Gülhane Tıp Dergisi 2006; 48: 22-24

ARAŞTIRMA

© Gülhane Askeri Tıp Akademisi 2006

Hipogonad erkek hastalarda testosteron tedavisinin QT dispersiyonu üzerine erken dönem etkisi

Oben Baysan (*), Erol Bolu (**), Sait Demirkol (*), Kürşad Erinç (*), Adnan Haşimi (***), Ferhat Deniz (**), Mehmet Yokuşoğlu (*), Mehmet Uzun (*), Fethi Kılıçarslan (****), Ersoy Işık (*)

Özet

Kadınlarla karşılaştırıldığında, erkeklerde kardiyak repolarizasyon süresi daha kısadır. QT dispersiyonu, ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösteren önemli bir parametredir. Bu çalışmada, hipogonad erkek hastalarda testosteron replasman tedavisinin QT dispersiyonu üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmaya sekonder hipogonodotropik hipogonadizm tanısı almış 15 hasta alındı. Daha önceden hastalık öyküsü bulunmayan ve fizik muayene, EKG testleri ile sağlıklı olduğuna karar verilen 15 erkek hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma ve kontrol grubunda başlangıç EKG kayıtlarından QT dispersi-yonu ölçülmesinden sonra çalışma grubundaki hastalarda testosteron tedavisi verilmesinin 10. gününde QT dispersiyon ölçümü tekrar edildi. Testosteron tedavisi öncesinde sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hipogonad hastalarda QT ve QTc dispersiyonu değerlerinin anlamlı seviyeye ulaşmasa da daha uzun olduğu bulundu (sırası ile 45±18 msn'e karşın 36±12 msn, p>0.05 ve 58±23 msn'e karşın 50±17 msn, p>0.05). Testosteron tedavisi ile bu hastalarda erken dönemde QT ve QTc dispersiyonunun anlamlı derecede azaldığı tespit edildi (QT dispersiyonu 45±18 msn'den 31±13 msn değerine, p=0.005; QTc dispersiyonu 58±23 msn'den 39±16 msn değerine, p=0.01). QT dispersiyonunda testosteron tedavisi ile anlamlı derecede kısalmanın sağlanması repolarizasyonun heterojenliğinin azaltılması yolu ile aritmi gelişiminde etkili olabilir, ancak hipogonad erkeklerde aritmi riskinin değerlendirilmesi, prospektif ve daha büyük ölçekli çalışmaları gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipogonadizm, QT dispersiyonu, testosteron replasman tedavisi

Summary

The effect of testosterone therapy on QT dispersion in patients with secondary hypogonadism

Compared to female sex, QT dispersion as a reflection of ventricular depolarization heterogeneity is shorter in males. In this study, we aimed to delineate QT dispersion changes in secondary hypogonadism patients with testosterone replacement therapy. Fifteen male patients with a diagnosis of secondary hypogonadism comprised the study group. We selected 15 age-matched male volunteers without any clinical evidence or history of disease as a control group. After obtaining baseline ECG from all subjects, QT and-QTc dispersion values were calculated. In hypogonadal patients, repeat ECG and subsequent QT-QTc dispersion measurements were made at the 10th day of testosterone therapy. Although statistically not significant, QT and QTc dispersion values were longer in patients with hypogonadism compared to healthy subjects (45±18 msec vs 36±12 p>0.05 msec and 58±23 mec vs 50±17 msec p>0.05, respectively). We detected statistically significant decrease in QT and QTc dispersion values at the 10th day of testosterone therapy in hypogonadal patients (45±18 msn vs 31±13 msn, p=0.01 and 58±23 msec vs 39±16 msec). QT dispersion shortening and potential stabilization of ventricular repolarization heterogeneity secondary to testosterone therapy in male patients with secondary hypogonadism might have important clinical implications such as arrhythmic risk reduction. This requires further prospective and large-scale studies.

Key words: Hypogonadism, QT dispersion, testosterone replacement therapy

* **GATA Kardiyoloji AD**
** **GATA Endokrinoloji BD**
*** **GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD**
**** **GATA Haydarpaşa Hastanesi Kardiyoloji Servisi**

Ayrı basım isteği: Dr. Oben Baysan, Mehterler Sok. Erkılınç Apt. No: 7/7, Etlik-06018, Ankara
E-mail: obaysan@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 30.06.2005
Kabul tarihi: 16.02.2006

Giriş

Standart yüzey EKG'sinde en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki fark olarak tanımlanan QT dispersiyonu, ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösteren bir parametredir (1). Erkekler ve kadınlar arasında yüzey elektrokardiyogramında, özellikle QT aralığı ve QTc süresinde farklılıklar mevcut olmasına rağmen, QT disperisyonu çeşitli çalışmalara göre cinsiyetler arasında ya farklılık göstermemektedir, ya da erkeklerde hafif yüksektir (2-4). Sağlıklı erkeklerde akut yüksek doz testosteron tedavisinin QT dispersiyonu üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (5), ancak hipogonad erkeklerde bu tedavinin QT dispersiyonuna etkisi açık değildir.

Bu çalışmada hipogonad erkek hastalarda testosteron tedavisinin erken dönemde QT dispersiyonu üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya sekonder hipogonadotropik hipogonadizm tanısı olan ve daha önce testosteron tedavisi uygulanmamış 17 erkek hasta alındı. Hipogonadotropik hipogonadizm tanısı fizik muayene, serum seks hormon düzeyleri (total ve serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin, follikül uyarıcı hormon, luteinizan hormon) ve gerekli olduğunda yapılan uyarım testleri ile kondu. Fizik muayene, EKG ve biyokimyasal testlerinde patoloji tespit edilmeyen 15

sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olgulardan 10 dakikalık istirahat dönemi sonrasında HP Hewlett-Packard Pagewriter Xli cihazı kullanılarak başlangıç EKG kayıtları 50 mm/sn hızında alındı. Oniki derivasyonlu EKG'de QRS kompleksinin başlangıcı ve T dalgasının inen kolunun izoelektrik TP segmentini kestiği nokta arası QT aralığı olarak alındı ve iki farklı kardiyolog tarafından her derivasyon için hesaplandı. T dalgasının seçilemediği derivasyonlar inceleme dışında bırakıldı. QT dispersiyonu en uzun QT aralığı ile en kısa QT aralığı arasındaki fark olarak tanımlandı. QTc için Bazett formülü kullanıldı ve QTc dispersiyonu benzer olarak en uzun QTc aralığı ile en kısa QTc aralığı arasındaki fark olarak belirlendi. QT ve QTc dispersiyonunun ölçüldüğü derivasyon sayısı <8 olan hastalar (hipogonad grubunda n=1) çalışma dışında bırakıldı. Her hasta için iki araştırmacının değerleri karşılaştırıldı. Her iki ölçüm arasındaki farkın %10'dan fazla olduğu vakalar çalışma dışı bırakıldı (hipogonad grubunda n=1).

Hipogonad grubundaki tüm hastalarda testosteron tedavisi Sustanon®250 mg (Organon, OSS, Hollanda) (Testosteron propionate 30 mg, testosteron phenpropionate 60 mg, testosteron isocaproate 60 mg, testosteron deconate 100 mg) 3 haftada bir intramüsküler olarak uygulandı. Erken dönem QT dispersiyonu değişikliğini belirlemek için ilk Sustanon enjeksiyonundan 10 gün sonra tüm hastaların EKG kayıtları tekrarlandı ve QT ve Qc disperiyonları hesaplandı. Seks hormon düzeylerinin tespiti için hipogonad hastalardan alınan serum örnekleri -80^{O}C'de en fazla iki hafta saklandı. Total testosteron, follikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) ADVIA Centaur (Bayer Corporation, Tarrytown, NY) kullanılarak immünokemilüminometrik yöntemle (ICMA); seks hormon bağlayıcı protein ICMA metoduyla IMMULITE 1000 (DPC-Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) kullanılarak ve serbest testosteron ise radioimmunassay yöntemiyle (Diagnostic System Laboratories, TX) ölçüldü.

Kontrol ve çalışma grubunun başlangıç parametrelerinin karşılaştırmasında "Mann Whitney U test", hipogonad hastalarda testosteron tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde "Wilcoxon-Signed rank" testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık değeri olarak p<0.05 kabul edildi.

Bulgular

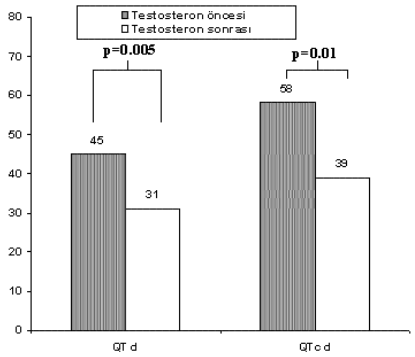
Kontrol ve hipogonad grubunu oluşturan tüm olguların demografik ve EKG özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Çalışma grubundaki hastalarda QT ve QTc dispersiyonu değerleri hipogonad hastalarla karşılaştırıldığında istatiksel öneme ulaşmayan derecede daha uzundu (Tablo I). Hipogonad hastalarda tedavi öncesi ve sonrası total testosteron ve serbest testosteron arasında beklendiği gibi anlamlı farklılık bulundu (Tablo II). Tedavi öncesi ve sonrasında kalp hızı, PR intervali, QRS süresi değişkenlerinde farklılık saptanmadı (Tablo II), ancak QT ve QTc dispersiyonunun ise anlamlı derecede azaldığı tespit edildi (QT dispersiyonu 45±18 msn'den 31±13 msn değerine, p=0.005; QTc dispersiyonu 58±23 msn'den 39±16 msn değerine, p=0.01) (Şekil 1).

Tablo I. Temel özellikler

Parametreler	Kontrol grubu (n=15)	Hipogonad grup (n=15)	p değeri
Yaş (yıl)	21±2	23±2	>0.05
Boy (cm)	174±7	176±8	>0.05
Kilo (kg)	61±7	60±9	>0.05
Vücut yüzey alanı(m^2)	172±12	171±14	>0.05
Kalp hızı (vuru/dk)	87±11	89±12	>0.05
PR aralığı (msn)	139±13	147±15	>0.05
QRS süresi (msn)	94±3	96±3	>0.05
QT dispersiyonu	45±18	36±12	>0.05
QTc dispersiyonu	58±23	50±17	>0.05

Tablo II. Hipogonad hastalarda testosteron tedavisinin seks hormon düzeyleri ve EKG değişkenleri üzerine etkisi

Parametreler	Tedavi öncesi	İlk doz Sustanondan 10 gün sonra	p değeri
Serbest testosteron (ng/dl)	4.4±5.8	15.0±8.6	0.001
Total testosteron (ng/dl)	41.6±42.5	480.7±234.7	<0.001
Östradiol (ng/dl)	16.4±6.9	25.4±10.8	<0.05
Kalp hızı (vuru/dk)	89±12	87±11	>0.05
PR aralığı (msn)	147±16	145±16	>0.05
QRS süresi (msn)	97±4	98±5	>0.05



Şekil 1. Testosteron tedavisi öncesi ve sonrasında QT ve QTc dispersiyonu değerleri

Tartışma

Çalışmamızda testosteron tedavisinin hipogonad erkeklerde QT ve QTc dispersiyonunu azalttığının gösterilmesi, testosteronun ventriküler repolarizasyon üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir. QT dispersiyonu, ventrikül repolarizasyonun heterojenliğini yansıtan basit ve kolay uygulanabilir bir testtir. Normal QT dispersiyonu düzeyleri 28.7±9.2 ile 71±7 msn arasında değişmektedir (6,7). Taneja ve ark.nın çalışmasında genç erkeklerde QT dispersiyonunun, çalışmamızda bulunan değere yakın olarak aynı yaş grubundaki kadınlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (28±5 msn'e karşın 23±5 msn, p<0.01) (8). Puberteden sonra ise erkeklerde QT intervalinin kısalması ve kadınlarda ise aynı kalması, kadın ve erkek arasındaki ventriküler repolizasyon farklılığında testosteronun etkili olduğunu düşündürmektedir (11). Çalışmamızda hipogonad erkeklerde daha yüksek QT dispersiyonu değerlerini tespit etmiş olmamız, benzer olarak testosteron etkisinin yokluğu ile açıklanabilir. Tedavi ile erken dönemde QT ve QTc dispersiyonunun daha önce belirtilmiş normal değerlere inmesi, bu görüşü desteklemektedir.

Yetişkin dönemde erkeklerle karşılaştırıldığında, kadınlarda kardiyak repolarizasyonu gösteren QT ve QTc daha uzundur (9). Bu yüzden, kadınlarda aritmik olaylara özellikle de "torsades de pointes"e eğilim artmıştır (10). Cinsi-yetler arasındaki bu farklılığa seks hormonlarının, özellikle testosteronun ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkisinin yol açtığına bir başka kanıt ise, kastre edilmiş erkeklerde JT aralığının daha uzun

olmasıdır (12). Ancak, Kırılmaz ve ark.nın çalışmasına göre sağlıklı ve hipogonad erkekler arasında testosteron etkisini gösterebilecek QT ve QTc değerleri açısından farklılık bulunmamaktadır (13). Surawicz ve ark.nın yakın zamandaki çalışmasında ise, daha önceki çalışmalara benzer şekilde puberteden sonra erkeklerde QT aralığının kısaldığı bulunmuştur (14).

Seks hormonlarının ventrikül repolarizasyonunu nasıl etkilediğine dair yapılan çalışmada Liu ve ark. dişi tavşanlarda erkeklere göre -50 mV'da daha az Ik1 (içe potasyum akımı) ve IKr (hızlı aktive olan gecikmiş potasyum akımı) yoğunluğu saptamışlardır (15). Bu sonuçlar, kadınlardaki daha uzun repolarizasyon süresini açıklamaktadır. Kadın cinsiyet, kalıtsal uzun QT sendromu olan bireylerde senkop ve "torsade de pointes" açısından bağımsız bir risk faktörüdür (16). QT ve QTc süresinin uzunluğunun yanısıra, cinsiyetler arasında repolarizasyon dispersiyonunun farklılığına işaret eden bulgular da bulunmaktadır (17). Hipogonad erkeklerde tespit edilen uzun QTc ve QT dispersiyonu değerlerinin özelllikle QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımda aritmi riskini arttırıp artırmadığına dair literatür bilgisi ancak kadınlardaki bulgulardan yola çıkarak, teorik olarak bu riskin bulunduğu ileri sürülebilir ve testosteron tedavisinin bu riski azaltabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda QT dispersiyonu yanında giderek yaygınlık kazanması nedeniyle QTc dispersiyonu da ölçülmüştür. Ancak Malik ve Camm'a göre QT dispersiyonunda QT aralığındaki gibi kalp hızına göre yapılan düzeltme gereksizdir, çünkü QT dispersiyonunun kalp hızından etkilenmediğine dair kanıtlar daha fazladır (18).

QT dispersiyonu ölçüm yönteminin standart hale getirilememiş olması, belirleyici değerinin hala tartışılır olması gibi faktörler çalışmamızın en önemli kısıtlamasını oluşturmaktadır. QT dispersiyonunun klinik olarak yararsız olduğu (4,19) görüşlerinin aksine, Somberg bu kısıtlamaların yararlı bir testin kullanımını ortadan kaldırmaması gerektiği görüşündedir (20). QT dispersiyonunun elle ölçümü hala en çok kullanılan ölçüm yöntemi olup, bunun yanında otomatik ölçüm yöntemleri de bulunmaktadır (21,22). Hipogonad erkeklerde daha uzun QT dispersiyonu değerleri bulmamıza karşın, bunun istatiksel anlamlılığa ulaşmaması çalışma grubumuzun az sayıda hastadan oluşması ile açıklanabilir. Bu kısıtlamaların yanısıra çalışmamızda testosteron verilmesinden sonra elektrokardiyografik ölçümlerin çok erken dönemde mi yapıldığı sorusu akla gelmektedir. Tedavi öncesinde referans değerlerin altında olan testosteron düzeylerinin ölçümlerin yapıldığı 10. günde normal değerlere ulaşmış olması, görüşümüze göre testosteron etkisini kesin olarak göstermektedir.

Sonuç olarak hipogonad erkeklerde QT dispersiyonunun testosteron tedavisinin erken döneminde kısalma göstermesi, uzun dönem etkilerinin ne olabileceği konusunu düşündürmektedir. Bu konunun aydınlatılması ise daha geniş ve uzun dönemi kapsayan çalışmaları gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990; 63: 342-344.
2. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. Circulation 1998; 98: 2160-2167.
3. Tran H, White CM, Chow MS, Kluger J. An evaluation of the impact of gender and age on QT dispersion in healthy subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol 2001; 6: 129-133.
4. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1749-1766.
5. White CM, Ferraro-Borgida MJ, Moyna NM, et al. The effect of pharmacokinetically guided acute intravenous testosterone administration on electrocardiographic and blood pressure variables. J Clin Pharmacol 1999; 39: 1038-1043.
6. Miorelli M, Buja G, Melacini P, Fasoli G, Nava A. QT-interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. Int J Cardiol 1994; 45: 121-127.
7. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hyperthrophy; relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. Br Heart J 1994; 71: 268-273.
8. Taneja T, Larsen J, Goldberger J, Kadish A. Age, gender, and autonomic tone effects on surface electrocardiographic indices of ventricular repolarization. Ann Noninvasive Electrocardiol 2001; 6: 290-297.
9. Pham TV, Rosen MR. Sex, hormones, and repolarization. Cardiovasc Res 2002; 53: 740-751.
10. Wolbrette D. Gender differences in the proarrhythmic potential of QT-prolonging drugs. Current Womens Health Reports 2002; 2: 105-109.
11. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. Can J Cardiol 1992; 8: 690-695.
12. Bidoggia H, Maciel J, Capalozza N, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. Am Heart J 2000; 140: 678-683.
13. Kirilmaz A, Bolu E, Kilicaslan F, et al. Comparison of electrocardiographic repolarization patterns between hypogonad males and normal subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol 2003; 8: 284-288.
14. Surawichz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1870-1876.
15. Liu XK, Katchman A, Drici MD, et al. Gender difference in the cycle length-dependent QT and potassium currents in rabbits. J Pharmacol Exp Ther 1998; 285: 672-679.
16. Pham TV, Rosen MR. Sex, hormones, and repolarization. Cardiovasc Res 2002; 53: 740-751.
17. Yang H, Elko P, Fromm BS, et al. Maximal ascending and descending slopes of the T wave in men and women. J Electrocardiol 1997; 30: 267-276.
18. Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. Am J Cardiol 1997; 79: 785-787.
19. Lee KW, Kligfield P, Dower GE, Okin PM. QT dispersion, T wave projection, and heterogeneity of repolarization in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 2001; 87: 148-151.
20. Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. Am J Cardiol. 2002; 89: 291-294.