

## Sistolik Sol Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Fragmente QRS ile ICD Şokları Arasındaki İlişki

### The Association Between Fragmented QRS and ICD Shocks in Patients with Left Ventricular Systolic Heart Failure

Fırat Özcan, Osman Turak, Derya Tok, Sedat Avcı, İskender Kadife, Ahmet İşleyen, Muhammed Cebeci, Fatma Nurcan Başar, Kumral Çağlı, Serkan Topaloğlu, Dursun Aras, Sinan Aydoğdu

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü

#### Özet

**Amaç:** Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda fragmente QRS'in (fQRS) mortalite ve ventriküler aritmi ile ilişkisine dair farklı bilgiler mevcuttur. Biz çalışmamızda fQRS'in fonksiyonel kapasitesi 3 altında olan ve herhangi antiaritmik ilaç kullanmayan implante edilebilir şok cihazı (ICD) taşıyan hasta grubundaki yaşanmış şok olayları ile ilişkisini saptamak istedik.

**Yöntem:** Çalışmamız 1 yılı aşkın süredir ICD implante edilmiş fonksiyonel kapasitesi 3 altında olan ve herhangi antiaritmik ilaç kullanmayan rutin klinik kontrollere gelen 156 sistolik kalp yetmezliği hastasını kapsamaktadır. Tüm hastaların ICD kontrolleri daha önceden yaşamış oldukları aritmik olaylar için yapılmıştır. Hastalar fQRS varlığına göre ikiye ayrılıp analizler yapılmıştır.

**Bulgular:** Fragmentasyon olan ve olmayan grup karşılaştırıldığı zaman fragmentasyon olan grupta anlamlı düzeyde şok olayı vardı (p: 0.001). Regresyon analizi yapıldığında fragmentasyon varlığının hem şoku predikte ettiği hem tek (Odds oranı: 8.2 (3.8-9.8), p>0.001) hem de çok değişkenli analiz regresyon analizi ile saptanmıştır (Odds oranı: 3.8 (2.1-7.9), p>0.001).

**Sonuç:** Fonksiyonel kapasitesi 3 altında olan ve herhangi antiaritmik ilaç kullanmayan hastalarda fQRS varlığı cihaza bağlı şok olaylarını predikte etmektedir. Bu bulgu fQRS'in bu grup hastalarda aritmik olaylara yatkınlığı göstermesi klinik yaklaşım açısından önemli gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** fragmente QRS, ICD, şok, kalp yetmezliği.

#### Abstract

**Objective:** The relationship between fragmented QRS (fQRS) and mortality, ventricular arrhythmias in patients left ventricular systolic dysfunction has been studied and the results have been conflicting. In our study, we aimed to find the association between implantable cardioverter defibrillator (ICD) shocks and fQRS in patients who had functional capacity below 3 and was not on antiarrhythmic drugs.

**Method:** We consecutively included 156 systolic heart failure patients who applied to our clinic for routine clinic follow up. All patients had been implanted ICD for more than 1 year. All ICDs were interrogated for arrhythmic episodes. Patients were divided into two groups according to presence of fQRS.

**Results:** Patients in fQRS group had more shock events (p: 0.001). After regression analyze carried out fQRS was found to be predictor of shock events both for invariable (OR: 8.2 (3.8-9.8), p>0.001) and multivariable analyzes (OR: 3.8 (2.1-7.9), p>0.001).

**Conclusion:** fQRS predicted shock events in patients who had functional capacity below 3 and were not on antiarrhythmic therapy. The tendency for arrhythmic events seems as an important finding for this group of patients for clinical approach.

**Keywords:** Fragmented QRS, ICD, shock, heart failure.

#### Giriş

Elektrokardiyografi'de (EKG) QRS fragmentasyon (fQRS) varlığı miyokardiyal perfüzyon bozukluğu veya skar ile ilişkili olduğu miyokard perfüzyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Buna ek olarak manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları miyokardiyal skar ve fQRS arasında ilişki saptamıştır (1-5). Bazı çalışmalarda fQRS kardiyak kötü sonuçları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (4,6-7). Bu çalışmalardan sistolik sol kalp yetmezliği hastalarında ve aritmik olaylar ile fQRS arasında yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (8-13).

Biz çalışmamızda fQRS varlığının uygun implante edilebilir intrakardiyak şok verici cihazların (ICD) şokları ile arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.

#### Materyal ve Metod

##### Hastalar

Çalışmamız primer profilaksi amacıyla ICD implantasyonu yapılmış sol ventriküler sistolik kalp yetmezliği olan 156 hastayı kapsamaktadır.



Çalışmamıza dahil edilen hastalar Eylül 2011-Ocak 2012 tarihleri arasında Kardiyoloji Polikliniklerine rutin ICD kontrollerine gelen hastalar arasından seçilmiştir. Dahil edilme kriterlerimiz 1 yıldan fazla süredir ICD implantasyonu yapılmış ve ejeksiyon fraksiyonu %35 altı olan hastaları kapsamaktadır. Dışlama kriterlerimiz New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Kapasitesi 3 ve üzeri olunması, sekonder profilaksi nedeniyle ICD implantasyonu yapılmış olması, 18 yaş altı olunması, beta bloker dışında herhangi antiaritmik kullanıyor olmak, herhangi sistemik hastalık veya maligne olmasıdır. Cihaz implantasyonları hastanemizde yapılmış olup Amerikan Kalp Cemiyetinin güncel klavuzları esas alınarak yapılmıştır. Çalışma popülasyonu fragmante QRS varlığı olup olmamasına göre 2 gruba ayrılmıştır.

### Fragmante QRS tanımı

Fragmante QRS çekilen 12 derivasyonlu yüzeyel EKG (filtreleme aralığı 0.15-100 Hz, AC filtreleme 60 Hz, 25mm/s ve 10 mm/mV) üzerinden tanımlanmıştır. Buna göre QRS dalgası üzerinde Q dalgası olsun veya olmasın ek bir R dalgası (R') ya da R dalgası veya S dalgası üzerinde çentiklenme olması bunun yanında birden fazla R' oluşu olarak mevcut derivasyon için fragmantasyon olarak tanımlanmıştır. Ancak EKG'de fragmantasyon olduğunu kabul etmek için birbirine komşu iki derivasyonda fragmantasyon olması gerekmektedir. Fragmante QRS varlığı iki araştırmacının ortak kararıyla ortaya konmuştur.

### ICD kayıtlarının incelenmesi

ICD kayıtlarının incelenmesi bir elektrofizyolojist tarafından hasta EKG'sini görmeksizin yapılmıştır. Aritmik olaylar cihaz tarafından kaydedilmiş olay kayıtları incelenerek saptandı. Sürekli Ventriküler taşikardi (sVT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) olayları kayıtlar arasından analiz için seçildi. Anti-taşikardi pacing ve şok olaylarının uygun cihaz müdahalesi olup olmadığı kayıtlar incelenerek karar verildi.

### Ekokardiyografi ve Rutin Tetkikler

Hastaların hepsine transtorasik ekokardiyografi yapıldı (Vivid 7® GE Medical System, Horten, Norway). Modifiye Simpson yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu ile saptandı. Tüm hastalara rutin

biyokimya (açlık kan şekeri, kreatinin, kan elektrolitleri) ve tam kan sayımı yapıldı.

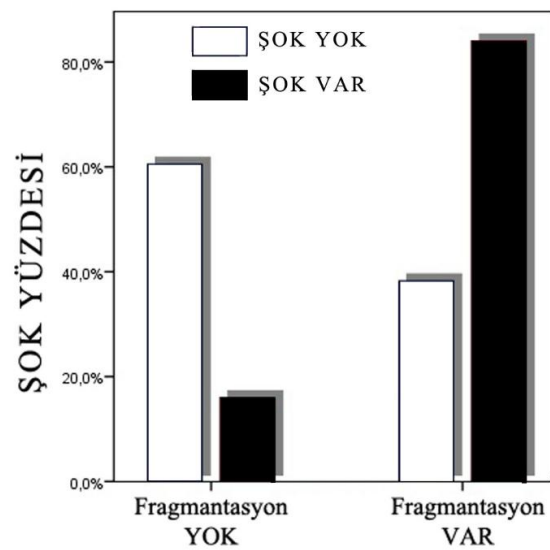
### İstatistik Analiz

Verilerin analizinde SPSS 16 (SPSS Inc. Chicago, Illinois) programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Sayısal verilerin analizi Anova testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizi Ki-Kare testi ile analiz edildi. Bu analizler sonrasında anlamlı çıkan değişkenlerle şok prediktörlerini tespit için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Tablo 1 de hastaların genel özellikleri görülmektedir. Buna göre Fragmantasyon olan ve olmayan grup karşılaştırıldığı zaman fragmantasyon olan grupta anlamlı düzeyde şok olayı vardı (Figür 1) ( $p=0.001$ ). Bunun dışında fragmantasyon var olan grupta erkek hasta sayısı ( $p=0.015$ ) ve diyabetli hasta sayısı ( $p=0.048$ ) anlamlı olarak daha fazlaydı. Tablo 2 de tek ve çok değişkenli regresyon analizlerinin sonuçları mevcuttur. Fragmantasyon varlığı şoku predikte ettiği hem tek (Odds oranı: 8.2 (3.8-9.8),  $p > 0.001$ ) hem de çok değişkenli analiz regresyon analizi ile saptanmıştır (Odds oranı: 3.8 (2.1-7.9),  $p > 0.001$ ).

**Figür 1.** Fragmantasyon olan ve olmayan gruplardaki şok sıklığı.



**Tablo 1.** Hasta gruplarının genel özellikleri.

Fragmentasyon	YOK n:62	VAR n:94	p
Yaş (yıl)	58.1±14	59.3±13	0.612
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	29.3±9	29.2±8	0.950
Beyaz Küre	8300±2500	8300±1800	0.867
Trombosit	98000±35000	108000±52000	0.073
Hemoglobin	14.3±1.9	13.8±2.2	0.175
Glukoz (mg/dl)	108±24	119±42	0.063
Kreatinin (mg/dl)	1.0±.4	1.0±0.3	0.234
Şok varlığı, (n)	12	63	0.001
Erkek, (n)	54	72	0.015
Hipertansiyon, (n)	35	59	0.853
Hiperlipidemi, (n)	29	54	0.712
Diyabetes Mellitus, (n)	7	28	0.048
Sigara, (n)	8	18	0.791

**Tablo 2:** Şok prediktörlerini tespit etme için yapılan tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli		Stepwise Çok değişkenli	
	OR (95 % CI)	p	OR (95 % CI)	p
Fragmentasyon	8.2 (3.8-9.8)	<0.001	3.8 (2.1-7.9)	<0.001
Cinsiyet	0.8 (0.7-1.2)	0.437	-	-
Diyabetes Mellitus	1.4 (1.3-1.6)	0.012	1.2(1.1-1.4)	0.022

OR, odds oranı; CI, Güvenlik Aralığı.

## Tartışma

Çalışmamızın esas bulgusu ICD şoklamalarını ile fQRS'in predikte ettiği. Daha önceki çalışmalarda bununla ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Çalışmamızın mevcut literatürden farklı yanı hastaların herhangi antiaritmik ilaç almayan ve daha önceden sVT veya VF ya da ani kardiyak ölüm tehlikesi ile karşılaşmamış olan bir popülasyon olmasıdır.

fQRS'in 12 derivasyonlu EKG'deki oluşum mekanizması tartışmalıdır. Ancak mevcut literatürlere dayanarak miyokardiyal skar veya iskemiye sekonder homojen olmayan ventriküler aktivasyonun yol açtığı bir EKG bulgusu olduğu ve bunun aritmi veya ölümle sonuçlanan olayların kaynağı olduğu düşünülmektedir(1-2, 14-15). İki ayrı çalışma da perfüzyon anormalliğini tespit etmede fQRS'in sensitivite ve spesifitesi test edilmiştir.

Çalışmalardan ilkinde sensitivite ve negative prediktivitenin fQRS için q dalgasından daha yüksek olduğu saptanmıştır (2). Diğer çalışmada ise bir öncekine göre fQRS'in sensitivite daha az fakat oldukça spesifik olduğu saptanmıştır. (4) Bu bulgulara ek olarak godolinyumlu kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda fQRS skar alanlarını ön gördürmüştür (16-17). Diğer çalışmalarda miyokardiyal perfüzyon bozukluğu ve skar dokusu ile fQRS arasında ilişki saptanmıştır (2-5, 18). İlginç bir bulgu olarak koroner arter hastalığı ve dilate kardiyomyopati tanılı ve ventriküler aritmisi olan hastalarda endokardiyal haritalamada skar alanlarının çevresinde fragmante intrakardiyak elektrokardiogramlar alınmıştır(19-20). Transplantasyon yapılacak korner arter hastalarının papiller kaslarının intersitisyel fibrozis ile ayrılan alanlarında yavaşlamış

ileti ve iletinin zikzak şeklinde bir yol takip ettiği bunun da intramiyokardiyal iletiyi yavaşlattığı sonuç olarak "reentry" tetiklenmesi yapabileceği düşünülmüştür (21-22). Biz de fQRS'in skar dokusunun bir yansıması olmasından dolayı "reentry" ve malign artimilerin bir ön gördürücüsü olarak ICD'li hastalarda şok varlığı ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Das ve ark. (8) yaptıkları araştırmada primer ve sekonder profilaksi amacıyla ICD implante edilmiş 361 iskemik ve dilate kardiyomyopati hastada aritmik olaylar ve mortalite ile fQRS arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştılar. Ortalama takip süresi  $16.6 \pm 10.2$  aydı. fQRS aritmik olayların prediktörü olarak bulundu. VT fırtınası ve buna bağlı ablasyon sıklığı fQRS grubunda daha fazlaydı. Bir diğer araştırmada Cheema ve ark. (9) fQRS'in iskemik ve iskemik olmayan etyolojili orta ve ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan 842 hastada tüm nedenlere ve aritmik olaylara bağlı ölümlerle ilişkisini araştırmıştır. Ortalama takip süresi  $40 \pm 17$  aydı. Bu çalışmada ICD olanlar ve olmayanlar diye ayrıldığında ICD'si olan fQRS hasta sayısı 153 fQRS saptanmayan hasta sayısı 282 idi. Bu çalışmada her iki grupta ICD şok oranı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Das'ın çalışmasına benzer olarak gruplar arasında mortalite farkı yoktu. Mortalite farkının her iki çalışmada olmayışı aritmiye bağlı ölüm açısından eşitlenme olduğunu düşündürmektedir. Bir başka çalışmada Forleo ve ark. (10) retrospektif olarak yine ICD'li sistolik kalp yetmezliği hastalarında fQRS'in aritmik ve mortalite olaylarını predikte etmediğini bulmuştur. Bu çalışma kendi mer-

kezlerindeki kayıtlar incelenerek daha önceden ICD implante edilmiş fQRS saptanan 103 ve saptanmayan 289 hastayı kapsamaktaydı. Sha ve ark. ve Micheal ve ark. iki ayrı çalışmada (11-12) sol ventriküler sistolik kalp yetmezliği olan iskemik olmayan kardiyomyopati hastalarda fQRS'in mortalite ve ventriküler aritmilerle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Maskoun ve ark. (13) iskemik kardiyomyopati hastalarda fQRS'in aritmik olayların prediktörü olarak bulmuştur.

Çalışmamızda daha önceki fQRS'in ventriküler aritmiyi öngördüğünü saptayan çalışmaların sonuçlarına benzer sonuçlara ulaştık. fQRS'in şok olaylarını predikte ettiğini tekli ve çoklu değişken analizi ile göstermiş olduk. Hasta grubumuzun herhangi antiaritmik ilaç kullanmaması fQRS'in şok olaylarını tahmin etmedeki rolünü daha objektif olarak ortaya koyması açısından önemlidir. Çalışma grubumuzun daha homojen olması fonksiyonel kapasitesi iyi olan ve ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü dışında herhangi ventriküler aritmiyle ilişkisi olabilecek faktörlerin mevcut olmayışı diğer önemli bir faktördür.

fQRS varlığı antiaritmik ilaç kullanmayan ve fonksiyonel kapasitesi 3 altında olan sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda ICD şoklamalarını predikte etmekte olup bu grup hastalarda ventriküler aritmiye yatkınlık açısından yapılacak randomize kontrollü bir çalışma bu grup hastalara klinik yaklaşım açısından önemli bilgiler sunabilir.

## Kaynaklar

1. Mahenthiran J, Khan BR, Sawada SG, Das MK. Fragmented QRS complexes not typical of a bundle branch block: a marker of greater myocardial perfusion tomography abnormalities in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2007 May-Jun;14(3):347-53.
2. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006 May 30;113(21):2495-501.
3. Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, Isiklar I, Cevik C, Gurel E, Dunder C, Pala S, Mahmutyazicioglu K, Basaran O. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography.* 2011 Jan;28(1):62-8.
4. Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J, Dan-damudi G, Mahenthiran J. Fragmented



- wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:258–268.
5. Park SJ, On YK, Kim JS, Park SW, Yang JH, Jun TG, Kang IS, Lee HJ, Choe YH, Huh J. Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol.* 2012 Jan 1;109(1):110-5.
  6. Das MK, Saha C, El Masry H, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007; 4:1385 – 1392.
  7. Pietrasik G, Goldenberg I, Zdzienicka J, et al. Prognostic significance of fragmented QRS complex for predicting the risk of recurrent cardiac events in patients with Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardio l* 2007; 100:583 – 586
  8. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, Subbarao R, Bhakta D. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2010;7:74-80.
  9. Cheema A, Khalid A, Wimmer A, Bartone C, Chow T, Spertus JA, Chan PS. Fragmented QRS and mortality risk in patients with left ventricular dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Aug;3(4):339-44.
  10. Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Panattoni G, Sergi D, Duro L, Mahfouz K, Magliano G, Santini L, Romeo F. Predictive value of fragmented QRS in primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12:779-84.
  11. Michael M, Das M. Fragmented QRS (fQRS) on 12-lead EKG is a predictor of arrhythmic events and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2006;3 Suppl:S103
  12. Sha J, Zhang S, Tang M, Chen K, Zhao X, Wang F. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011 Jul;16(3):270-5.
  13. Maskoun W, Suradi H, Mahenthiran J, Das m. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG predict arrhythmic events in patients with ischemic cardiomyopathy who receive an ICD for primary prophylaxis. *Heart Rhythm* 2007;4:S211–212.
  14. Varriale P, Chryssos BE. The RSR = complex not related to right bundle branch block: diagnostic value as a sign of myocardial infarction scar. *Am Heart J* 1992;123:369–376.
  15. Flowers NC, Horan LG, Thomas JR, Tolleson WJ. The anatomic basis for high-frequency components in the electrocardiogram. *Circulation* 1969;39:531–539.
  16. Homsı M, Alsayed L, Das MK, Mahenthiran J. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ECG is a marker of greater myocardial scarring related to coronary artery disease by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:A31.
  17. Homsı M, Alsayed L, Das MK, Mahenthiran J. Fragmented QRS complexes on a 12-lead ecg is a marker of greater myocardial scarring related to non-coronary artery diseases by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:A140.
  18. Homsı M, Alsayed L, Safadi B, Mahenthiran J, Das MK. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009 Oct;14(4):319-26.
  19. Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 2007;115:2750 – 2760.
  20. Wiener I, Mindich B, Pitchon R. Fragmented endocardial electrical activity in patients with ventricular tachycardia: a new guide to surgical therapy. *Am Heart J* 1984;107:86–90.
  21. de Bakker JM, van Capelle FJ, Janse MJ, et al. Slow conduction in the infarcted human heart. "Zigzag" course of activation. *Circulation* 1993;88:915–926.
  22. Alim Erdem, Mehmet Yazıcı. The cardiac electrophysiologic study. *Abant Med J.* 2012; 1: 99-103

