

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA
SİGARA İÇMEYE DEVAM ETMENİN VE HASTALIK ŞİDDETİNİN
QT DİSPERSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur HEPÇİVİCİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Ozan ÜTÜK

Manisa, 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince sadece akademik değil, hayata dair tecrübelerini de paylaşarak en iyi eğitimi almamı sağlayan Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN' a, tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde yakın ilgisi ve manevi desteği için tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ozan ÜTÜK' e, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Prof. Dr. Talat TAVLI' ya, Doç. Dr. Hakan TIKIZ' a, Doç. Dr. Ali Rıza BİLGE' ye ve Yrd. Doç. Dr. Özgür BAYTURAN' a şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması ve yazılması konusundaki yardımlarından dolayı değerli arkadaşım Uzm. Dr. Özgül YILDIZ' a, Uzm. Dr. Nesrin YAMAN' a, Uzm. Dr. Aylin ÖZGEN' e, Dr. Seher SATAR' a ve Dr. Mine İNCEOĞLU' na ayrıca tezime katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Arzu Yorgancıoğlu' na ve Prof. Dr. Pınar Çelik'e başta olmak üzere Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli tüm asistan arkadaşlarıma, tecrübelerini benimle sonuna kadar paylaşan sevgili kıdemlilerime, ayrıca asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, çok şeyler paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Başta sorumlu hemşiremiz Hatice KARAPEHLİVAN olmak üzere kliniğimiz tüm hemşire ve personeline,

Beni yetiştiren ve daima destek olan aileme,

Her zaman yanımda olan okul arkadaşım, yol arkadaşım, hayat arkadaşım, canım eşim Ziyet' e ve varlığıyla hayatıma anlam katan ve yaşama sevincimi katlayan canım oğlum Emre' ye sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	4
II. GENEL BİLGİLER	
1. Elektrokardiyografi	5
2. QT İntervali ve QT Dispersiyonu	6
3. Kardiyak aritmiler	11
4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	15
III. GEREÇ ve YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	27
V. TARTIŞMA	32
VI. SONUÇ ve ÖNERİLER	36
VII. ÖZET	37
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	38
IX. KAYNAKLAR	40

I. GİRİŞ VE AMAÇ

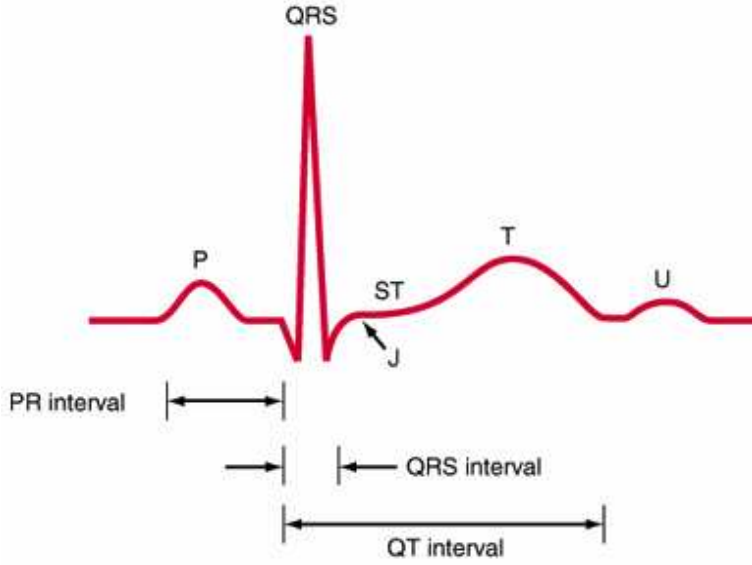
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) multisistem bir hastalıktır (1). Akciğer tutulumu ön planda olmakla birlikte sistemik inflamasyona yol açarak diğer organlarda da yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır (2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kardiyak aritmi riskinin ve ani ölüm sıklığının arttığı bilinmektedir (3,4). Hipoksi, hiperkapni, asit-baz dengesizliği, pulmoner hipertansiyon ve tedavide kullanılan ilaçlar aritmi gelişimi yönünden predispozan faktörlerdir (3,5,6). Oniki derivasyonlu Elektrokardiyografi (EKG)' de QT intervallerinin derivasyonlar arası varyabilitesi QT dispersiyonu (QTd) olarak tanımlanmaktadır. QTd miyokard repolarizasyonunun heterojenitesini yansıtır (7,9). Konvansiyonel EKG' de uzamış QT intervali aritmi gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Elektrokardiyografide QT intervalinin derivasyonlar arasında değişkenlik göstermesi sol ventrikül segmentlerinin elektrofizyolojik farklılıklarından kaynaklanmaktadır (8). Konjenital uzun QT sendromu, konjestif kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu QT dispersiyonunu arttırarak aritmiyi indüklemektedir (9). Son zamanlarda literatürde KOAH' da QTd' nin arttığını bildiren çalışmalar yer almaktadır (10). Çalışmamızda, 1- Sigara içmeye devam eden KOAH' lı hastalar 2- Sigara içmeyi bırakmış KOAH' lı hastalar 3- Sigara içmeyen sağlıklı bireyler olmak üzere 3 grup oluşturularak KOAH' lı hastalarda sigara içmeye devam etmenin ve hastalık şiddetinin QT dispersiyonu üzerine etkisinin araştırılması planlandı.

II. GENEL BİLGİLER

1. ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Elektrokardiyografi, kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG' de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremitte ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordiyal) derivasyonu mevcuttur. Ekstremitte derivasyonları iki ekstremitte arası potansiyellerinin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I,II,III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyonlarından oluşur. Elektrokardiyografik kayıtlar genelde 25 mm/sn hızla alınır. (bir küçük yatay kare 0,04 saniye, bir küçük dikey kare 0,1 mV) (11,12).

Kardiyak siklusun ilk dalgası atriyum aktivasyonunu (sistol) temsil eder ve EKG' de p dalgası olarak izlenir. Sinoatriyal düğüm (SA) sağ atriyumda yer aldığından p dalgasının ilk kısmı sağ atriyum, ikinci kısmı sol atriyum aktivasyonuna işaret eder. Kaydedilen bir sonraki dalgalar grubuna QRS kompleksi adı verilir. Sağ ve sol ventriküllerin eş zamanlı elektriksel ve mekanik aktivitesini gösterir. Atriyumların repolarizasyonu QRS kompleksinin içinde yer alır. T dalgası ventriküllerin repolarizasyonlarının yansımasıdır. P dalgasının başlangıcından Q dalga başlangıcına kadar olan süre PR intervali, Q dalgası başlangıcından J noktasına kadar olan süre QRS intervali, Q dalgası başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süre QT intervali olarak adlandırılır. (Şekil 1) (11,12)



Şekil 1. Normal elektrokardiogram

2. QT İNTERVALİ VE QT DİSPERSİYONU

Standart dinlenme sonrası çekilen EKG' den kolaylıkla elde edilen QT intervali ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır. QT dispersiyonu (QTd) ise 12 derivasyonlu EKG' de ölçülen en uzun ve en kısa QT intervalinin farkı olarak tanımlanmaktadır (13,14).

$$QTd: QT_{max} - QT_{min}$$

QT aralığı her derivasyonda, o derivasyona uyan ventrikül miyokardının elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir. Kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması (taşikardi) QT intervalinin kısalmasına neden olurken, kalp hızının azalması (bradikardi) QT intervalinin uzamasına neden olmaktadır. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı hesaplanmalıdır. Çeşitli formüllerle QT intervali kalp hızına göre düzeltilebilir. QTc (corrected QT, düzeltilmiş QT) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60/dk' ya göre düzeltilmiş QT değeridir. QTc, EKG üzerinden hesaplanmış bir değerdir. Sıklıkla 1918 yılında tanımlanan Bazett formülü ile hesaplanır. QTc, QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesi ile elde edilir (15).

$$QT_c = QT / \sqrt{RR}$$

QT_c, Hodges ve arkadaşlarının ortaya attığı formülle de hesaplanabilmektedir (16,17).

$$QT_c = QT + 1.75 (hız-60)$$

İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış herediter uzun QT sendromlu hastaların büyük çoğunluğunda QT_c 440 ms' nin üstündedir. Sağlıklı kontrollerde QT_c 440-465 ms düzeyindedir. Bu değerler temel olarak alınır ise ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms' nin altındaki QT_c değerleri kesinlikle normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QT_c değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. Ancak genetik olarak herediter uzun QT sendromu saptanan hastaların %12' sinde QT_c değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu da dikkate alınmalıdır (18,19).

Uzamış QT intervalinin altında yatan temel elektrofizyolojik mekanizma, repolarizasyon sürecinden sorumlu olan bazı akımların yokluğu veya blokajıdır. QT aralığının uzunluğu, öncelikle gecikmiş rektifiye edici ventriküler potasyum akımı tarafından kontrol edilmektedir ve bu akımın hızlı komponentinin bazı ilaçlarla blokajı yaşamı tehdit eden torsade de pointes tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardi) en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. (13)

Elektrokardiyografide ölçülen tek bir QT intervali ventrikül dinlenme zamanı ve repolarizasyon dağılım değişkenliği hakkında bize bilgi vermez. Ancak QTd' nin ventriküldeki bölgesel değişiklikleri yansıtılabildiği söylenmektedir (20).

QTd artışı non uniform ventriküler repolarizasyonu işaret eder bu da malign ventriküler aritmi oluşumunda bir neden olabilir. Endokardiyal monofazik aksiyon potansiyeli çalışmaları miyokardiyal repolarizasyon süresinde yüzeysel EKG ile saptanabilen bölgesel değişikliklerin olabildiğini göstermektedir. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon toplam zamanının homogenitesinin aritmilere karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır (21).

QT_c uzaması ani ölüm için yaştan bağımsız bir risk faktörü olarak kabul

edilmektedir (22). Bu ilişki iskemik kalp hastalıklarında yoğun olarak çalışılmıştır ve mortalitede 2-5 kat artış saptanmıştır (23).

Her ne kadar QT ölçümü konusundaki metodolojik problemler hala tam olarak çözülememişse de bu problemler QTd' nin kolay elde edilebilir noninvazif ve ucuz bir parametre olduğu gerçeğini gözardı ettirmez. Yararı konusunda ise bir çok kardiyolojik çalışma yapılmış ve QTd' nin prognostik önemini ortaya konmuştur.

1-Akut veya kronik MI' lı hastaların incelendiği bir çok çalışmada aritmi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha uzun QTd saptanmıştır (24).

2- Bazı elektrofizyolojik çalışmalarda QTd' nin ventriküler aritmi gelişimini tayin edebildiği saptanmıştır (25). Ancak yine de QTd' nin invazif elektrofizyolojik çalışmalara tercih edilmeyeceği ancak elektrofizyolojik araştırmanın yararlı ve kolay elde edilebilen ek bir parametresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (26).

3-Bir çok çalışmada QTd' nin kalp yetmezliğinde sonlanım noktaları ile korelasyonu gösterilmiştir. ELİTE çalışmasında kaptopril ve losartan verilen kalp yetmezliği vakalarında losartanın QTd artışına neden olduğu saptanmıştır (27).

4-Bir çok yazar hipertrofik kardiyomyopati de ventriküler aritmilerin yüksek QTd ile birlikteliğini bulmuşlardır (28).

5-Uzun QT sendromunda beta blokerlere yanıtız hastalarda yanıtılı hastalara göre daha yüksek QTd gözlenmiştir (29).

6-QTd' yi etkileyen ilaçların torsade de pointes' e yol açabildiği bulunmuştur.

Bir çok araştırmacı kinidin, sotalol, dofetolide, propafenon ve terfenadine kullanımının daha yüksek QTd ve daha sık aritmiye yol açtığını bulmuşlardır (30).

Aşağıda QT uzamasına ve QT kısalmasına yol açan nedenler sıralanmıştır.

Uzun QT interval nedenleri

1-Elektrolit anormallikleri

- Hipokalemi
- Hipokalsemi

2-İlaçlar

- Sınıf 1a antiaritmik ajanlar: Kinidin, prokainamid, disopiramid.
- Sınıf 1c antiaritmik ajanlar: Propafenon
- Sınıf III antiaritmik ajanlar: Amiodaron, bretilyum, dofetilid, prokainamid, sematilid, sotalol.
- Psikotropik ajanlar: Trisiklik antidepresanlar, tetrasiklik antidepresanlar, fenotiazinler, haloperidol.
- Antibiyotikler: Eritromisin, trimetoprim-sulfametaksazol.
- Antifungaller: Ketakonazol, itrakanazol.
- Serotonin antagonistleri: Ketanserin, zimeldin.
- Kemoterapötikler: Pentamidin, antrasiklinler.
- Diğerleri: Bepridil, sisaprid, prednizon, prenilamin, probucol, kloral hidrat.

3-Konjenital uzun QT sendromu

4-Diğer nedenleri

- 2. ve 3. derece A-V blok
- Ventriküler elektriksel iletinin kesilmesi
- Myokardiyal infarktüs
- Myokardiyal iskemi
- Serebrovasküler olaylar (subaraknoid kanama)
- Hipotermi

Kısa QT interval nedenleri

1-Hiperkalsemi

2-Dijitaller

3-Tirotoksikoz

4-Artmış sempatik aktivite

QT dispersiyonu

Elektrokardiyografideki en uzun QT intervali ile en kısa QT intervali arasındaki farka QT dispersiyonu, eğer düzeltilmiş QT mesafeseleri kullanılırsa da düzeltilmiş QTc dispersiyonu (QTcd) denir. QT mesafesinin bölgesel farklılığını gösterir (31).

QTd' nin miyokard repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi gösterdiği kabul edilir. Homojen olmayan miyokard repolarizasyon zamanının nedeni; bölgesel ileti yavaşlaması veya ileti yolu değişmesi sonucu aksiyon potansiyel süresindeki gecikme ile açıklanmaktadır. QTd ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve dolayısıyla ventriküler instabilite o kadar fazladır (32). Nonhomojen ileti değişimi, elektrofizyolojik çalışmada monofazik aksiyon potansiyel ölçümleriyle gösterilebilir (33). Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani kalp ölümlerine sebep olabilir (34). QTd' nin normal aralığı 40-50 ms, maksimum 65 ms olarak kabul edilir (35).

Non kardiyolojik hastaların incelendiği bir çok klinik çalışmada da QT intervalinin ve QTd' nin prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında tip 1 diyabetes mellitus , tip 2 diyabetes mellitus, anoreksiya nervosa, karbonmonoksit zehirlenmesi, romatoid artrit, diyaliz hastaları, elektrolit bozukluğu olan hastalar, ankilozan spondilit, profesyonel atletlerde sol ventrikül hipertrofisi, ciddi yanıklar ve renal transplant hastalarının konu edildiği çalışmalar sayılabilir. Tip 2 diyabetes mellitus' ta uzamış QT intervali ve artmış QTd otonom nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (36).

Birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda (miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, dilate kardiyomiyopati, hipertansiyon ve aort stenozu) QTd' nin arttığı saptanmıştır (37,38).

3. KARDİYAK ARİTMİLER

Aritmiler başlıca üç mekanizma ile oluşmaktadır (39).

- 1- Uyarı oluşumundaki anormallikler
- 2- Uyarı iletimindeki anormallikler
- 3- Uyarı oluşumu ve ileti anormalliklerinin birlikteliği

Kalbin Normal İleti Sistemi

Kalpte iletinin oluşması ve tüm kardiyak dokulara yayılması bu fonksiyonlar için yapısal ve elektrofizyolojik özellikler bakımından farklılaşmış hücrelerden oluşan dokularla sağlanır. Uyarının oluşması ve oluşan uyarının kalp dokularında belli bir düzen ve hızda yayılmasından sorumlu bu sistem sinoatriyal düğüm (sinüs düğümü), internodal yollar, atriyoventriküler (AV) düğüm, his demeti, sol ve sağ dallar ve purkinje liflerinden oluşmaktadır. İleti sisteminin 'pacemaker' hücreleri kalbin diğer hücrelerinden başlıca otomatisite yani kendi kendine uyarı meydana getirebilme özellikleri ile ayrılırlar. Otomatisite özelliği bu hücrelerin aksiyon potansiyellerinin faz 4 eğrisinin yukarıya doğru eğimli olması yani 'diyastolik depolarizasyon' göstermesi ile sağlanır. Faz 4 diyastolik depolarizasyon depolarizasyon eşiğine ulaştığında yeni bir aksiyon potansiyeli oluşur (40).

Normal şartlarda kalbin hakim 'pacemaker' ı sinüs düğümüdür ve intrinsek hızı 60-100/dk' dır. İntrinsek hız daha aşağıdaki ileti sistemi dokularında daha düşüktür (AV düğüm intrinsek hızı 40-60/dk, dallar ve purkinje liflerinin intrinsek hızı 20-40/dk' dır). Sinüs hızının normal değerlerin altına düşmesi veya ileti sisteminin herhangi bir seviyesindeki otomatisitenin artması gibi durumlarda AV düğüm, his demeti, dallar veya purkinje liflerinden kaynaklanan ritimler kalbin hakim ritmi haline gelebilir (41).

Vena Cava Superiyor' un sağ atriyumla birleştiği lokalizasyonda yer alan sinüs düğümünde oluşan uyarı internodal yollar ve atriyal doku yardımıyla önce sağ atriyuma sonra sol atriyuma ve AV düğüme iletilir. Sinüs düğümünden gelen uyarılar yavaş ileti (0,05 m/sn) özelliğine sahip AV düğümde 0,03-0,05 sn kadar bir gecikme ile his demeti ve dallara iletilir. AV düğümdeki ileti ve refrakterlik özelliklerinden kaynaklanan bu gecikme atriyum ve ventriküllerin senkronize çalışması ve çok yüksek supraventriküler hızların ventriküllere iletilmemesi

bakımından son derece önemlidir. His demeti ve dallardan sonra uyarı ventriküler miyokardı bir ağ gibi kuşatan purkinje lifleri ile ventriküler miyokard hücrelerine iletilir. İleti hızının dallar (1 m/sn) ve purkinje liflerinde (5 m/sn) çok hızlı olması ve ventrikül dokusunun hemen hemen aynı zamanda uyarılması sebebiyle oluşan ventriküler depolarizasyon kompleksi (QRS) dar (<120 ms) niteliktedir (41).

Uyarı Oluşumundaki Anormallikler

Uyarı oluşumu ile ilgili aritmiler otomatisite anormallikleri veya tetiklenen aktivite (triggered activity) ile ilgilidir

Normal ve Anormal Otomatisite

Otomatisite yani kendi kendine uyarı oluşturabilme özelliği bulunan hücreler faz 4 diyastolik depolarizasyona sahiptir. Faz 4 diyastolik depolarizasyon hücre içine pozitif iyonların girişine yol açan pacemaker akımı (If) ile sağlanır. Pacemaker akımının başlıca sodyum iyon kanalları ile gerçekleştiği, potasyum ve kalsiyum iyon kanallarının muhtemelen daha az oranda katkılarının olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, sinüs düğümünde diyastolik depolarizasyonun başlıca voltaj bağımlı potasyum ve L-tipi kalsiyum kanalları ile oluştuğu, If' nin katkısının çok az olduğu gösterilmiştir (39-42).

Fizyolojik durum ile uyumlu olarak sinüs düğümündeki hız değişiklikleri normal otomatisiteyi yansıtır. Diğer taraftan, fizyolojik durum ile uyumlu olmayan hız değişiklikleri anormal otomatisite ile ilgili aritmileri oluşturur. Uygunsuz sinüs taşikardisi, hasta sinüs sendromu, akut miyokard infarktüsü sırasında oluşan ventriküler taşikardiler bu duruma örnek olarak verilebilir (42).

Tetiklenen Aktivite (triggered activity)

Tetiklenen aktivite otomatisiteden farklı olarak aksiyon potansiyelinde normal şartlarda olmaması gereken ard-depolarizasyon (after-depolarization)' larla oluşur. Ard-depolarizasyonlar aksiyon potansiyelinin faz 2 veya faz 3' ünde meydana geldiğinde erken (early afterdepolarization), faz 4' ünde meydana geldiğinde ise geç (delayed afterdepolarization) olarak isimlendirilir (43).

Erken ard-depolarizasyonlar aksiyon potansiyelinin plato (faz 2) ve repolarizasyonun son hızlı (faz 3) safhasında oluşur (43). Erken ard-depolarizasyonlara zemin hazırlayan başlıca durum repolarizasyon süresinin

uzamasıdır. Repolarizasyon süresinin uzaması EKG' de QT intervalinin uzamasına neden olur. Uzun QT sendromlarında tetiklenen aktivite mekanizması ile 'torsade de pointes' olarak adlandırılan ve QRS kompleksinin periodik olarak aks ve morfolojisinin değiştiği özel bir polimorfik ventrikül taşikardisi tipi meydana gelir (44). Uzun QT sendromlarında ventrikül taşikardisine yol açan tetiklenen aktivitenin hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte sorumlu mekanizmanın ilgili hücrelerde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı ile hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun artışı olduğu zannedilmektedir (45). Ancak bu mekanizma aritmi oluşumu için tek başına yeterli olmamakta, QT uzaması ile oluşan repolarizasyonun dispersiyonu da 'torsades de pointes' oluşumu için gerekli görülmektedir (46).

Geç ard-depolarizasyonların, aksiyon potansiyelinin faz 4 safhasında başlıca kalsiyum iyonlarının salgılanma ve ortamdaki alınma sürecindeki bozukluklar sebebiyle oluşan hücre içi kalsiyum artışının aktive ettiği geçici içeriye doğru akım ile meydana geldiği sanılmaktadır. Bir önceki RR aralığının kısalması ve adrenerjik uyarının geç ard-depolarizasyonlara ve bu mekanizma ile ilgili aritmilere zemin hazırladığı gösterilmiştir. Geç ard-depolarizasyon ile oluşan aritmilerin başında hücre içi kalsiyum yükünü arttıran dijital entoksikasyonuna bağlı aritmiler gelmektedir. Hastaların bir kısmında da atriyal fibrilasyonun pulmoner venlerden kaynaklanan geç ard-depolarizasyonlar ile oluştuğu bilinmektedir. Ayrıca miyokard infarktüsünün ilk saatlerinde oluşan akselere idioventriküler ritim de aynı mekanizma ile oluşmaktadır (47).

Uyarı İletimindeki Anormallikler

İleti anormalliğine bağlı gelişen taşiaritmiler yeniden giriş (reentry) mekanizması ile meydana gelir. Anatomik ve fonksiyonel reentri olarak sınıflandırılırlar.

Anatomik Reentri

Reentrinin oluşması için aşağıdaki üç özelliğin bir arada bulunması gerekmektedir. Ayrıca reentriyi başlatan uyarının reentri yapısına giriş zamanlaması ve ileti hızı önem taşımaktadır.

1- Anatomik olarak birbiriyle ilişkili fakat ileti ve refrakterlik özellikleri birbirinden farklı en az iki ileti dokusunun varlığı reentri için gereklidir.

2- Reentri meydana gelebilmesi için reentri halkasını oluşturan yapının bir kolunda tek yönlü bloğa maruz kalması ve halkanın refrakter olmayan diğer kolundan yoluna devam etmesi gerekmektedir.

3- Reentri halkasının merkezinde elektriksel olarak inert bir alan olması gerekmektedir.

Reentrinin meydana gelebilmesi için öncelikle reentriyi başlatan uyarının reentri kollarının birinde tek yönlü bloğa uğrayıp diğer kola geçmesi gerekmektedir. Tümü veya bir kısmı yavaş iletilen bu kolda yayılan uyarı başlangıçta bloğa uğradığı kola tekrar ulaştığında reentri halkasının tamamlanması için bu kolun refrakterlikten çıkmış olması gerekmektedir. Dolayısıyla, uyarının yavaş ileti zonundaki hızı, diğer kolun refrakterlik süresinden çıkıp tekrar uyarılabilir hale gelmesine izin verecek kadar uzun olmalıdır. Yani reentri dalgasının sözkonusu anatomik substratta yayılımı sırasında uyarılabilir bir alanın (excitable gap) varlığı şarttır (42,48).

Fonksiyonel Reentri

Anatomik reentriden farklı olarak reentri halkasının tanımlanabilen sınırları yoktur. Aktivasyon dalgası uyarılabilen komşu dokulara rastlantısal ve düzensiz olarak yayılır. Eksite olabilen dokulara komşu refrakter bölgeler fonksiyonel olarak elektriksel inert alanı oluştururlar. Anatomik reentride her siklus aynı bölgede ve aynı şekilde tekrarlanırken, fonksiyonel reentrielerin çoğunda reentri siklusunun yörüngesi ve elektriksel inert alan sürekli olarak değişmektedir. Fonksiyonel reentride temel problem refrakterliğin uzaysal planda çok yönlü dispersiyonudur. Bu durumda reentriyi meydana getiren aktivasyon dalgası her an uyarılabilecek bir doku bulmakta ve reentri devam etmektedir. Uyarılabilir aralık (excitable gap) yoktur veya minimaldir. Uyarılabilir aralık bulunmadığından dışarıdan uyarılar ile taşikardiye müdahale etmek mümkün değildir (48).

Uyarı Oluşumu ve İleti Anormalliklerinin Birlikteliği

Uyarı oluşumu ve iletimindeki anormalliklerin birlikte olduğu durum parasistoldür. Parasistolde hem sinüs ritmi hem de ektopik parasistolik odak

birlikte çalışır. Parasistol vurusu kalbin sinüs düğümü refrakterliğinin dışında bulunduğu depolarize ederek ortaya çıkar (49).

4. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı egzersiz kapasitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde kısıtlamalara neden olan ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık olup, tüm dünyada başlıca kronik morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (50,51).

Tanım

Kronik obsrüktif akciğer hastalığı, önemli bazı akciğer dışı etkilerinin bireylerde hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, bütünüyle geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parankim harabiyeti (amfizem) birlikte yol açar ve bu iki bileşenin görece katkısı kişiden kişiye değişir (50).

Evreleme

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tanısında ve sınıflandırılmasında spirometrik ölçümlerden faydalanılmaktadır. Bunlar arasında en sık hastalık şiddetinin 4 evreye ayrıldığı GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) sınıflandırılması kullanılmaktadır (Tablo 1) (50).

Tablo 1. KOAH'ın fonksiyonel sınıflandırılması

EVRE	ÖZELLİKLERİ
I (Hafif)	FEV ₁ /FVC<%70 FEV ₁ ≥ %80 (beklenen)
II (Orta)	FEV ₁ /FVC<%70 %50≤FEV ₁ <%80 (beklenen)
III (Ağır)	FEV ₁ /FVC<%70 %30≤FEV ₁ <%50 (beklenen)
IV (Çok Ağır)	FEV ₁ /FVC< %70 FEV ₁ <%30 (beklenen) ya da FEV ₁ <%50 (beklenen) artı kronik solunum yetmezliği

Evre 1 (Hafif KOAH)

Hafif hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları olabilir, ama her zaman yoktur. Bu evrede, kişi genellikle akciğer fonksiyonlarının anormal olduğunun farkında değildir.

Evre 2 (Orta şiddette KOAH)

Hava akımı kısıtlanmasındaki artışla karakterizedir. Tipik olarak efora bağlı nefes darlığı vardır. Hastalar genellikle bu evrede hastalıklarının alevlenmesi nedeni ile hekime başvurumaktadırlar.

Evre 3 (Ağır KOAH)

Hava akımı kısıtlanmasında ağırlaşma, nefes darlığında artış, egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik ve hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etki yapan tekrarlayan alevlenmelerle karakterizedir.

Evre 4 (Çok Ağır KOAH)

Şiddetli hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Genellikle hastalığa solunum yetersizliği ve kor pulmonale de eşlik eder. Bu evrede yaşam kalitesi çok bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici düzeyde olmaktadır.

Epidemiyoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tüm dünya ülkelerinde önemli mortalite ve morbidite nedeni bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün 2004 yılında güncellenmiş 2002 raporuna göre KOAH, 2001 yılında dünya genelinde önde gelen ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır (15). Önümüzdeki yıllarda hastalığın mortalitesinin daha da artması ve 2020 yılında üçüncü sırada ölüm nedeni olması beklenmektedir (15). NHANES 3 araştırmasında 25-75 yaş arasındaki kişilerde KOAH prevalansı %16 olarak saptanmıştır (16,17). Türkiye'de mevcut veriler 3 milyon kadar KOAH hastası bulunduğunu göstermektedir. Adana'da yapılan BOLD çalışmasının ilk sonuçları 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansının %20 civarında olduğunu göstermiştir (52).

Risk Faktörleri

Tütün Dumanı

Sigara, KOAH için başlıca risk faktörüdür. Sigara içimi hava yolu epitel yüzeyinde oksidan hasara yol açarak inflamasyonu başlatır. İnflamasyonda yer alan hücreler makrofajlar, T lenfositler ve nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler, B lenfositler ve naturel killer hücrelerdir (53). Pasif olarak sigara dumanına maruz kalma akciğerlerin toplam inhale partikül ve gaz yükünü artırarak solunum semptomlarına ve KOAH oluşumuna katkıda bulunmaktadır (54-57).

Mesleki Tozlar ve Kimyasallar

Mesleki alanda maruz kalınan maddeler arasında organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve buharlar bulunmaktadır. Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan bir bildiri KOAH ile uyumlu semptomların ya da fonksiyon bozukluklarının % 10-20' sinden mesleki nedenlerle maruz kalınan risklerin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (58).

İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

İyi havalandırılmayan konutlarda yemek pişirme ve ısınma amacıyla biyomas yakıtların kullanılmasına bağlı iç ortam hava kirliliğinin de KOAH için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (59,60). Kentte yüksek düzeydeki hava kirliliği kalp ve akciğer hastalığı olan kişilere zararlıdır; ancak KOAH' a neden olma açısından dış ortamdaki hava kirliliğinin rolü yeterince açık değildir (60).

İnfeksiyon

Yaşamın ilk yıllarında geçirilen akciğer infeksiyonları, yaşamın ileri dönemlerinde KOAH ile ilişkilidir (61,62). Adenovirus gibi bazı latent virus infeksiyonlarının da amfizemde inflamasyonun şiddetlenmesine neden olabileceği ve KOAH gelişimine eğilimi arttıracığına ilişkin kanıtlar vardır (63,64).

Beslenme

Malnütrisyon ve kilo kaybı solunum kaslarının gücünün ve kas kitlesinin azalmasına neden olur. Çalışmalarda diyetle antioksidan vitaminlerin (A,C,E ve minerallerin) yetersiz alımının KOAH gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (65-68).

Sosyoekonomik Durum

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (69).

Cinsiyet ve Irk

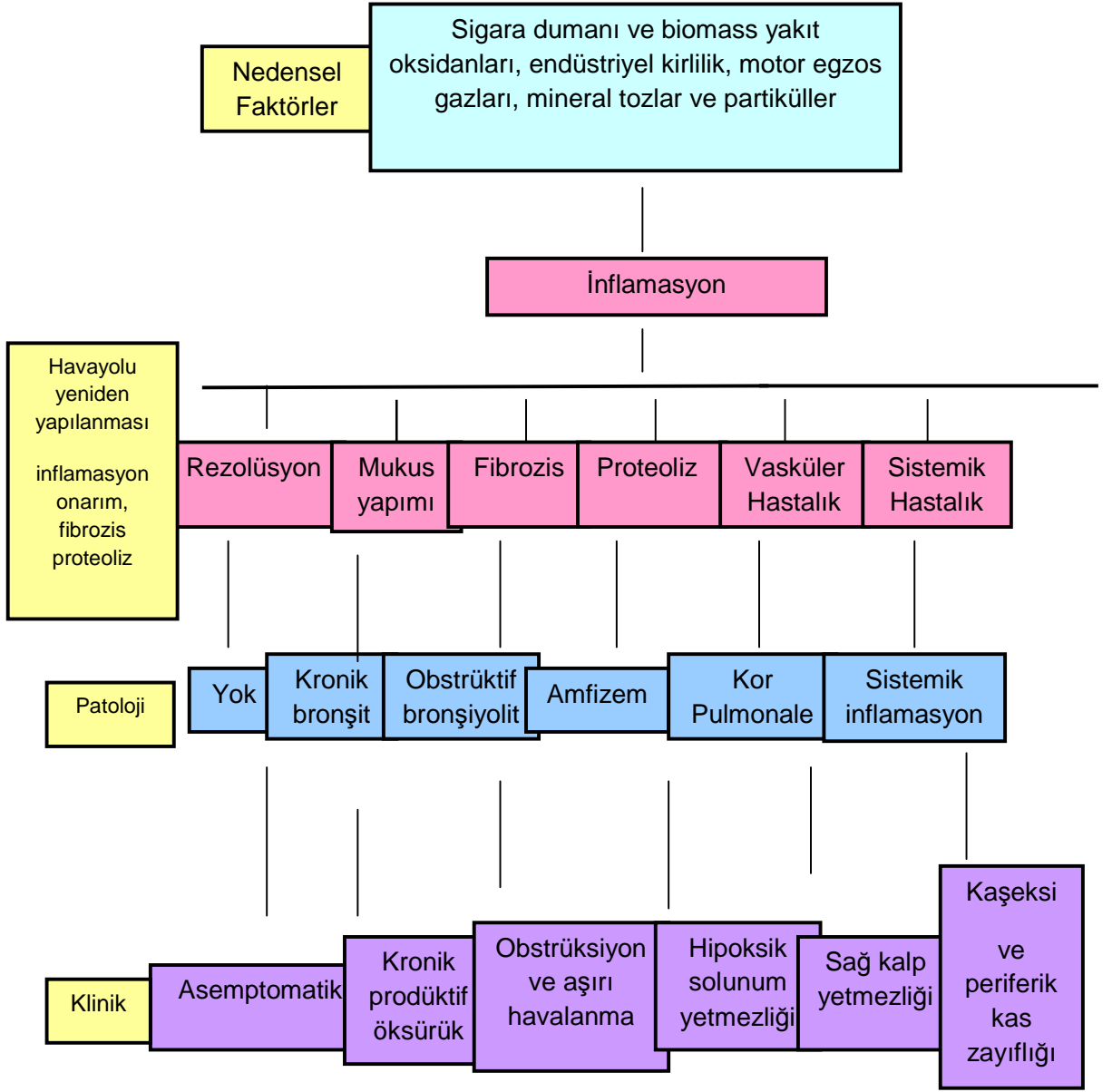
Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının eşitlenmekte olduğunu göstermektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mortalite oranları beyaz ırkta diğer ırklara göre daha yüksektir (70,71).

Genler

En iyi belgelenmiş genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörü olan alfa 1- antitripsin eksikliğidir (72). Resesif karakterdeki bu özellik en sık Kuzey Avrupa kökenli kişilerde bulunmaktadır (73).

Patogenez

İnhale edilen zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona ve doku destrüksiyonuna neden olur, onarım mekanizmalarını bozar. Akciğer doku hasarının sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar (74). İntlamasyonda rolü olan başlıca hücreler makrofajlar, T lenfositler (özellikle CD8) ve nötrofillerdir. Ayrıca eozinofiller, mast hücreleri, dendritik hücreler, B lenfositler, 'naturel killer' hücrelerin de bu inflamasyonda yer aldığı bilinmektedir (53). Ayrıca proteinaz-antiproteinaz dengesi bozukluğu ve inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan-antioksidan dengesizliği de KOAH patogenezinde rol oynar (Şekil 2).



Şekil 2. KOAH'ın patofizyolojisi

Semptomlar

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının majör semptomları; öksürük, balgam ve nefes darlığıdır. Birbirini izleyen iki yıl içinde her yıl en az üç ay devam eden öksürük ve balgam çıkarma kronik bronşitin klinik tanımıdır. Hasta tarafından genellikle sigara içmenin beklenen bir sonucu olarak algılanan öksürük sabahları şiddetlenen, prodüktif ve kronik karakterdedir. Balgam genellikle müsinözdür, ama alevlenmeler sırasında pürülansı ve hacmi artar. Kronik prodüktif öksürük havayolu obstrüksiyonu olmadan da tek başına gelişebilir. Dispne solunum işinin anormal olarak bilinç düzeyine çıkmasıdır ve en çok doktor başvurularına neden olan semptomdur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ilerledikçe, dispne daha az eforla gelişir ve bu efor dispnesi egzersiz sırasında ekspiryum sonu hacimdeki değişiklikler ile ilişkilidir (75,76).

Hastalar doktora başvurduğunda genellikle akciğer fonksiyonlarının önemli bir kısmını kaybetmiştir ve FEV₁ değeri <%50 düzeyindedir. Göğüs ağrısı sıktır ve eşlik eden bir kalp hastalığına bağlı olabilir. İştahsızlık ve kilo kaybı ileri evre hastalıkta sık görülür, solunum işindeki ve TNF α yapımındaki artış ile ilişkilendirilmiştir (77).

Tanı Yöntemleri

Spirometri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, seyrinin ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılır. Ekspiratuar akımın kısıtlandığı bir hastalık olduğundan FVC, FEV₁ ve zorlu ekspiratuar akım hızlarında (FEFR, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₂₅₋₇₅, FEF₇₅) azalmalar saptanır. En sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV₁'dir. FEV₁ hastalığın izlenmesini sağladığı gibi hava yolu obstrüksiyonunun derecesini de belirler. FEV₁/FVC' nin FVC ile birlikte değerlendirilmesiyle obstrüktif ve restriktif hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılabilir (78,79).

Soluk Volümü (Tidal Volüm-V_T)

Sakin solunumda akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir. Normalde 500 ml'dir.

Vital Kapasite (VK)

Derin bir inspiyum sonrasında derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. İnspiratuar kapasite ile ekspiratuar rezerv volümün toplamıdır.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV)

Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar çıkartılan gaz hacmidir. Vital kapasitenin yaklaşık %25' i dir.

İnspiratuar Kapasite (IK)

Sakin solunum sırasında ekspiryum tamamlandıktan sonra derin bir inspiyasyonla akciğerlere alınabilen gaz hacmidir. Soluk volümü ve inspiratuar rezerv volümü içerir. Vital kapasitenin yaklaşık %75' ni oluşturur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında IK değeri azalır.

Fonksiyone Rezidüel Kapasite (FRC)

Sakin solunum sırasında ekspirasyonun bitiminde akciğerler ve hava yollarında bulunan gaz hacmidir. Ekspiratuar rezerv volüm ile rezidüel volümün toplamıdır. İstirahat durumundaki sağlıklı bireyde, solunum kaslarının aktivasyonunun olmadığı ve solunum sisteminin elastik güçlerinin dengede olduğu akciğer volümüdür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bu FRC değeri artar.

Zorlu Vital Kapasite (FVC)

Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspiyasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. FVC sağlıklı kişilerde VK'den en fazla 200 ml daha azdır. Obstrüktif akciğer hastalıklarında, zorlu ekspirasyon sırasında oluşan bronşiyal kollaps nedeni ile FVC ile VK arasındaki fark daha fazladır.

Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm-FEV₁

Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında FEV₁ değeri düşer.

FEV₁/FVC - Tiffeneau İndeksi

FEV₁/FVC mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en

önemli parametredir. FEV₁/FVC'nin beklenen değerleri tanımlanmıştır ve yaşla birlikte bu oran giderek azalmaktadır. FEV₁/FVC düşük iken FVC düşük değilse KOAH' lılarda olduğu gibi obstrüksiyonu işaret eder. FEV₁/FVC normal iken FVC düşük ise restriksiyon, normalse normal spirogram olarak yorumlanır.

Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF₂₅₋₇₅)

Zorlu ekspiryum manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25' i ile %75' nin arasındaki) akım hızıdır. Orta ve küçük hava yollarının göstergesi olarak kabul edilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarının erken dönemlerinde bu parametre azalır.

Akım-Volüm Halkası

Akım-volüm halkasında iki parametre ayrı ayrı ölçülür eş zamanlı kaydedilir. İki temel bölümü söz konusudur. Total akciğer kapasitesi (TLC) seviyesinde maksimum derinlikte, hızlı bir ekspiryumla rezidüel volüm (RV) seviyesine kadar süren maksimum ekspirasyon eğrisi ve RV seviyesinden başlayan maksimum derinlikte, hızlı bir inspirasyonla TLC seviyesine kadar süren maksimum inspirasyon eğrisi.

Akım-volüm halkası

-İntratorasik solunum yolu darlıklarını

-Ekstratorasik solunum yolu darlıklarını (fikse-değişken-dinamik)

-Restriktif-kısıtlayıcı solunum hastalıklarını için tanı koydurucudur.

İleri evre KOAH olgularında maksimum ekspirasyon eğrisinin efora bağlı bölümünde, FVC' nin ilk %25' indeki akım hızlarında da düşme izlenir.

Obstrüktif Tip Ventilasyon Bozukluğu

Zorlu ekspirasyon akımlarındaki azalmaya obstrüktif tipte ventilasyon bozukluğu denir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında FEV₁, FVC'ye göre belirli azalma gösterir. Dolayısıyla FEV₁/FVC oranı obstrüksiyonu saptamak için en uygun parametredir. Obstrüktif hastalıklarda öncelikle FEV₁/FVC, ikincil olarak FVC, FEV₁ ve daha sonra RV, TLC veya FRC göz önüne alınır (80,81). Yirmi yaşından sonra yıllık FEV₁ azalması 25-30 ml'dir. Bu azalma senil amfizem ile ilişkilidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ise yıllık FEV₁ azalışı 150 ml ve üzeridir.

Restriktif Tip Ventilasyon Bozukluğu

Akciğer volümlerinin azalması şeklindeki fonksiyonel değişikliğe restriktif tipte ventilasyon bozukluğu denir. VK azalması ile restriktif patolojiler belirlenir ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV) ve TLC azalışı ile doğrulanır. RV, FRC ve TLC ölçümü için spirometrik ölçüme ilave olarak kapalı devre helyum dilüsyon tekniği, açık nitrojen washout tekniği ve vücut pletismografisi gibi ek ölçüm teknikleri gerekmektedir (80,81).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp fakültesi Kardiyoloji ve Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurularak anamnez, fizik muayene ve solunum fonksiyon testi değerlendirmeleri sonrası KOAH tanısı alan (GOLD kriterlerine göre) 50 sigara içen, 50 sigarayı bırakmış toplam 100 hasta ve 50 sağlıklı birey SFT ve EKG tetkikleri yapıp onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Anamnezde kardiyak ve solunum sistemi yakınmaları, sigara öyküsü, koroner arter hastalığı risk faktörleri, ilaç kullanımı, özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandı. Fizik muayeneleri yapıldı. Kayıtlar Nihon Kohden EKG cihazı ile 50 mm/sn'lik hız ile alındı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektirik hatta döndüğü noktaya kadar olan mesafe QT intervali olarak milisaniye cinsinden manuel olarak ölçüldü. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. QTc Bazett formülü ile hesaplandı. Her derivasyonda ardarda gelen üç atımın QTc' leri hesaplanarak ortalaması o derivasyonun QTc aralığı olarak alındı. En az 9 derivasyonda QTc intervali hesaplanabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. QTcd, en uzun QTc aralığı ile en kısa QTc aralığı arasındaki fark olarak alındı. QTcd 50 msn üstünde olanlar anormal olarak kabul edildi. Hastaların SFT' leri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine ait solunum laboratuvarında Jaeger Master Screen V452İ (Jaeger Co, Hoechberg, Germany) solunum fonksiyon cihazı ile aynı teknisyen tarafından yapıldı. FEV₁ (Birinci saniye zorlu ekspiratuar volümü), FVC (Zorlu vital kapasite), FEV₁/FVC (Tiffeneau indeksi) parametreleri ölçüldü. Solunum fonksiyon testi burun kapalıyken ve oturur pozisyonda en az üç kez tekrarlandı. En iyi değer kaydedildi. QT dispersiyonunu arttıran konjenital uzun QT sendromu, konjestif kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, ciddi valvuler kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, yaş> 65, iskemik kalp hastalığı, QT intervalini uzatacak ilaç kullanımı olan hastalar ile EKG' de komplet dal bloğu saptanan ve T dalgasının sonlandığı nokta belirgin olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olup sigara içen hastalar 'Grup 1', KOAH' lı sigara içmeyen hastalar 'Grup 2', sağlıklı sigara içmeyen bireyler 'Grup 3' olarak tanımlandı. Bulgular değerlendirilirken SPSS 14,0 istatistik programı

kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi. İleri analiz yöntemi olarak Tukey HSD, tek yönlü varyans analiz yöntemi olarak ANOVA kullanıldı.

IV. BULGULAR

Gruplar arasında hasta randomizasyonu KOAH evresine göre yapıldı.

Tablo 2 . Gruplar arasında KOAH evresine göre hasta dağılımı

	Grup-1	Grup-2	p*
EVRE-I	12 (%24)	12 (%24)	0.994
EVRE-II	13 (%26)	13 (%26)	
EVRE-III	13 (%26)	14 (%28)	
EVRE-IV	12 (%24)	11 (%22)	

* Pearson Chi-Square analizine göre

Yaşları 40-64/yıl arasında değişen hastaların %87' si (n=131) erkek, %13' ü (n=19) kadındı. Demografik özelliklerden sistolik ve diyastolik kan basınç ortalamalarının ileri analizinde farklılığın grup 3' ten kaynaklandığı, Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılığın bulunmadığı saptandı.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

		Grup-1 (N=50)	Grup-2 (N=50)	Grup-3 (N=50)	p
		Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
Cinsiyet	Erkek	44 (%88)	46 (%92)	41 (%82)	0.318*
	Kadın	6 (%12)	4 (%8)	9 (%18)	
Yaş (yıl)		56,40±4,89	57,58±4,33	56,26±4,41	0,28**
Sigara (paket yılı)		52,46±16,44	51,70±20,66	-	0,98**
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		126,76±8,33	125,72±7,10	120,50±10,16	0,001**
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)		74,20±7,31	65,78±7,02	69,30±8,56	0,0001**
Nabız (kalp atım sayısı/dakika)		83,08±15,96	82,48±18,12	80,56±13,73	0,71**

* Pearson Chi-Square analizine göre

**Tek yönlü varyans analizine göre (ANOVA)

Solunum fonksiyon testi parametreleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptandı. İleri analizde bu farklılığın Grup 3' ten kaynaklandığı tespit edildi. Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4. Gruplar arasında SFT parametreleri dağılımı

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	p*
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
FVC%	71,64±18,59	75,46±19,53	97,28±13,53	0.0001
FEV1%	54,67±22,68	55,87±22,82	98,39±11,24	0.0001
FEV1/FVC	55,50±9,43	56,85±10,40	83,60±5,35	0.0001

* Tek yönlü varyans analizine göre (ANOVA)

QT değerleri açısından QT min dışındaki değerlerde gruplar arasında, ileri analizde QTd ve QTcd değerlerinde Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı.

Tablo 5. Gruplar arasında QT değerlerinin ilişkisi

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	p*
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	
QT min	330,72±31,89	330,00±26,02	323,40±22,18	0,33
QTmax	379,94±34,73	370,40±26,16	346,80±23,57	0,0001
QTd	50,82±16,43	40,40±11,37	23,40±9,11	0,04
QTcmin	390,28±28,41	385,58±28,89	371,18±30,57	0,0001
QTcmax	452,38±37,39	431,44±34,03	398,02±35,45	0,0001
QTcd	61,90±21,40	47,34±14,56	26,84±11,27	0,0001

*Tek yönlü varyans analizine göre (ANOVA)

(QTmax: QT maksimal, QTmin: QT minimal, QTd: QT dispersiyonu, QTcmax: QTc maksimal, QTcmin: QTc minimal, QTcd: QTc dispersiyonu. Değerler milisaniye cinsinden hesaplandı.)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı evresi arttıkça QTd ve QTcd değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı.

Tablo 6. KOAH evresine göre QT değerlerinin ilişkisi (grup1 ve 2).

QT değerleri milisaniye cinsinden hesaplandı.

	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV	
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD	p*
QT min	345,62±23,14	332,75±33,8	343,44±31,05	330,36±28,96	0,007
QTmax	375,41±24,22	376,23±38,56	375,37±35,21	373,47±23,27	0,99
QTd	29,79±10,37	47,34±9,11	50,18±14,70	54,78±12,65	0,0001
QTcmin	384,50±29,24	374,46±24,33	397,22±30,37	395,82±25,04	0,11
QTcmax	414,62±28,17	428,07±28,53	460,59±36,25	464,08±30,03	0,0001
QTcd	32,79±10,57	53,61±10,50	63,37±19,05	68,26±15,91	0,0001

*Tek yönlü varyans analizine göre (ANOVA)

Grupların içinde KOAH evresi ile QTcd ilişkisine bakıldığında her iki grupta da KOAH evresinin artışıyla QTcd değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edildi.

Tablo 7. Grup-1 için KOAH evresine göre QTcd ilişkisi

	QTcd	p*
	Ort. ± SD	
EVRE I	36,66±11,74	0,0001
EVRE II	60,00±10,70	
EVRE III	76,53±18,39	
EVRE IV	73,33±17,34	

*Kruskal Wallis testine göre

Tablo 8. Grup-2 için KOAH evresine göre QTcd ilişkisi

	QTcd	p*
	Ort. ± SD	
EVRE I	28,91±7,93	0,0001
EVRE II	47,23±5,19	
EVRE III	51,14±8,93	
EVRE IV	62,72±12,08	

*kruskal wallis testine göre

Sigara içme süresi uzadıkça QTcd' nin istatistiksel **anlamlı** olarak arttığı (Tablo 9, Şekil 1), bırakma süresi kısaldıkça QTcd' nin istatistiksel **anlamsız** olarak arttığı saptandı (Tablo 9, Şekil 2).

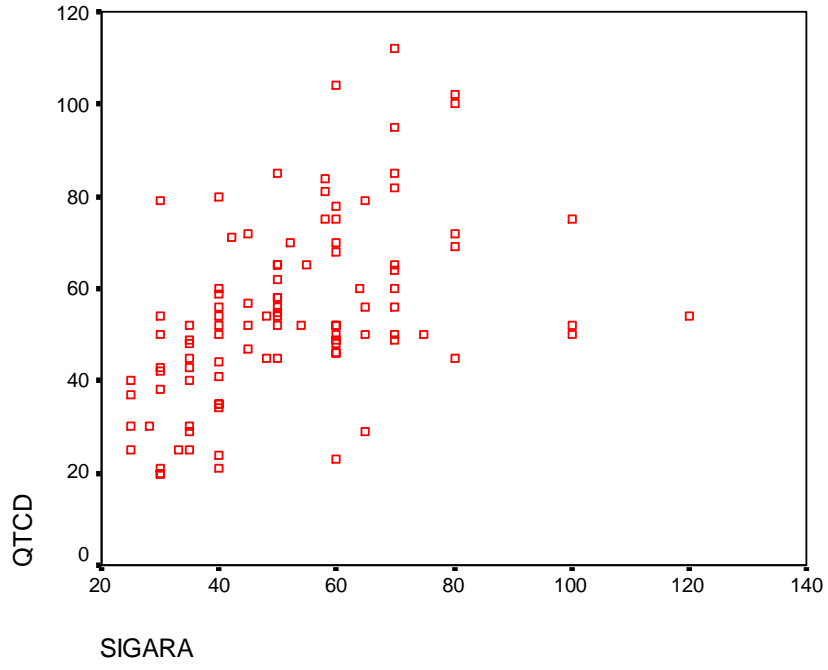
Tablo 9. Sigara içme ve bırakma sürelerine göre QTcd ilişkisi

	r*	p**
İçme süresi-QTcd	0.23	0.0001
Bırakma süresi-QTcd	0.47	0,10

*r=pearson korelasyon katsayısı

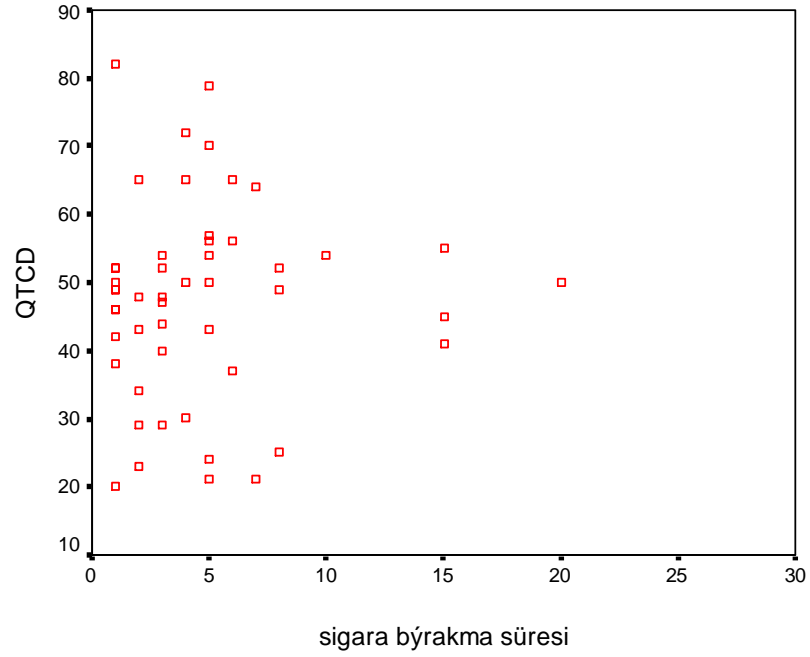
**pearson korelasyon testine göre

Şekil 1



(QT değerleri milisaniye, sigara içme süresi paket/yıl olarak alındı)

Şekil 2



(QT değerleri milisaniye, sigara bırakma süresi paket/yıl olarak alındı)

V. TARTIŞMA

Önümüzdeki yıllarda tüm dünyada en sık ilk üç ölüm nedeni arasında yer alacağı düşünülen KOAH' ta en önemli mortalite nedenlerinden biri aritmilere bağlı gelişen kardiyak ölümlerdir (82,83). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında gelişen aritmilerin patogenezi iki farklı hipotez ile açıklanmaktadır. Birinci hipotez; hipoksemi, hiperkapni ve asit-baz dengesizliği nedeniyle oluşan aritmojenik tetiklenme (84), ikinci hipotez ise otonomik nöropati nedeniyle oluşan aritmojenik tetiklenmedir (85). Son zamanlarda elde edilen veriler kardiyak ölümlerin fizyopatolojisinde rol oynayan otonomik nöropatiye bağlı aritmojenik tetiklenmenin KOAH' ın erken evrelerinde başladığı yönündedir (86). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının şiddetini arttıran faktörlerin başında gelen sigaranın, sempatik tonusu arttırıp vagal tonusu azaltarak otonomik nöropatiye yol açtığı, böylelikle QT intervali ve dispersiyonunu arttırarak aritmojenik tetiklenmeye neden olduğu düşünülmektedir (87,88). Literatür incelememizde KOAH evrelemesinde sıklıkla kullanılan GOLD sınıflaması kriter alınarak sigara içiminin aritmiye etkisini araştıran çalışma bulunmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda KOAH' lı hastaları GOLD sınıflamasını kullanarak evrelendirip sigara içme süresi ve miktarının, bırakma süresinin ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin EKG' deki yansımaları olan ve aritmi gelişiminin belirleyicileri olarak kabul edilen QTc ve QTcd üzerine etkisini araştırdık.

Literatürde KOAH' lı hastalarda aritmi gelişimini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda aritmiye eğilimin belirlenmesinde noninvazif kardiyolojik tanı metodlarından ritm holter kayıtları ile kalp hızı değişkenliği (HRV, Heart Rate Variability), sinyal ortalamalı EKG (SAECG, Signal Averaged ElectroCardioGraphy) ile geç potansiyeller ve 12 derivasyonlu EKG ile QTc, QTcd ölçümlerinden faydalanılmıştır. Bu yöntemler arasında günlük pratiğimizde 12 derivasyonlu EKG' nin kullanılarak QTc ve QTcd ölçümlerinin yapılması kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda QTc ve QTcd ölçümlerini kullanmayı tercih ettik. Bu konuda dikkat çekici iki çalışma bulunmaktadır. Yıldız ve arkadaşları, kalp hızı değişkenliği, sinyal ortalamalı EKG ve QTc, QTcd ölçümlerini kullanarak

KOAH' lı hastalarda ventrikül aritmi gelişimini incelemişlerdir. Yirmidört saatlik ritm holter kayıtlarında ventriküler aritmi saptanan KOAH' lı hastaların QTcd' lerinin daha uzun olduğunu, geç potansiyeller ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin ise kontrol grubuyla benzerlik gösterdiğini gözlemişlerdir. Ventriküler aritmi gelişen hastalar QTcd > 60 ms ve QTcd < 60 ms olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında, QTcd > 60 ms olan grupta ventriküler aritmi gelişiminin QTcd < 60 ms grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlardır. Ancak KOAH evrelemesi yapmadıkları için hastalık şiddetinin QTcd ve ventriküler aritmi üzerine etkisini incelememişlerdir (89). Çalışmamızda ise hem sigara içen hem de sigara içmeyen gruplarda KOAH evresi arttıkça QTcd' nin uzadığını gözlemledik. Ventriküler aritmi gelişim riski yönünden QTcd sınır değeri 60 ms olarak kabul edildiğinde sigara içmeyen grupta Evre IV hastalarda, sigara içen grupta ise Evre II ve üzeri hastalarda QTcd' yi 60 ms' nin üzerinde olduğunu saptadık (Tablo 7,8). Böylece sigara içmeye devam etmenin KOAH hastalarında hastalığın daha erken evrelerinde QTcd' yi uzatarak ventriküler aritmi gelişimi yönünden risk oluşturduğunu düşünmekteyiz. Efstratios ve arkadaşları ise KOAH' lı hastalarda hipokseminin otonomik nöropatiye yol açarak kalp hızı değişkenliği üzerine anlamlı etkisinin olduğunu, QTcd üzerine ise anlamlı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun bulunmaması ve hastaların KOAH evrelemesinin yapılmaması nedeniyle KOAH-QTcd ilişkisinin değerlendirilmesi uygun gözükmemektedir (90).

Sigara içiminin QT intervali ve dispersiyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda sigara içiminin QT intervali üzerine olan etkileri konusunda farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Canale ve arkadaşları, sigara içimini takip eden erken dönemde sigara içmeyen gruba göre QT intervalinin daha uzadığını bildirmişlerdir (91). Mestre ve arkadaşları, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında QT intervali yönünden farklılık saptamamışlardır (92). De Bruyne ve arkadaşları, 2358 erkek ve 3454 kadın hastayı içeren popülasyon üzerinde yaptıkları çalışmada sigara içimi ile QTcd arasında bir korelasyon bulunmadığı sonucuna varmışlardır (93). Fauchier ve arkadaşları, 2894 sağlıklı bireyi incelediklerinde tütün kullanımı ile QTc arasında pozitif bir ilişki olduğunu,

günlük içilen sigara sayısı arttıkça QTc' nin de artış gösterdiğini bildirmişlerdir (94). Dilaveris ve arkadaşları, 1394 sağlıklı sigara içen erkekte QTc' nin uzadığını, ancak QTcd' nin farklılık göstermediğini saptamışlardır (95). İleri ve arkadaşları, kronik sigara içiminin sağlıklı bireylerde QTc ve QTcd uzamasına neden olduğunu bildirmişlerdir (88). Bu konuda geniş popülasyon üzerinde uzun süreli izlemli büyük çalışmalardan birisi de Karjalainen ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada 5598 erkek, 5119 kadın olmak üzere 10717 hasta 23 yıl süreyle kardiyovasküler risk faktörlerinin QT intervali üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak sigara içen koroner kalp hastalığı tanılı erkeklerde QTc' nin % 10' dan daha fazla kısalmasının kardiyovasküler mortalite ile pozitif korelasyon gösterdiğini izlemişlerdir. Bunun nedeni olarak sigara içimiyle ortaya çıkan sempatik tonus artışı ve parasempatik tonus azalmasının oluşturduğu otonomik disfonksiyon olarak ileri sürmüşlerdir (96).

Genel olarak bakıldığında sigaranın QT intervalinde uzamaya neden olduğu görüşü yaygın olsa da QT intervalinin değişmediği veya kısaldığı yönünde de farklı görüşler bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda sigara içiminin QT intervalini uzattığını saptadık. Hasta gruplarımızı karşılaştırdığımızda sigara içen KOAH' lı hastalarda sigara içmeyen KOAH' lı hastalara göre, sigara içmeyen KOAH' lı hastalarda ise sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre QTcd artışında progresyon olduğunu gözlemledik. Ayrıca hem sigara hem de KOAH QT intervalini uzattığı için KOAH hastalarında sigara içmeye devam etmenin QTcd' de daha fazla artışa, bununla birlikte aritmiye bağlı kardiyak mortalite artışına neden olacaktır. Nitekim ventriküler aritmi gelişim riski yönünden QTcd sınır değerinin 60 ms olduğu kabul edilirse, sigara içmeye devam eden KOAH' lı hastaların erken evrede (Evre II) artmış mortalite riski ile karşı karşıya kalabileceklerini düşünmekteyiz.

Literatür incelememizde sigara miktarı, içme ve bırakma sürelerinin gerek sağlıklı bireylerde gerekse KOAH' lı hastalarda QTcd ile ilişkisini araştıran çalışmaya rastlamadık. Oysa ki QTcd uzamasına neden olan bir risk faktörünün miktarı ve maruziyet süresinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bundan dolayı çalışmamızda KOAH' lı hastalarda sigara içme ve bırakma sürelerini inceleyerek, bırakma süresi arttıkça QTcd' nin istatistiksel anlamsız olarak azaldığını, içme

süresi uzadıkça QTcd' nin istatistiksel anlamlı olarak arttığını saptadık. Bu etkinin sigara içen ve içmeyi bırakmış sağlıklı bireylerde karşılaştırmalı olarak araştırılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, KOAH' lı hastalarda QTcd' nin arttığını, sigara içmeye devam etmeleri halinde bu artışın progresyon gösterdiğini, sigarayı bırakma süresi uzadıkça QTcd değerlerinin azalma eğiliminde olduğunu, sigara miktarı ve içme süresi arttıkça QTcd değerlerinin arttığını saptadık. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sigaranın bırakılmasının kardiyak mortalite riskini azaltacağını, yürütülen sigara bırakma ve içme yasağı kampanyaları ile hem sigara içiciliğinin, hem de sigaraya pasif maruziyetin azalması açısından önem taşıdığını düşünmekteyiz.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında en önemli mortalite nedenlerinden biri aritmilere bağlı gelişen kardiyak ölümlerdir. QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonundaki homojenitenin bozulduğunun ve bu durumla ilişkili olarak aritmojenik tetiklenme olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. Çalışmamızda KOAH' lı hastaları GOLD sınıflamasını kullanarak evrelendirip sigara içme süresi ve miktarının, bırakma süresinin ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin EKG' deki yansımaları olan ve aritmi gelişiminin belirleyicileri olarak kabul edilen QTc ve QTcd üzerine etkisini araştırdık. Hem sigara içen hem de sigara içmeyen gruplarda KOAH evresi arttıkça QTcd' nin uzadığını gözlemledik. Ventriküler aritmi gelişim riski yönünden QTcd sınır değeri 60 ms olarak kabul edildiğinde sigara içmeyen grupta Evre IV hastalarda, sigara içen grupta ise Evre II ve üzeri hastalarda QTcd' yi 60 ms' nin üzerinde olduğunu saptadık. Böylece sigara içmeye devam etmenin KOAH hastalarında hastalığın daha erken evrelerinde QTcd' yi uzatarak ventriküler aritmi gelişimi yönünden risk oluşturduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca KOAH' lı hastalarda sigara içme ve bırakma sürelerini inceleyerek, bırakma süresi uzadıkça QTcd' nin istatistiksel anlamsız olarak azaldığını, içme süresi ve miktarı arttıkça QTcd' nin istatistiksel anlamlı olarak uzadığını saptadık. Bu etkinin sigara içen ve içmeyi bırakmış sağlıklı bireylerde karşılaştırmalı olarak araştırılması literatüre katkı sağlayacaktır.

VII. ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı multisistem bir hastalıktır. Akciğer tutulumu ön planda olmakla birlikte sistemik inflamasyona yol açarak diğer organlarda da yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında aritmi riskinin ve ani ölüm sıklığının arttığı bilinmektedir. QT dispersiyonu, heterojen ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olup aritmojenik tetiklenme için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızın amacı, KOAH' lı hastaları GOLD sınıflamasını kullanarak evrelendirip sigara içme süresi ve miktarının, bırakma süresinin ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin EKG' deki yansımaları olan ve aritmi gelişiminin belirleyicileri olarak kabul edilen QTc ve QTcd üzerine etkisini ortaya koymaktır.

Çalışmaya anamnez, fizik muayene ve solunum fonksiyon testi değerlendirmeleri sonrası KOAH tanısı alan (GOLD kriterlerine göre) 50 sigara içen, 50 sigarayı bırakmış toplam 100 hasta ve 50 sağlıklı birey alındı. Bazett formülü kullanılarak QTc hesaplandı. QT ve QTc dispersiyonları, maksimal-minimal QT ve QTc değerlerinin arasındaki fark olarak tanımlandı.

Grup 1 için 44 erkek (%88), 6 kadın (%12), grup 2 için 46 erkek (%92), 4 kadın (%8) ve grup 3 için 41 erkek (%82), 9 kadın (%18) alındı. Grup 1 için QTcd ortalaması $61,90 \pm 21,40$ ms, grup 2 için $47,34 \pm 14,56$ ms, grup 3 için $26,84 \pm 11,27$ ms olarak hesaplandı.

Sigara içen ve sigara içmeyen gruplarda KOAH evresi arttıkça QTcd' nin uzadığını gözlemledik. Ventriküler aritmi gelişim riski yönünden QTcd sınır değeri 60 ms olarak kabul edildiğinde sigara içmeyen grupta Evre IV hastalarda, sigara içen grupta ise Evre II ve üzeri hastalarda QTcd' yi 60 ms' nin üzerinde saptadık. Sigara bırakma süresi arttıkça QTcd' nin istatistiksel anlamsız olarak azaldığını, içme süresi ve miktarı uzadıkça QTcd' nin istatistiksel anlamlı olarak arttığını saptadık. Bu etkinin sigara içen ve içmeyi bırakmış sağlıklı bireylerde karşılaştırmalı olarak araştırılmasının literatüre katkı sağlayacağını, KOAH' da sigaranın bırakılmasının kardiyak mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

VII. SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease is a multisystemic disorder. Lung involvement is predominant, however it causes systemic inflammation resulting in functional and structural changes in other organ systems. The risk of arrhythmias and the incidence of sudden death are increased in patients with chronic obstructive pulmonary disease. QT dispersion is a marker of heterogeneous ventricular repolarization and accepted as an independent risk factor for triggering arrhythmias. The aim of our study is to investigate the relationship between QTc and QTcd which have been accepted as electrocardiographic markers of heterogeneous ventricular repolarization and smoking duration, number of the cigarettes smoked, time interval after cessation of smoking in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are classified according to GOLD criteria.

One hundred patients who were diagnosed as chronic obstructive pulmonary disease according to their medical history, physical examination and pulmonary function tests (GOLD criteria) and 50 healthy control subjects were involved in our study. Fifty of the patients with chronic obstructive pulmonary disease were current smokers and 50 of them were ex-smokers. QTc was calculated using Bazett formula. QT and QTc dispersions were defined as the difference between maximal-minimal QT and QTc values.

Group 1 consisted of 44 males (88%) and 6 females (12%), group 2 consisted of 46 males (92%) and 4 females (8%) and group 3 consisted of 41 males (82%) and 9 females (18%). The mean QTcd value was $61,90 \pm 21,40$ msec in group 1, $47,34 \pm 14,56$ msec in group 2, $26,84 \pm 11,27$ msec in group 3.

We found that QTcd value increased as the stage of chronic obstructive pulmonary disease increased both in smoking and non-smoking patients. Considering the cut-off value of QTcd 60 msec for the risk of ventricular arrhythmias, we determined that QTcd was 60 msec and longer in smokers in stage II and more as well as in ex-smokers in stage IV patients. QTcd value decreased as the time interval increased after cessation of smoking but it was not

statistically significant. However a statistically significant increase in QTcd value was observed as the smoking duration and the number of the cigarettes smoked increased. We think that new studies investigating this effect in smoking and non-smoking healthy subjects may contribute to the literature and cessation of smoking in patients with chronic obstructive pulmonary disease may decrease cardiac mortality.

IX. KAYNAKLAR

1. Agusti AG. COPD, a multicomponenet disease: implications for management. *Respir Med.* 2005 Jun; 99, 670-82.
2. Decramer M. et al. Systemic effects of COPD. *Respir Med.* 2005 99, S3-10.
3. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, et al (1997). Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 58 (1997) 287-292.
4. Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;75,8-11.
5. Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94; 44–8.
6. Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, Cocchi A, Bonetti MG, Giordano A. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97; 1092–1097.
7. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343(8893): 327-329.
8. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: Relation to autonomic nervous system and Holter tape normalities. *Br Heart* 1994;71;268-273.
9. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71; 508-510.
10. Smith, RP, Johnson, MK, Ashley, J, et al. Effect of exercise induced hypoxaemia on myocardial repolarisation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53; 572-576.
11. Wagner GS. Marriott'un Pratik Elektrokardiyografisi. 10. Baskı 2001:s:3
12. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's Heart*. And Yayinevi 2002:282
13. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol P* 2000; 27:753-66.

14. Hnatkova K, Malik M, Yi G, Camm AJ. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead ECG's for different number of analysed electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994;72:390-396.
15. Bazett HC. An analysis of time relations of electrograms. *Heart* 1920;7:353-70
16. Hodges M, Salerno Q, Erlie D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694.
17. Macfarlane PW, Lawrie TDV. The normal electrocardiogram and vectorcardiogram. In: Macfarlane PW, Lawrie TDV, eds. *Comprehensive*
18. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88:782-4.
19. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:846-52.
20. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion :an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-4.
21. Allan WC, Timothy KW, Vincent GM, et al. Long QT syndrome in children: the value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. *J Med Screen* 2001; 8:173-7.
22. Van de loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118.
23. Zabel M, Klingenhöfen T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: Result of prospective long term follow up study. *Circulation* 1998;97:2543-2550.
24. Papandonakis E, Tsoukas A, Chiristakos S. QT dispersion as a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999;4:35-38.
25. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, et al. Pre-coronary QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997;134:1005-1013.
26. Somberg JC, Molnar J. Usefulness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002;89:291-294.

27. Brooksby P,Robinson PJ,Segal R,et al.onbehalf of the ELITE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure.Lancet 1999;534:395-396.
28. Baranowski R,Malecka L,Poplawska W et al . Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival(abst).Eur Heart J 1998;19:suppl:428
29. Priori SG,Napolitano C,Diehl L et al.Dispersions of the QT interval.A marker of therapeutic efficacy in the idiopatic long QT syndrome.Circulation 1994 ;89:1681-1689.
30. Glassman AH,Roose SP,Rivelli SK,Preud'Homme XA.Cardiovascular effects of antidepressant drugs.Nord J Psychiatry 1993;30:41-47.
31. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects.Am J Cardiol 74:1113-1118, 1994.
32. Day CP, McComb JM, Campbell RW: QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 63:342-344, 1990.
33. Malik M, Batcherov V : Measurement, Interpretation and Clinical potential of QT dispersion; Journal of the American collage of cardiology : 36 1749-1766
34. Pye MP, Cobbe SM: Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. Cardiovasc Res26:740-750, 1992.
35. Covic A, Diaconita M, et al. Haemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest disease. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:2170-2177.
36. Veglio M,Bruno G,Borra M, et al.Prevalance of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease:a population-based cohort.J Intern Med 2002;251:317-324.
37. Barr CS,Nass A,Freeman M,Lang CC,Struthers AD.QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure.Lancet 1994;343:327-9.
38. Glancy JM,Garratt CJ,Woods KL,.QT dispersion and mortality after myocardial infarction.Lancet 1995;345:945-8.

39. Zipes DP. Mechanisms of clinical arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:902-12.
40. Schuessler RB, Boineau JP, Saffitz JE, et al. Cellular mechanism of sinoatrial activity. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia. WB Saunders, 1999.p.187-95.
41. Neely, B.H. and Urthaler, F. Quantitative effects of sympathetic and vagal nerve stimulations on sinus and AV junctional rhythms. *J Auton Nerv Syst.* 1992;37:109-20.
42. Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiologic considerations. In: Zipes DP, Liby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2005.p.653-87.
43. El-Sherif N, Craelius W. Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990;1:145-53.
44. Schwartz PJ, Locati EH, Napolitano CI. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 1999.p.597-614.
45. Choi B, Burton F, Salama G: Cytosolic Ca²⁺ triggers early after depolarizations and torsades de pointes in rabbit hearts with type 2 long QT syndrome. *J Physiol* 2002;543:615-31.
46. El-Sherif N. Mechanism of ventricular arrhythmias in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:973-6.
47. Chen YJ, Chen SA, Chen JC, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: Implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2849-54.
48. Krinsky V. Qualitative theory of reentry In Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology: From Cell to Beside*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.p.320-7.
49. Glass L, Goldberger AL, Belair J. Dynamics of pure parasystole. *Am J Physiol* 1986;251:841-7.

50. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006.
51. Bourjeily G, Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. Clinics In Chest Medicine 2000;21(4):763-781.
52. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim.Umut S, Yıldırım N (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.İstanbul:İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD Kitapları Dizisi,2005:10-27.
53. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive and pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003;22: 672-88.
54. Leunberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA). Swiss Study in on Air Pollution and Lung Disease in Adults, SAPALDIA Team. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1222-1228.
55. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, et al. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. Environ Res 1994;65:161-171.
56. U.S. Surgeon General. The Health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General. Washington, DC: Department of Health and Human Services;2006.
57. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, et al. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. Environ Health Perspect 2005;4:7-15.
58. Balmes J, Becklake M, Blanck P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegli G. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to The Burden of Airway Disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:787-797.
59. Warwick H, Doig A. Smoke The Killer in The Kitchen: Indoor Air Pollution in Developing Countries. London : ITDG Publishing; 2004

60. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A Case-Control Study on The Effect of Exposure to Different Substances on The Development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
61. Barker DJ, Osmond C, Law CM, et al. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *Epidemiol Community Health* 1989;43:237-40.
62. Strachan DP, Seagroatt V, Cook DG, et al. Chest illness in infancy and chronic respiratory disease in later life: an analysis by month of birth. *Int J Epidemiol* 1994;23:1060-8.
63. Matsus T, Hayashi S, Kuwano K, et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:177-84.
64. Retamales I, Elliot WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:469-73.
65. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, et al. Dietary antioxidant vitamin in TLCe and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1383-7.
66. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, et al. Does dietary vitamin A protect against airway obstruction? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:978-82.
67. Shahar E, Folsom AR, Melnick SL, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1994;331:228-33.
68. Sharp DS, Rodriguez BL, Shahar E, et al. Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:983-7.
69. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-1114.
70. National Heart, Lung and Blood Institute. 2004 NHLBI morbidity and mortality chartbook on cardiovascular lung and blood disease Bethesda, MD: U.S.

Department of the Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (accessed 2997 Jul 26).

71. Mannino DM, Homa DM, Akınmabi LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.

72. Stoller JK, Aboussoua LS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365:2225-2236.

73. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, et al. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27: 77-84.

74. Saryal BS, Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:22.

75. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.

76. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The rule of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1351-7.

77. Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.

78. Siafakas NM: ERS consensus statement: optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 199;6:270-275.

79. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1:1-25.

80. Ruppel GL. *Manual of Pulmonary Function Testing*. Mosby, 7th ed. 1998:1-23.

81. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Work Group on Standardization of Respiratory Function Tests. European Community for Coal and Steel. Official position of the European Respiratory Society. *Rev Mal Respir*. 1994;11 Suppl3:5-40.

82. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care* 2003; 48:1185–1191.
83. Nishimura K, Tsukino M. Clinical course and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:127–132.
84. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, Meoli I, Grella E, Santangelo L, et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? *Int J Cardiol* 1997; 58:287–292.
85. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1995; 89:79–84.
86. Chhabra SK, De S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99:126–133.
87. Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 1996;31:633– 639.
88. Ileri M, et al. Effect of Habitual Smoking on QT Interval Duration and Dispersion. *The American Journal of Cardiology* 2001;88
89. Yildiz P, Tukek T, et al. Ventricular Arrhythmias in Patients With COPD Are Associated With QT Dispersion. *Chest* 2002; 122:2055–2061
90. Efstratios K, et al. Arrhythmogenesis in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2008, 9:89–93
91. Canale JM, Aceves Tavares GR, Ramos Salas E. Cardiovascular effects immediate to the inhalation of tobacco smoke with different concentrations of nicotine. *Arch Inst Cardiol Mex* 1987;57:57–61.
92. Romero Mestre JC, Licea Puig M, Faget Cepero O, Perich Amador P, Marquez-Guillen A. Studies of cardiovascular autonomic function and duration of QTc interval in smokers. *Rev Esp Cardiol* 1996;49: 259–263.
93. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: The Rotterdam Study. *Circulation* 1998;97:467–472.
94. Fauchier L, Maison-Blanche P, Forhan A, D'Hour A, Lepinay P, Tichet J, Vol S, Coumel P, Fauchier JP, Balkau B. Association between heart rate-corrected QT

interval and coronary risk factors in 2,894 healthy subjects (the DESIR Study): Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome. *Am J Cardiol* 2000;86:557–559.

95. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, Triposkiadis F, Gialafos J. The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization (abstr). *Eur Heart J* 2001;22(suppl):A721.

96. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, Viitasalo M. QT interval as a cardiac risk factor in middle aged population. *Heart* 1997;77:543–548.