlu B, Çetinarslan B, Leventyüz M, Göldeli Ö, Komsuoğlu ŞZ: Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly. *Int J Cardiol* 68: 317 (1999).
18. Viberti GC, Thomas S: Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 34: 1139 (1999).