

# Epileptik Çocuklarda QT Dispersiyonu ve Antiepileptik İlaçların QT Dispersiyonu Üzerine Etkisi

## QT Dispersion in Epileptic Children and Effect of Antiepileptic Drugs on QT Dispersion

### Ebru Tayfun Şentürk

Specialist, M.D.  
Department of Pediatrics  
Uludağ University

### Evren Semizel

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Uludağ University  
evsem1@yahoo.co.uk

### Özlem Mehtap Bostan

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Uludağ University  
ombostan@uludag.edu.tr

### Mehmet Okan

Prof., M.D.  
Department of Pediatric Neurology  
Uludağ University  
okanm@uludag.edu.tr

### Ergün Çil

Prof., M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Uludağ University  
ergunc@uludag.edu.tr

*This study was presented at the IVth National Uludağ Winter Convention on Pediatrics, 17-20 February, 2008, Bursa, Turkey.*

Submitted : February 06, 2009  
Revised : June 17, 2009  
Accepted : June 11, 2010

#### Corresponding Author:

Doc. Dr. Evren Semizel  
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı,  
Bursa-Türkiye

Phone : +90-224 295 04 49  
e-mail : evsem1@yahoo.co.uk

#### Özet

**Amaç:** Epilepsi hastalarındaki ani açıklanamayan ölümlerin nedeni epilepsi veya ilaçlara bağlı aritmiler olabilir. Bu çalışma aritmi riskini göstermeye yarayan bir belirteç olan QT dispersiyonunun antiepileptik alan hastalardaki değişimini belirlemek amacı ile planlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Doksan antiepileptik alan hasta ve 30 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunun antiepileptik öncesi ve 3 ay sonrası standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri (EKG) değerlendirildi. Kontrol grubunun da çalışma başında ve 3 ay sonrasında EKG'leri gözden geçirildi. QT, JT ve RR mesafeleri her iki grup için de ölçüldü. Düzeltilmiş QT (QTd) ve düzeltilmiş JT (JTd) hesaplandı. QTd dispersiyonu (QTdd) ve JTd dispersiyonu (JTdd) belirlendi.

**Bulgular:** QTdd ve JTdd değerleri hasta grubunda tedaviye başlamadan önce sırası ile  $85,8 \pm 16,5$  ms ve  $79,8 \pm 15,6$  ms, kontrol grubunda ise çalışmanın başında  $43,3 \pm 8,2$  ms ve  $40,8 \pm 5,6$  ms olarak bulundu ( $p < 0,05$ ). Antiepileptik tedaviye başladıktan 3 ay sonra QTdd değerinin anlamlı olarak düştüğü ( $80,5 \pm 12,9$  ms), ancak yine de sağlıklı grubun 3 ay sonraki QTdd değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.

**Sonuç:** QTdd ve JTdd değerlerinin belirlenmesi epileptik hastalardaki ani ölüm riskini değerlendirmek için yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: **Antiepileptik İlaçlar; Elektrokardiyografi**

#### Abstract

**Purpose:** Sudden death in epileptic patients may due to epilepsia or drug induced arrhythmia. The aim of this study is to identify changes of QT dispersion, as a predictive marker for arrhythmias, in children treated with antiepileptic drugs.

**Material and Methods:** Ninety children treated with antiepileptic drugs and 30 healthy children as controls were involved in the study. Standard 12-lead surface electrocardiograms (ECG) of the study groups were evaluated before antiepileptic drug therapy and after 3 months. ECG of the control group was also reviewed at the beginning of the study and after 3 months. QT, JT and RR intervals were measured in both groups. The corrected QT (QTc) and JT (JTc) intervals were determined and QTc and JTc dispersions were measured.

**Results:** QTc and JTc dispersion were found to be  $85.8 \pm 16.5$  ms and  $79.8 \pm 15.6$  ms respectively in patients group before the therapy and  $43.3 \pm 8.2$  ms and  $40.8 \pm 5.6$  ms in control group at the beginning ( $p < 0.05$ ). Even QTc dispersion were found to be significantly decreased after 3 months of therapy ( $80.5 \pm 12.9$  ms), it was still significantly higher than the QTc dispersion in control group after 3 months.

**Conclusion:** Determination of QTcd and JTcd values may be useful to predict the risk of sudden death in epileptic patients.

Key words: **Antiepileptic Drugs, Electrocardiography.**

## Giriş

Epilepsi sık olarak rastlanan paroksizmal bir hastalık olup gelişmiş ülkelerde %0,4-0,7, gelişmekte olan ülkelerde %1-1,9 oranında rastlanmaktadır (1). Vakaların 1/3-1/4'ünde altta yatan sebep saptanırken, geri kalan vakalar ise idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır ve genetik etyolojiye sahip oldukları düşünülmektedir (2). Epilepsi patogenezinde iyon kanallarının rolünün belirlenmesi ve uzun QT sendromu gibi ani kardiyak ölümlle ilişkili bir durumda da iyon kanallarının rolünün saptanması ilgiyi bu konuya çekmiştir. Bu çalışmada, ilave başka bir hastalığı olmayan, antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen çocuklarda QT dispersiyon değişiklikleri araştırılması amaçlandı.

## Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji ve Çocuk Kardiyoloji Poliklinikleri'ne Mayıs 2004-Eylül 2005 tarihleri arasında başvuran, kullanılan antiepileptik ilaç ve dozu dikkate alınmaksızın, yeni antiepileptik ilaç (karbamazepin, fenitoin, valproat, fenobarbital) başlanan ve başka sistemik bir hastalığı olmayan 90 hasta ile, 30 sağlıklı çocuk dahil edildi. Antiepileptik ilaçların hangisinin kardiyak etkilenime yol açtığına yorumlanmasında karışıklığa neden olabileceği için, birden fazla antiepileptik alan hastalar ile uzun QT sendromu, kalp kapak hastalığı, perikardiyal veya miyokardiyal hastalık, konjenital kalp hastalığı, ritim ve iletim bozukluğu olan hastalar, antiaritmik ilaç alanlar (kinidin, amiodaron, sotalol), QT intervalini veya sempatik sinir sistemi aktivitesini etkilediği bilinen ilaç kullananlar (ketakonazol, itrakonazol, mikonazol, eritromisin, klaritromisin, terfenadin) çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara antiepileptik tedavi başlamadan ve antiepileptik tedavi başladıktan ortalama 3 ay sonra, sağlıklı kontrol grubuna da 3 ay ara ile olmak üzere iki kez, 25 mm/sn hızında 'Delta 60 Plus' marka cihazla standart 12 derivasyonlu EKG çekimi yapıldı. Ölçümlerin duyarlılığını arttırmak için EKG örnekleri tarandı ve Photoshop 2.0 programı kullanılarak manuel olarak ölçümler yapıldı. Her derivasyonda en az 3 ölçüm yapılarak ortalama QT, JT ve RR süreleri hesaplandı ve Bazett formülü ( $QT/RR^{1/2}$ ) ile düzeltilmiş ortalama QT ve JT aralıkları hesaplandı. QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan aralık ve JT aralığı da QRS kompleksinin sonundan T dalgasının sonuna kadar olan aralık olarak ölçüldü. T dalgası terminali net olmadığı durumlarda, T dalgasının inen kolunun izoelektrik hattı kestiği yer T dalgasının sonu kabul edildi. Dispersiyon değerlerinin hesaplanması için, 12 derivasyon

içerisinde her intervalin maksimum ve minimum değerleri ölçüldü. Herhangi bir derivasyonda ölçülen maksimum değerden yine herhangi bir derivasyondaki minimum değer çıkarılarak dispersiyon (d) ve hıza göre düzeltilmiş dispersiyon (dd) değerleri (QTd, JTd, QTdd, JTdd) hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde verildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney u testi, ikiden fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda Kruskal Wallis testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 90 epileptik çocukta 25'i karbamazepin, 13'ü fenitoin, 29'u valproat, ve 23'ü fenobarbital kullanıyordu (Tablo I). Epileptik çocuklar (2-192 ay) sağlıklı kontrol grubuna (10-186 ay) göre yaşça daha küçüktüler ( $p < 0,05$ ). Epileptik çocuklar içinde ise fenobarbital kullanan hastaların diğerlerine göre yaş ortalamaları daha düşüktü (Tablo I).

**Tablo I.** Hasta ve Kontrol Grubunun Sayı, Yaş ve Cinsiyet dağılımı.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Tüm hastalar	Sağlıklı kontrol
Sayı	25 (%27,7)	13 (%14,4)	29 (%32,2)	23 (%25,5)	90	30
Yaş (ay)	85 ± 37,2	82,3 ± 59,6	48,8 ± 42,7	19,3 ± 13,9	56,2 ± 46,6	77,9 ± 43,9
Cinsiyet (E/K)	15/10	8/5	14/15	13/10	50/40	16/14

Grup 1, karbamazepin; Grup 2, fenitoin; Grup 3, valproat ve Grup 4 fenobarbital tedavisi alan epileptik hasta grubu.

Antiepileptik ilaç başlanan çocukların tedavi öncesi ortalama QTd, QTdd, JTd ve JTdd değerleri, kontrol grubundaki çocukların başlangıç değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek; hasta grubunda tedavi öncesi QTd

ve QTdd değerleri, 3 aylık tedavi sonrası anlamlı olarak daha düşük; ve üç aylık tedavi sonrası ölçülen QTd, kontrol grubunda alınan 3 ay sonrasındaki QTd ölçümünden daha yüksek olarak bulundu (Tablo II).

**Tablo II.** Epileptik çocukların ve sağlıklı kontrol grubunun başlangıç (önce) ve 3. aydaki (sonra) elektrokardiyografik parametreleri

	Kalp hızı (atım/dk)	OrtRR(ms)	QTd(ms)	QTdd(ms)	JTd(ms)	JTdd(ms)	
Kontrol	Önce	104±27.3	611.3±145.9	34±9.32	43.5±9.56	34±9.32	43.6±9.4
	Sonra	103.7±28.1	613.3±144.1	34±9.3	43.3±8.2	36.8±14.8	40.8±5.6
	P	0.80	0.90	0.10	0.62	0.10	0.28
Epileptik	Önce	118±29.1	540±143.3	62.5±15.4	85.8±16.5	57.3±12.7	79.8±15.6
	Sonra	116.9±28.1	529.7±134.1	57.5±11.1	80.5±12.9	56.4±11.8	79.2±13.0
	P	0.21	0.49	0.0001	0.01	0.39	0.83
Gruplar arası karşılaştırma	Önce p	0.18	0.20	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	Sonra p	0.84	0.60	0.01	0.06	0.59	0.81

Ort RR: ortalama RR intervali, QTd: düzeltilmiş QT, QTdd: düzeltilmiş QT dispersiyonu, JTd: düzeltilmiş JT, JTdd: düzeltilmiş JT dispersiyonu, ms: milisaniye.

Karbamazepin, fenitoin, valproat ve fenobarbital kullanan hastaların elektrokardiyografik verileri Tablo III'de verildi. Tedavi öncesi karbamazepin alanlarda QTdd ve JTdd, sırası ile 90 ± 19,1 ms ve 81,8±18 ms; fenitoin alanlarda sırası ile 91,3±18 ms ve 78±12,5 ms; valproat alanlarda 82,9±13,4 ms ve 79,8±14,7 ms ve fenobarbital alanlarda 81,9±15,5 ve 78,5±16 ms olarak bulundu. Gruplar arasında

QTdd ve JTdd parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı (P değerleri sırası ile 0,33 ve 0,84).

**Tablo III.** Antiepileptik İlaç Kullanan Çocukların Tedavi Öncesi (önce) ve 3. Ayardaki (sonra) Elektrokardiyografik Parametreleri.

	Kalp hızı (atım/dk)	OrtRR(ms)	QTd(ms)	QTdd(ms)	JTd(ms)	JTdd(ms)
<b>Karbamazepin</b>						
Önce	99,6±20,3	627,2±110,8	71,2±14,2	90,0±19,1	64,0±14,1	81,8±18,0
Sonra	95,8±19,1	628,0±129,6	62,4±10,5	81,2±14,0	62,4±10,5	79,8±11,7
P	0,10	0,97	0,03	0,05	0,48	0,10
<b>Fenitoin</b>						
Önce	108,3±32,1	596,9±162,5	70,7±21,0	91,3±18,0	60,0±14,1	78,0±12,5
Sonra	102,8±26,3	583,0±139,0	63,0±11,0	81,2±14,0	61,5±12,8	81,6±14,3
P	0,23	0,93	0,07	0,03	0,50	0,64
<b>Valproat</b>						
Önce	122,5±30,0	523,4±151,8	57,9±11,1	82,9±13,4	55,8±9,8	79,8±14,7
Sonra	123,1±28,9	499,3±120,0	55,8±9,8	79,8±11,7	54,4±10,5	78,2±12,1
P	0,88	0,34	0,22	0,11	0,31	0,65
<b>Fenobarbital</b>						
Önce	140,2±17,3	433,9±59,5	54,3±10,7	81,9±15,5	50,4±10,2	78,6±16,0
Sonra	139,8±12,1	431,3±39,4	51,3±10,1	78,9±14,5	49,5±10,2	78,6±15,4
P	0,93	0,86	0,38	0,23	0,65	0,68
<b>Gruplar arası karşılaştırma</b>						
Önce p	0,0001	0,0001	0,0001	0,33	0,003	0,84
Sonra p	0,33	0,83	0,12	0,22	0,83	0,88

Ort RR: ortalama RR intervali, QTd: düzeltilmiş QT, QTdd: düzeltilmiş QT dispersiyonu, JTd: düzeltilmiş JT, JTdd: düzeltilmiş JT dispersiyonu, ms: milisaniye.

## Tartışma

Epilepsi patogenezinde iyon kanallarının rolü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2, 3). Febril konvülsiyonlu generalize epilepsilerde 19. kromozomda kodlanan sodyum kanal B1 (SCNB1) geni ile 2. kromozom üzerinde kodlanan sodyum kanal alfa 1 (SCN1A) geni defektif olarak saptanmıştır. Benign famiyal konvülsiyonları olan hastalarda 20. ve 8. kromozomlar üzerinde potasyum kanallarını kodlayan KCNQ2 ve KCNQ3 genleri defektif bulunmuştur (4). Uzun QT sendromu olan hastalarda da bazı iyon kanallarındaki defektlerin aritmiden sorumlu olduğu saptanmıştır. Uzun QT sendromlu çocuklarda epileptik nöbetler ve geç başlangıçlı epilepsi saptanabilir (5, 6). Yapılan bir çalışmada, epileptik çocukların, sağlıklı çocuklara oranla daha uzun QTd'ye sahip oldukları rapor edilmiştir (7). Başka bir çalışmada ise, ani beklenmedik ölüm görülen epileptik çocuklarda, diğer epileptik çocuklara göre daha uzun QT aralığının olduğu bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da, yeni tanı konulan ve antiepileptik ilaç başlanan çocukların tedavi öncesi QTd değerlerinin, sağlıklı çocuklara oranla daha uzun olduğu saptandı. Normal kişilerde QTd 40-50 ms arasında

değişmektedir ve 65 ms normalin üst sınırı olarak kabul edilmektedir (9). Çalışmamızda hastaların QTd'leri ise 62,5 ms, sağlıklı grubun ise 34 ms olarak saptandı.

Epilepsi hastalarında QTd'deki artış olasılıkla iki nedene bağlıdır; (i). otonomik fonksiyon bozukluğu (10), (ii). iyon kanallarında bozukluğa neden olan genetik mutasyonlar (11, 12). Epilepsi hastalarında nöbetler esnasında kalp hızı, kalp hızı değişkenliği ve kan basıncı anormalliklerinin görülmesi otonomik fonksiyon bozukluğunun göstergeleridir.

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmalarına bakıldığında, bu ilaçların etkilerin, iyon kanalları üzerinden gösterdikleri görülmektedir. Fenitoin ve karbamazepin, voltaj bağımlı Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>+</sup> kanallarının blokajı ile etki ederken, fenobarbital GABA aracılı inhibisyonun arttırılması yoluyla etki göstermektedir (13). Yapılan bir çalışmada, epileptik çocuklarda major antiepileptik ilaçların QT aralığı üzerine etkisi değerlendirilmiş ve QT aralığında uzamaya yol açmadığı gösterilmiştir (14). Başka bir çalışmada ise, yeni

antiepileptik başlanan 28 hastanın antiepileptik tedavi öncesi ortalama QTd değerini 58,1 ms, QTdd değerini 91 ms; tedavi sonrası ise sırası ile 56 ms ve 85,3 ms olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda antiepileptik tedavi başlanan hastalarda 3 ay sonrasında QTd değerinde anlamlı düşüklük saptanırken, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı yüksek

olduğu saptandı. Hastaların aldıkları antiepileptik ilaç göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmada, 3. aydaki JTd, JTdd, QTd, QTdd parametrelerinde, tedavi öncesine göre, yüzde değişim açısından farklılık saptanmadı.

Çok sayıda antiepileptik ilaç ile tedavi edilen hastalarda eklenen her antiepileptik ilacın beklenmedik ani ölüm riskini 1,7 kat arttırdığı rapor edilmiştir (15). Yapılan başka bir çalışmada, tek ilaç olarak karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital kullanımının ani beklenmedik ölüm riskinde artışa yol açmadığı, buna karşın, 3 çeşit antiepileptik ilaç kullanan hastaların, tek ilaç kullananlara göre ani ölüm riskinde 9.89 kat artış olduğu bildirilmiştir (16). Biz ilaçların etkilerini tek tek değerlendirmek amacı ile çoklu antiepileptik alan hastaları çalışmaya dahil etmedik.

Sonuç olarak; epileptik çocukların, sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek QTd'na sahip oldukları; karbamazepin, fenitoin, valproat ve fenobarbital gibi klasik antiepileptiklerle tedavinin QTd'yi arttırmadığı, aksine azalmaya neden olmasına rağmen yine de normal popülasyona göre QTd'nin yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda aritmik olay, ani ölüm izlenmemesine rağmen ileride yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalarla, özellikle çok sayıda antiepileptik ilaç kullanan hastalarda dispersiyon parametrelerine bakılması ve *Holter EKG* gibi tetkiklerle aritmi oluşum riskinin değerlendirilmesi antiepileptik kullanan epileptik hastalarda ani ölüm riski taşıyan aritmilerin önceden belirlenmesinde yararlı olabilir.

## Kaynaklar

1. Foldvary WE. Epilepsy. In: Goetz CG, Pappert EJ, editors. *Textbook of Clinical Neurology*. 1st ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999.
2. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. In: Brdaley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice* 3rd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2000.
3. Scheffer IE, Berkovic SF. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 536-542.
4. Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? A working hypothesis. *Epilepsy Res* 2000; 41: 191-204.
5. Davis AM, Wilkinson JL. The long QT syndrome and seizures in childhood. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 410-411.
6. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
7. Akalin F, Tirtir A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 916-920.
8. Tavernor SJ, Brown SW, Tavernor RM, Gifford C. Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges—a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Seizure* 1996; 5: 79-83.
9. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 777-781.
10. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 199-204.
11. Donahue LM, Coates PW, Lee VH, Ippensen DC, Arze SE, Poduslo SE. The cardiac sodium channel mRNA is expressed in the developing and adult rat and human brain. *Brain Res* 2000; 887: 335-343.
12. Tong J, Potts JF, Rochelle JM, Seldin MF, Agnew WS. A single B1 subunit mapped to Mouse chromosome 7 may be a common component of Na channel isoforms from brain, skeletal muscle and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 195: 679-685.
13. Rogawski MA, Porter RJ. Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 223-286.
14. Kwon S, Lee S, Hyun M, et al. The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 99-101.
15. Tennis P, Cole TP, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, ÉRajput A. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. *Epilepsia* 1995; 36: 29-36.
16. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A case control study. *Lancet* 1999; 353: 888-893.