

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KRONİK TOLÜEN MARUZİYETİNİN
KALP RİTM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. ŞÜKRÜ ARSLAN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. IŞIL UZUNHASAN

İSTANBUL 2015

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK TOLÜEN MARUZİYETİNİN
KALP RİTM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. ŞÜKRÜ ARSLAN

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. IŞIL UZUNHASAN

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Gerek eğitimim süresince ve gerekse tezimin gerçekleştirilmesinde destek ve teşviklerini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan;

Çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç.Dr.İşıl Uzunhasan'a,

Ayrıca tezimle ilgili desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili hocam Prof.Dr. Cengizhan Türkoğlu'na

Asistanlığım boyunca her zaman içten davranışlarıyla gerek mesaimiz boyunca gerekse de mesai dışında eğitimimi zevkli ve öğretici bir arkadaşlığa dönüştüren sayın Doç. Dr. Ahmet Yıldız, Doç. Dr. Uğur Coşkun, Doç. Dr. Kadriye Kılıçkesmez, Doç. Dr.Cem Bostan'a

Asitanlığım boyunca karşılaştığım tüm sorunlarda bilgilerini benden esirgemeyen, her türlü konuda desteklerini her an yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Okay Abacı ve Uzm. Dr. Cüneyt Kocaş'a;

Asistanlığım boyunca güler yüzlerini, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen; tezimin hazırlanmasında da yoğun şekilde destek olan başta Dr.Gökhan Çetinkal, Dr.Betül Balaban Kocaş olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık süresi boyunca maddi ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, fikirlerinden faydalandığım biricik eşim Şeyma Arslan'a ;

Bugünlere gelmemde katkısı bulunan sevgili aileme ve tüm dostlarıma

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Şükrü Arslan

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	1
TABLolar.....	3
ŞEKİLLER.....	5
KISALTMALAR.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER.....	9
MATERYAL VE METOD	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ.....	44
ÖZET.....	45
ABSTRACT.....	47
KAYNAKLAR.....	49

TABLolar

Tablo 1:	17
Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreler	
Tablo 2.	18
Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler	
Tablo 3.	19
Kalp hızı değişkenliği zaman ve frekans bağımlı parametrelerin korelasyonu	
Tablo 4.	20
Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri	
Tablo 5.	23
EKG ileti sürelerinin normal değerleri	
Tablo 6	29
Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı	
Tablo 7	30
Gruplar arasında kalp hızlarının karşılaştırılması	
Tablo 8.	31
Frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması	
Tablo 9.	32
Zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması	
Tablo 10.	32
Gruplar arasında VEA ve SVEA ların karşılaştırılması	
Tablo 11.	33
Gruplar arasında sinüs bradikardisi varlığının karşılaştırılması	
Tablo 12.	34
Olguların gruplara göre vaka ve kontrol grubunda ileti sürelerinin ve EKG bulgularının karşılaştırılması.	

Tablo 13.	34
Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında kalp hızlarının karşılaştırılması	
Tablo 14	35
Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında sinüs bradikardisi varlığının karşılaştırılması	
Tablo 15	35
Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması	
Tablo 16	36
Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması	
Tablo 17	36
Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında EKG parametrelerinin karşılaştırılması	
Tablo 18.	37
Sigara kullanımı olan olgularda vaka ve kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması	
Tablo 19	37
Sigara kullanımı olan olgularda vaka ve kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması	
Tablo 20	38
Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olguların zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması	
Tablo 21	38
Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olguların frekans bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması	
Tablo 22.	39
Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olgular arasında anlamlı çıkan parametreler.	

ŞEKİLLER

Şekil 1.12

Toluen'in ve Benzen'in molekül formülleri

Şekil 2.13

Toluen'in hippürik asite metabolize olması

Şekil 3.19

Kalp Hızı Değişkenliği frekans bağımlı parametreler.

Şekil 4.23

Standart EKG dalgaları ve intervalleri

KISALTMALAR

AEKG : Ambulatuvar Elektrokardiyografi

A-V : Atrioventriküler

BMI : Vücut Kitle İndeksi

DM : Diabetes Mellitus

dLF : Düzeltilmiş düşük frekans

dHF : Düzeltilmiş yüksek frekans

EKG : Elektrokardiyografi

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner arter hastalığı

KHD : Kalp hızı değişkenliği

KOAH : Kronik Obstüriktif Akciğer Hastalığı

KVS : Kardiyovasküler Sistem

Min.KH : En düşük kalp hızı

Max.KH : En yüksek kalp hızı

PPM : Parts per million (milyonda bir)

SS : Solunum sistemi

SSS : Santral sinir sistemi

SVO : Serebrovasküler olay

TSE : Türk standartları enstitüsü

UM : Uçucu madde

GİRİŞ VE AMAÇ

Organik çözücüler gerek günlük yaşantımızda evlerde ve gerekse de endüstride pek çok sanayi kolunda yaygın olarak kullanılan sıvı maddelerdir. Fakat son yıllarda bu maddelerin özellikle de tinerin uyuşturucu amaçlı kötüye kullanımı söz konusu olmuştur. Diğer uyuşturucu maddelere göre yaygın bulunması, maliyetinin düşük olması, teminin kolay olması, ve temininde yasal olarak bir engel bulunmaması nedeniyle genç erişkinler tarafından tercih edilmektedir (1,2). Organik çözücüler içinde en yaygın olarak kullanılan tinerlerdir.

Günümüzde piyasada kullanılan tinerlerin içeriğinin büyük bir kısmını tolüen (metilbenzen) oluşturmaktadır (3). Karaciğer ve kemik iliğine toksik etkileri nedeniyle organik çözücülerin içeriğinden çıkarılan benzenin yerini alan tolüen, birçok organik madde için uçucu olan iyi bir çözücüdür. Tolüen, benzen ile karşılaştırıldığında daha fazla yağda çözünen ve daha az uçucu olan bir moleküldür, kanserojen olmaması nedeniyle günümüz sanayisinde yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Renksiz ve karakteristik bir kokusu vardır. Ucuz maliyeti nedeniyle sanayide; boyalarda ve boyaları inceltmede, cila üretiminde, plastik ve kauçuk imalatında, mürekkep yapımında, yapıştırıcılarda, temizlik malzemelerinde, benzin, patlayıcı yapımında, sigara üretiminde ve kozmetik malzemelerin üretiminde kullanılmaktadır (4).

Tolüen toksisitesi ya mesleki maruziyet olarak veya kötüye kullanım olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğunlukla tolüen buharının solunması ile maruziyet oluşmaktadır. Buna ek olarak da oral, mukozal veya deri yoluyla da maruziyet oluşmaktadır. Sıklıkla çözücülerin ve yapıştırıcıların solunması sonucu intoksikasyon meydana gelmektedir. Ayrıca tolüenin uyuşturucu madde olarak kötüye kullanımı da tüm dünyada adolesanlarda ve erişkinlerde artan bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir (5). Tolüen maruziyetinin/toksisitesinin; santral sinir sistemi(SSS), solunum sistemi (SS), asit-baz ve elektrolit dengesi, gastrointestinal sistem (GIS) ve üriner sistem üzerine zararlı etkiler oluşturduğu bilinmektedir (6). Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ise çoğunlukla hayvan çalışmalarına ve az sayıdaki vaka bildirimlerine dayanmaktadır. Olgu düzeyindeki bildirimlerde tolüenin; sinüs bradikardisine (7,8,9), atrioventriküler bloklara (10), asistoliye, ventriküler taşikardi/fibrilasyona, dilate kardiyomyopatiye (11), kalp yetersizliğine, miyokart infarktüsüne (12) ve ani ölüme yol açtığı bildirilmiştir.

Toluenin doğrudan toksik etkiler olabileceği gibi ayrıca SSS 'ni ,solunum sistemini, asit-baz ve elektrolit dengesini etkileyerek dolaylı olarak da kalp üzerine etki ettiği düşünülmektedir. Tolüenin kalp ritmi üzerine etkilerini belirlemeye çalışan araştırmacılar, bu etkileri büyük çoğunluğunu kötüye kullanan olgulardan oluşan vaka bildirimlerinde ve anestezi altındaki fare ve köpek çalışmalarında göstermeye çalışmışlardır (13,14). Literatürde İnsanlar üzerinde yapılan en geniş kapsamlı ve toluenin kalp ritmi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma , 2008 yılında Alper A.T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmaya; tolüeni kötüye kullanan olgular ve kontrol grubu olguları dahil edilmiştir. Tolüen kötüye kullanımı olan grup senkop geçiren ve geçirmeyen olarak ikiye ayrılmıştır. Çekilen elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında gruplar arası QTc dispersiyonu ve QTc süreleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Vaka bildirimlerinin aksine bu çalışmada QTc süreleri tolüen kullananlarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (15).

Günümüz sanayisinde artan çözücü sayısı ve kullanım oranı nedeniyle , çözücülerin büyük bir kısmını oluşturan toluene de mesleki nedenli maruziyet artmaktadır. Her ne kadar maske kullanımı, izin sürelerinin arttırılması yasal olarak sağlanmaya çalışılsa da küçük işletmelerde gerek durumun farkındalığının bilinmemesi gerekse de denetleme mekanizmalarının yetresizliği nedeniyle mesleki düzeyde kontrolsüz şekilde toluene maruz kalınmaktadır. 1960' lı yıllardan itibaren solvent (çözücü) kullanımının zararlı etkilerine karşı farkındalık giderek artmıştır. Ancak kardiyovasküler(KVS) üzerine etkilerinin araştırılması olgu bildirimleri ve hayvan çalışmalarının ötesine geçmemiştir. İnsanlarda KVS üzerine etkileri araştıran çalışmaların çoğunluğu da çözücülerini kötüye kullanan ve madde bağımlılığı olan gruplarda yapılmıştır.

Tolüenin kalp ritmi üzerine olan etkileri olgu bazında bilinmesine rağmen ; toksik dozda olup olmamasına bakılmaksızın, mesleki anlamda maruz kalan asemptomatik grupta, geniş çaplı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu amaçla tolüenin kalp ritmi üzerine etkisini araştırmak için bu çalışmayı planladık. Bu çalışma, mesleki düzeyde uzun süreli (en az 3 ay) tolüen maruziyetinin kalp ritmin üzerine olan etkilerinin araştırılması, varsa olumsuz etkilerinden çalışanların korunması ve toplumda bu konu ile ilgili bilinç uyandırılması amacıyla planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ORGANİK ÇÖZÜCÜLER:

Solventler(çözücüler) diğer maddeleri fiziksel olarak çözebilen daha dar bir tanımla gaz, sıvı ve katı haldeki maddeleri çözen organik ve inorganik sıvılardır. Çözünme sırasında solventler ve çözünen kimyasal maddeler herhangi bir değişikliğe uğramazlar. Solventler organik ve inorganik olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar. Amonyak, karbon dioksit, fosfor tribromür ve su inorganik solventlerdir. Karbon içeren solventler ise organik solventler olarak adlandırılmaktadır (16).

Çözücü maddeler kimyasal yapılarına göre 6 gruba ayrılırlar. Bunlar hidrokarbon solventler, terpen solventler, oksijene solventler, klorlu solventler, nitropafin solventler, furan solventlerdir. Bu gruplar içerisinde, boya sektöründe ve mobilyacılıkta(boyama ve cilalamada) yaygın olarak kullanılanlar hidrokarbon yapıdaki çözücülerdir(16). Bunlar da kendi içerisinde alifatik , aromatik ve naftenik hidrokarbon yapıda çözücüler olarak 3 gruba ayrılırlar. Hidrokarbon solventler hem ucuz olmaları hem de yağ, alkit, vernik ve diğer reçineleri iyi çözmeleri nedeniyle tercih edilir. Hidrokarbon solventler grubundan da en çok tercih edilenler alifatik hidrokarbonlardan n-hekzan ve n-heptan; aromatik hidrokarbon grubundan ise toluen, ksilen ve etilbenzen dir. Aromatik hidrokarbonlar alifatiklere göre çözücü gücü daha iyi olan ajanlardır (16). Günümüzde kanserojen olması nedeniyle benzen kullanımına nadiren rastlanmakta, onun yerine kanserojen olmayan toluen ve ksilen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde kullanılan tinerler selülozik ve sentetik olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Selülozik tinerler sentetik tinerler ile kıyaslandığında kaynama noktası daha düşük , uçucu ve güçlü çözücü olmaları nedeniyle daha yaygın olarak tercih edilmektedir. Türkiye’de üretilen tinerlerde, boya ve vernik sanayisinde kullanılanlarda markalara göre değişmekle beraber %50-70 ile %80-85 oranında değişen değerlerde, yapıştırıcı kolunda kullanılanlarda ise %25-30 oranında toluen maddesi bulunmaktadır. Bally, uhu gibi yapıştırıcılar tinere göre daha az miktarda toluen içermekte olup, kullanıcılar yapıştırıcının öfori ve halüsinojen etkisinin, tinerin ise sedatif ve anestezik etkisinin daha yüksek olduğunu bildirmektedir (17,18,19). Tinerin ve yapıştırıcıların, zararlı etkilerinden en çok sorumlu tutulan kimyasal içeriği toluendir. Tinerin içeriğindeki diğer maddeler (aseton,izobutil asetat, izobutanol,butil

glikol v.s.) ise bu etkileri aktive ederler. Toluen, kömür ve naften bakımından zengin petrol ürünlerinden hidroformasyon yoluyla üretilir (18).

Ülkemizde bulunan tinerlerin büyük çoğunluğunu boya tineri olarak adlandırılan selülozik tinerler oluşturmaktadır. Fiziksel ve kimyasal özellikleri Türk Standartları Enstitüsü (TSE) tarafından belirlenmektedir. Selülozik tinerler; bünyesinde hidrokarbonlar, esterler, glikol eterler, ketonlar ile alkoller bulunduran ve nitro-selüloz esaslı her türlü boyaların, verniklerin vizkozitelerini düşürerek uygulama kolaylığı sağlamak için kullanılan çözücü karışımlardır (20). Selülozik tiner, kimyasal yapısından dolayı saf bir madde olarak tanımlanamaz. Deneysel çalışmalarda gerçek konsantrasyonunun belirlenmesi çok zordur. Boya tinerinin gaz kromatografik analizinde 200'den fazla aromatik ve alifatik maddenin karışımından oluştuğu ortaya çıkmıştır (21). Ülkemizde kullanılan tinerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Türk Standartları Enstitüsü (TSE) tarafından belirlenir. Buna göre selülozik tinerin asetik asit oranı en çok % 0.03, toplam hidrokarbon miktarı en çok % 56, aromatik hidrokarbon oranı en az % 30, alifatik hidrokarbon oranı en çok % 25 ve alkoller, esterler, ketonlar, glikol eterlerin oranı ise en az % 44 olmalıdır. Benzen ve klorlu hidrokarbonlar bulunmamalıdır. Toluenle seyrelme oranı en az 1 olmalıdır (20). İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü tarafından ülkemizdeki selülozik tinerin içeriği gaz kromatografisi metodu ile analiz edilmiştir. Sonuçlara göre ülkemizdeki tinerler, yaklaşık olarak % 63 oranında toluen, % 13 aseton, % 10 izobutil asetat, % 7.5 izobutanol, % 6.5 butil glikol içermektedir(22). Sonuç olarak tinere maruz kalan işçiler toluene de geniş ölçüde maruz kalmakta ve bu maruziyet, pek çok sağlık problemlerini beraberinde getirmektedir.

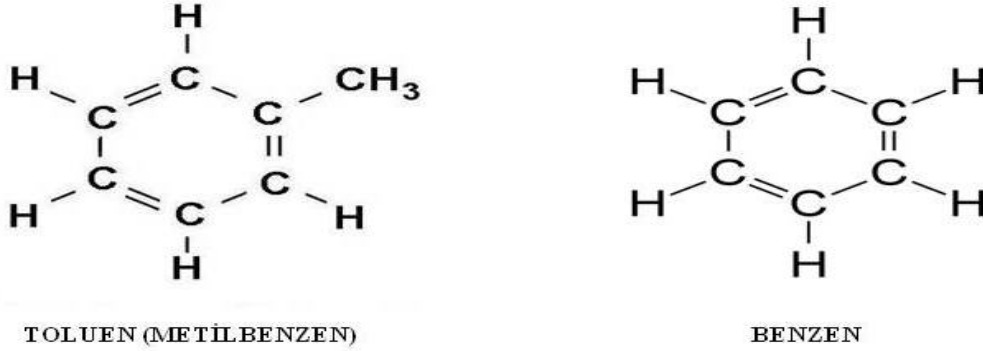
Organik çözücüler gerek günlük yaşantımızda evlerde, gerekse endüstride birçok iş yerinde yaygın olarak kullanılan uçucu olan sıvı maddelerdir. Sayıları her geçen gün artmaktadır. 1900 lü yılların başlarında yirmi kadar çözücü madde bilinirken, günümüzde ise sayıları binleri geçmektedir. Bunlardan yaklaşık üç yüz tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çözücüler başlıca; boya sanayisinde inceltici olarak , cila üretiminde ve mobilya cilalamada, özellikle ayakkabı ve terlik imalatında yapıştırıcılarda, daktilo düzelticilerinde ve mürekkep yapımında, matbaacılıkta , kuru temizleme sektöründe yağ ve leke çıkarıcılarda, oda ve saç spreylere, deodorantlar, plastik ve kauçuk imalatında, benzinde ve patlayıcı (TNT) yapımında kullanılmaktadır. (1). Sanayide yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle imalattan günlük yaşama, birçok aşamada insanlar uçucu çözücülere solunum sistemi, gastrointestinal sistem , mukozal ve deri yolu ile maruz kalmaktadırlar (2).

Fakat son yıllarda yapıştırıcı koklama alışkanlığının yaygınlaşması sonucu bu maddelerin özellikle de tinerin uyuşturucu amaçlı kullanımı söz konusu olmuştur. Ülkemizde olduğu gibi dünyanın birçok yerinde okul çağı çocukları ve genç erişkinler arasında uçucu madde kullanımına sık rastlanılmakta ve bu durum akran gruplar arasında deneysel bir davranış biçimi olarak karşımıza çıkmaktadır(23). Tiner temini kolay, ucuz ve kullanılmasına yasal engel bulunmadığı için diğer uyuşturucu maddelere göre, daha çok sosyoekonomik düzeyi düşük ve ailevi problemleri olan gençler tarafından tercih edilmektedir (2). Kötü amaçlı organik çözücü inhalasyonu en çok yirmi yaşın altındaki gençlerde görülür. 1995 yılında Türkiye’de yapılan bir araştırmada 2800 öğrenciden %3’ünün uçucu madde(UM) kullandığı saptanmıştır. İstanbul’da 1996 yılında lise ikinci sınıf öğrencileri arasında yürütülen araştırmada öğrencilerin %4’ünün, UM kullandığı bulunmuş ve son yıllarda ülkemizde UM kullanımının artışı belirtilmiştir (24). Türkiye’de 1998 yılında, 15 ayrı şehirde, 15-17 yaş grubunda, halen okula devam eden lise ikinci sınıf öğrencileriyle yapılan bir çalışmada yaşam boyu en az bir kez uçucu madde kullananların oranı %8.8 olarak bulunmuştur (25). Ülkemizde; diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri ile karşılaştırıldığında, uçucu madde kullanım yaygınlığının daha düşük olduğu dikkati çekmektedir (24). İngiltere’de 1984–1986 yıllarında adölesan okul çocukları arasında rapor edilen uçucu madde suistimalinin prevalansı %5-9’dur. Genç insanların en azından %3.5-10’u uçucu madde inhalasyonunu denemiştir (1,2).

Uçucu maddelerin inhalasyonu, sıklıkla plastik bir torba veya şişe içinden ya da elbise üzerine dökülerek yapılmaktadır. Akut intoksikasyondaki etkileri keyif verici olup, öfori, zindelik, disinhibisyon, takiben gevşeme, baş dönmesi, görsel, işitsel halusinasyonlar, yorgunluk ve uyku hali oluşturur (1,26). Ayrıca kullanım sırasında öksürme, hapşırma, salivasyonda artış, deride kızarma, bulantı, kusma, fotofobi, disorientasyon, diplopi, ataksi, konuşmada bozulma, reflekslerde azalma ve nistagmus görülebilir (26). Kronik kullanımı sonucunda da santral sinir sisteminde, kardiyovasküler sistemde , karaciğerde, akciğerlerde ve böbreklerde kalıcı hasarlara yol açtığı bildirilmiştir (2,26,27). Uçucu madde inhalasyonunda majör risk ani ölümdür. Ani ölüm muhtemel dört mekanizma ile açıklanabilir.Bunlar; vagal stimülasyon, anoksi, solunum depresyonu ve kardiyak aritmilerdir. Bunların arasında kardiyak arrestle sonuçlanan aritmiler en sık ölüm sebepleri olarak düşünülmektedir. Mide içeriğinin aspirasyonu veya travma gibi dolaylı olaylar da ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (2,26).

TOLUEN:

Toluen, benzen halkasına metil grubu eklenmesi ile elde edilen aromatik bir hidrokarbondur (Şekil-1). Toluen, benzen ile karşılaştırıldığında daha fazla yağda çözünen ve daha az uçucu olan bir moleküldür (28).



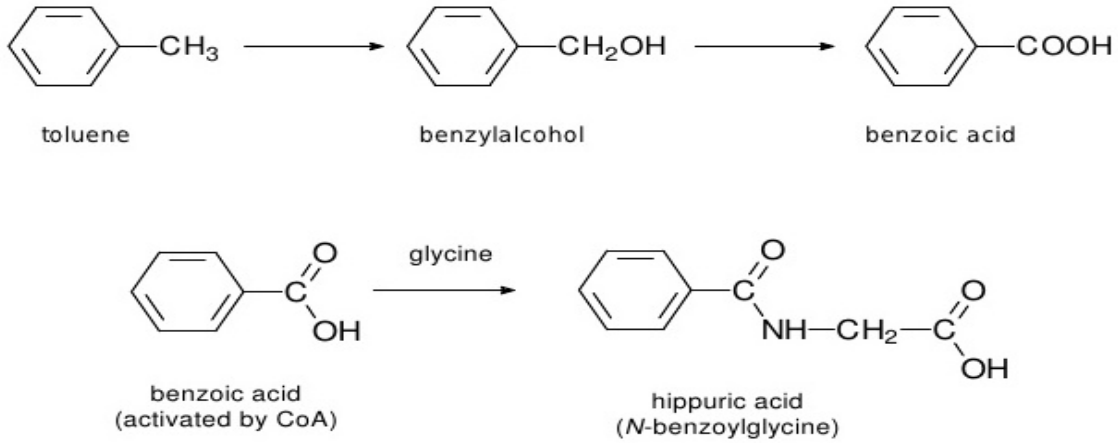
Şekil-1: Toluen ve Benzen'in moleküler formülleri

Toluen yanıcı ve patlayıcıdır (29). Renksizdir ve karakteristik bir kokusu vardır. Endüstride boya, vernik, zambak, cila ve laklarda çözücü olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca kimya endüstrisinde diizosiyanat, fenol, benzen, benzoik asit, nitrotoluen ve sakkarin üretiminde kullanılır (28). Toluen solunum sisteminden, gastrointestinal sistemden, mukozalardan ve deriden absorbe edilir. Yağda çözünür olduğundan maruziyet sonrası özellikle yağdan zengin olan sinir sistemi, cilt altı yağ dokusu gibi dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşır (1,28). İnhalasyonla alınan miktarın ancak %50'si vücutta absorbe edilir. Absorbe olan dozun %18'i akciğerlerden, %2'lik kısmı ise safra yolundan atılır. Vücuttan uzaklaştırılmayan tolueenin %80'i ise sitokrom P-450 oksidaz (CYT P-450 oksidaz) sistemi ile benzoik alkole dönüştürülür. Daha sonra alkol ve aldehid dehidrogenazlarla benzoik asite transforme edilir. Sonrasında ise glisin ile konjugasyonu sonucunda hippürik asite dönüşerek üriner sistem aracılığı ile vücuttan elimine edilir (Şekil-2). Geri kalan kısmın %15-20 lik kısmı tolueenin glukronik asitle konjugasyonu sonrası benzilglukronide konjuge edilerek elimine olur, bu yol yüksek düzeyde tolueene maruz kalındığı zaman daha çok kullanılmaktadır. %1-4 lük kısmı da aromatik halka oksidasyonu ile orto-,para-,meta-kresollere oksitlenerek üriner sistemden elimine edilir (19).

Toluen maruziyetinin biyolojik olarak gösterilmesi üç yolla olmaktadır. Bunlar kanda tolueen konsantrasyonu ölçümü, solunan havada tolueen konsantrasyonu ölçümü ve ya idrarda tolueen metabolitlerinin bakılması olarak sıralanabilir (30). Maruziyetin biyolojik izlenmesi

rutin olarak idrar da hippürik asit ve o-kresol tayini ile yapılmaktadır. O-kresol hippürik asite göre daha spesifiktir (31,32). Bazı çalışmalar toluene maruz kalan çalışanlarda toluen konsantrasyonu ile hippürik asit düzeyleri arasında anlamlı şekilde korelasyon olduğunu göstermiştir (33,34).

Hippürik asit düzeyi, kişinin aldığı gıdalardan da oldukça etkilenmektedir. Özellikle benzoik asit'in ve sodyum-benzoat 'ın yoğun olarak bulunduğu gıdaların tüketimi (Küf ve mantarlara karşı koruyucu olarak kozmetik ve gıda sektöründe kullanılıyorlar) idrarda hippürik asit düzeyini arttırırken; ayrıca yeşil kahve, erik/kuru erik ,şeftali, ham karanfil, tarçın ,sarımsak,kızılılık ve ketçap tüketimi de idrar da hippürik asit düzeyini arttırmaktadır.



Şekil-2: Toluene'in Hippürik asit 'e metabolize olması.

Toluenein karsinojenik etkisi yoktur. Mutajenik etki olarak kromatid kırıkları yapar. Teratojenik, embriyotoksik olduğu ve plasentadan geçtiği bilinmektedir. İmpotans ve sperm hücre anomalileri yaptığı gösterilmiştir (35).

Ortam havasında 100-500 ppm konsantrasyonundaki toluen buharı göz ve solunum mukozası için irritandır. Deri ile temas sonrası enflamasyona neden olur. Sistemik etkisi ise merkezi sinir sisteminin depresyonuna bağlıdır. 800 ppm toluenle akut karşılaşma sonrası baş ağrısı, iştahsızlık, yorgunluk, nöromusküler inkordinasyon, bulantı, vertigo, parestezi, mental konfüzyon ve bilinç kaybı gözlenir. Semptomlar 200-300 ppm toluenle temas sonrası gelişir, 600 ppm toluen inhalasyonu sonrası belirgin hale gelir. Kronik etkileri ise kalıcı serebellar ataksi, kronik ensefalopati (ataksi, tremor, emosyonel labilite, mental durum değişiklikleri), reküren baş ağrıları ve kişilik değişiklikleridir. Polinöropati, distal renal tübüler asidozda

maruziyet sonrası görülebilir. Toluenin, kemik iliği üzerine önemli bir etkisi bulunmamıştır (28,36).

Toluen maruziyetinin özellikle santral sinir sistemi(SSS), solunum sistemi, asit-baz ve elektrolit dengesi, gastrointestinal sistem (GIS) ve üriner sistem üzerine zararlı etkileri bilinmektedir (6). Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ise deneysel hayvan çalışmalarına, az sayıdaki klinik araştırmalara, otopsi raporlarına ve az sayıdaki vaka bildirimlerine dayandırılmaktadır. Kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin iki şekilde olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki tolüenin doğrudan kalp dokusu üzerine toksik etkiye neden olması sonucu kalp fonksiyonlarının etkilenmesi, ikincisi ise başka sistemler üzerine etkilerinin sonucu olarak dolaylı yoldan kalp fonksiyonlarının etkilenmesi şeklinde olmaktadır. Olgu düzeyindeki bildirimlerde tolüenin; sinüs bradikardisi (7,8,9), atrioventriküler bloklar (10), asistoli, ventriküler taşikardi/fibrilasyon, dilate kardiyomyopati (11), kalp yetersizliği, miyokart infarktüsü (MI)(12) ve ani ölüme yol açtığı bildirilmiştir.

Tolüenin KVS üzerinde oluşturduğu bu etkilerin mekanizmaları çeşitli olgularda ve çalışmalarda açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır. Tolüen maruziyetine bağlı, MI'a koroner vazospazmın neden olduğu (12); dilate KMP'ye tekrarlayan koroner vazospazmın yol açtığı miyokart iskemilerinin ve tolüenin kardiyak direk toksisitesinin neden olduğu düşünülmüştür (9,37). Sinüs bradikardisinin, tolüene bağlı otonom sinir sistemi üzerindeki dengenin bozulmasına ve tolüenin sinüs noduna direk toksisitesine bağlı oluşabileceği düşünülmüştür (7,9). Ventriküler taşikardinin ise tolüene bağlı koroner vazospazma sekonder olabileceği gibi, uzamış QT'ye (Kalpte sodyum kanallarını bloke etmesine bağlı Klass-1 antiaritmik benzeri etki) veya kalp dokusunun katekolaminlere karşı duyarlı hale gelmesine bağlı oluşabileceği düşünülmüştür (9,38,39,40).

Tinerin dokular üzerinde oluşturduğu etkiler histopatolojik olarak incelendiğinde; santral sinir sisteminde intersinaptik aralıkta artmaya, postsinaptik membran densitesinde ve intrasinaptozomal veziküllerin sayısında azalmaya neden olduğu ayrıca optik sinir miyelin kılıfında ayrılmalara yol açtığı bildirilmiştir (41). Diğer bir çalışmada 60 gün inhalasyon sonrası periferik miyelinli sinir liflerinin boyut ve kalınlıklarında değişiklikler tespit edilmiş, miyelin kılıfta ödem, aksonlarda incelme gözlenmiştir. 90 gün sonrasında sinir liflerinde atrofi saptanmıştır (42). Kalp dokusu üzerine etkileri de vaka bildirimlerinden yola çıkarak

yapılan çıkarımlar ve fare deneylerine dayanmaktadır. Ufuk Taş ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı deneysel çalışma ile akut toluen maruziyetinin kalp dokusu üzerine etkileri bir miktar açıklığa kavuşturulmaya çalışılmıştır. Yapılan çalışmada, akut maruziyet sonrası alınan myokart örneklerinin histopatolojik incelemelerinde yoğun hiperemi ve ödem bulgularına rastlanmıştır. İmmünohistolojik incelemelerde de apoptozu gösteren kaspaz-3 immunreaktivitesinde artış gözlenmiştir (43).

Toluen, yıkım ürünleri üzerinden de vücuttaki asit-baz ve elektrolit dengesi üzerine etki oluşturmaktadır. Hippürik asit atılımı sırasında beraberinde sodyum ,potasyum gibi katyon atılımına da yol açmaktadır. Bu da primer potasyum kaybı ile birlikte hipokalemiye ve buna bağlı semptomlara yol açmaktadır (44). Yine toluen toksisitesinde artan metabolitler metabolik asidoz dan sorumlu tutulmaktadır (10).

Toluenin yarılanma ömrü kan da yaklaşık 8 saattir. %75 ten fazlası 12 saat içinde elimine olmaktadır (45). Yağ dokusunda ise yarılanma ömrü 2 gündür. Toluen maruziyetinden sonra KC mikrozomal enzim fonksiyonları 2 hafta içinde geri dönmektedir. Hippürik asit'in yarı ömrü ise 1-2 saat kadardır , 24 saat içinde tamamen vücuttan elimine olmaktadır (46).

HOLTER ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Ambulatuvar(holter) elektrokardiyografi(EKG) birçok hasta grubunda EKG anormalliklerini saptamada yaygın olarak kullanılan girişimsel olmayan bir testtir. İlk EKG kaydı yapan taşınabilir cihaz 1957'de Dr.Noman Holter tarafından geliştirilmiştir (47). Cihazın kayıt tekniği ve kayıt kalitesi ile ebadı zaman içinde geliştirilerek günümüzdeki şeklini alması sağlanmıştır. Holter EKG'nin klinik yararı uzun süreli kayıt yapılabilmesidir. Aritmi tanısı koymak, semptom-aritmi ilişkisini belirlemek, aritmi tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, sessiz iskemi tanısı koymak en sık kullanım endikasyonlarını oluşturmaktadır. Son yirmi yıl içinde bu endikasyonlar arasına sempatik ve parasempatik uyarı yükünün dengesini inceleme olanağı sağlayan kalp hızı değişkenliği (KHD) ve QT dinamisitesi de eklenmiştir.

Ambulatuvar EKG(AEKG) kayıt teknikleri iki ana başlık altında incelenebilir;

1. Devamlı kaydediciler: Genellikle 24-72 saat kayıt yapabilen bu cihazlarla aritmi varlığı ve aritmilerin semptomlarla ilişkisi saptanabilir. En sık kullanılan AEKG metodu holter monitorüdür. Bu cihaz 24-72 saat boyunca EKG sinyallerini kaydeder. Cihaz önceleri iki veya üç farklı derivasyonun kaydına izin verebilirken yeni cihazlarla 12 derivasyona kadar kayıt yapmak mümkün olabilmektedir. Bu yöntemle hasta aktivasyonuna gerek yoktur ve basittir, buna karşın kayıt süresi içinde aritmi saptanma olasılığı düşüktür (48).

2. Aralıklı kaydediciler: Aralıklı kaydedicilerin farklı tipleri vardır. Semptomlar başladıktan sonra hasta tarafından vücuda yerleştirilen ve aktive edilen olay kaydediciler olduğu gibi devamlı taşınan ve özellikle semptomlar çok kısa olduğunda yararlı olan lup kaydediciler de vardır.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Sinüs ritmindeki kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi olağan bir durumdur. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonomik sistem tonüsündeki değişikliklerdir. Parasempatik uyarıya bağlı kalp hızı yavaşlarken, sempatik uyarıya bağlı olarak da kalp hızı hızlanmaktadır (49). Kalbin otonomik kontrolü istirahatte parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Solunum sürekli parasempatik sisteme uyarı gönderen en önemli bileşendir ve kalp hızı üzerindeki etkisi her zaman vagal uyarılardaki değişiklikler üzerinden olur. Sinüs nod üzerindeki vagal uyarı ekspirasyonla ortaya çıkar, inspirasyonla azalır (50). Bunun sonucunda da solunumsal sinüs aritmisi ortaya çıkar. Ayrıca fiziksel veya ruhsal stres, egzersiz ve metabolik değişikliklere yanıt olarak da kalp hızında daha yavaş ve daha az kestirilebilir değişiklikler ortaya çıkabilir. Birçok hastalık bu otonomik dengeyi etkilenmekte ve gelişen kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır (51).

Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı gibi birçok yöntem kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede kullanılabilen klasik testlerdendir (52). Fakat bu testler otonomik fonksiyonları tam manasıyla belirlemede yetersiz kalabilmektedir (53). KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerindeki etkilerini gösteren, nispeten yeni

kullanıma giren bir testtir. Beş dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak KHD ölçümleri yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk adım, yüzey EKG’de ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı P dalgaları yansıtır olmasına rağmen, EKG’de R dalgalarını belirlemek daha kullanışlı olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. Bu ölçüm yapılırken R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan çıkarılması gerekmektedir. Kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm yapılabilir (54). Kalp hızı değişkenliği ölçümü genellikle holter monitörizasyon esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır (55)

Holter programı aracılığıyla oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R aralıkları, KHD ölçümünde temel alınır. Bu yöntemle zaman bağımlı metod ve frekans bağımlı metod olmak üzere iki ana ölçümle KHD parametreleri hesaplanır.

1-ZAMAN BAĞIMLI ÖLÇÜMLER: Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal kalp atımları arasındaki zaman aralıklarının analizine dayanır. Bu amaçla birçok indeks geliştirilmiştir. Bunların en sık kullanılanları tabloda gösterilmiştir (54) (Tablo 1).

Tablo-1. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreler tanımı;

PARAMETRE	BİRİM	TANIM
NN	msn	İki normal kalp vurumu arasındaki süre
SDNN	msn	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
NN50	msn	24 saatlik kayıttan arasında 50 msn den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
PNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

NN aralıklarının aralarındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olarak tanımlanıp, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri gösterirler. Bu

parametreler kalp hızındaki diüurnal ve diğer etmenlerden kaynaklanan etkilerden bağımsız olup vagal etkiyle düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri işaret ederler (56). NN aralığından hesaplanabilen parametrelerde (SDNN, SDANN) diüurnal etkilenim mevcuttur ve kalp hızında solunumsal kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (57). SDNN ve RMSSD değerleri başta olmak üzere zaman bağımlı değişkenler vagal aktivite artışı ile artmakta ve sempatik aktivite ile azalmaktadır.(54)

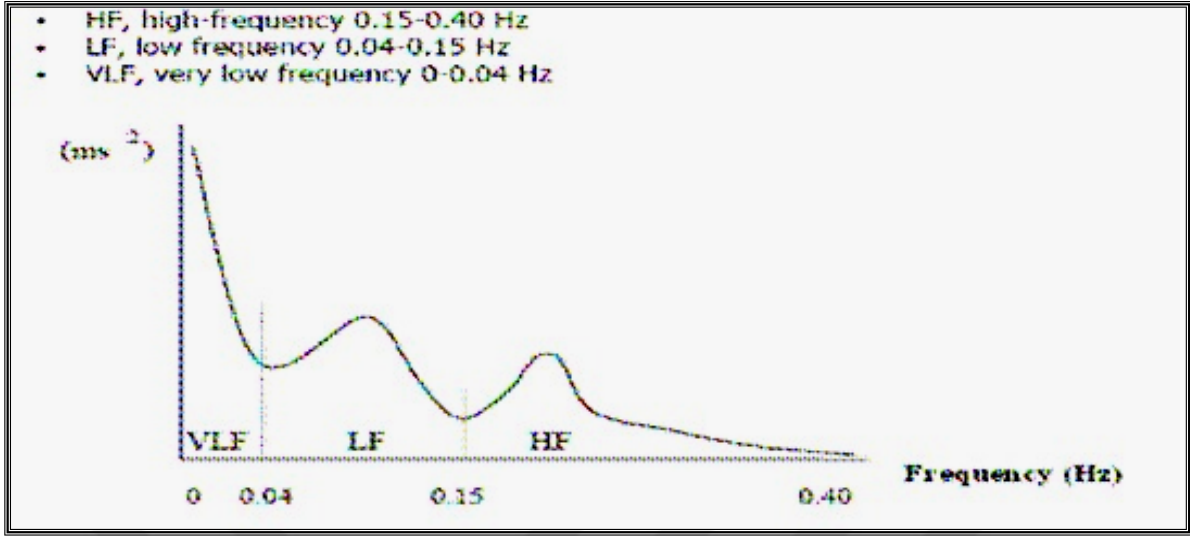
2. FREKANS BAĞIMLI ÖLÇÜMLER: Frekans bağımlı değişkenler, 5 dakikalık ya da 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden hesaplanabilmektedir. Kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılarak hesaplama yapılır. Bu yöntemle farklı frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki değişme miktarları bulunur (58). Frekans bağımlı parametreler "Power Spectral Density" analiziyle yapılan ölçümler 0-0.5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri tabloda gösterilmiştir (54).(Tablo 2).

Tablo-2.Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

DEĞİŞKEN	FREKANS BANDI	FREKANS(Herz)	ÖZELLİKLERİ
HF	Yüksek Frekans	0,15-0,40	Parasempatik aktivasyonla ilişkilidir. Solunumdan etkilenir.
LF	Düşük Frekans	0,04-0,15	Sempatik aktivasyonla ilgilidir. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktiviteyle ilgilidir.
VLF	Çok Düşük Frekans	0,003-0,04	
ULF	Ultra Düşük Frekans	<0,003	
LF/HF			Sempatovagal fonksiyon hakkında bilgi verir.
TOTAL POWER			

HF: Yüksek frekans, LF:Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF:Ultra düşük frekans

En sık LF, HF frekans parametreleri ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF parasempatik etki, LF sempatik etki hakkında bilgi vermektedir. LF'nin HF'ye oranı ise, sempatovagal dengeyi yansıtmaktadır (54). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 4).



Şekil-3. Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans

Tablo-3. Kalp hızı değişkenliği zaman ve frekans bağımlı parametrelerin korelasyonu

SDNN	TOTAL POWER
SDANN	ULF
RMSSD	HF
SDNN	SDANN

Kısaltmalar için bkz. Tablo:1-2

Farklı araştırmacılar tarafından çok sayıda değişik KHD parametreleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden genel KHD'yi yansıtan SDNN, uzun dönem komponentleri gösteren SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dir. Bu parametrelerin normal değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir (54).

Tablo-4.Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri (54)

<u>DEğİŞKENLER</u>	<u>BİRİM</u>	<u>NORMAL DEğERLER (mean±SD)</u>
SDNN	msn	141±39
SDANN	msn	127±35
RMSSD	msn	27±12
HRV Tri.İndex.		37±15
LF	ms ²	1170±416
HF	ms ²	975±203
nLF	n.u.	54±4
nHF	n.u.	29±3
LF/HF oranı		1,5-2,0

Kısaltmalar için bkz. Tablo:1-2

Diğer zaman bağımlı KHD parametreleri SDNN indeks ve pNN50' de sık kullanılır, fakat bu parametreler için önerilen bir standardizasyon yoktur (54,58,60).

KHD ölçümleri, otonom tonüsü yansıttığı gibi, çeşitli hastalıklarda ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski hakkında önemli bilgiler verir (60). KHD'de azalma, sempatik tonüs artışı ve vagal tonüs azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmi riskinde artışı gösterir. (57). Azalmış KHD'nin; diyabetik nöropatinin erken belirteci olabileceği (58) ve akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemedeki klinik önemi çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (59,61,62).

Daha önce bahsedilen "Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP) çalışmasında, akut miyokard infarktüsü geçiren 800'den fazla hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir ve SDNN<50 ms olan hastalarda akut kardiyak ölüm riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek saptanmıştır (63). Bir başka çalışmada Quintana ve ark. miyokard infarktüsü geçiren bireylerde azalmış KHD'nin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir (64).

ELEKTROKARDİYOĞRAFI(EKG);

Elektrokardiografi (EKG), kalp hücrelerinin meydana getirdiği elektriksel aktivitenin vücut yüzeyine konulan elektrotlar vasıtası ile kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG’de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremitte derivasyonu ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordial) derivasyonu mevcuttur. Ekstremitte derivasyonları iki ekstremitte arası potansiyellerinin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I, II, III) ve 3 adet ünipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur.

EKG’deki başlıca dalga ve segmentler şunlardır (Şekil-4):

P Dalgası:

Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atrium depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atrium depolarizasyonunu gösterir. Yüksekliği 2.5 mm’yi, genişliği 0.12 saniyeyi geçmez (65).

PR Aralığı:

P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan aralıktır. Sinoatrial düğümden çıkan uyarının ventriküler purkinje liflerine iletilmesine kadar geçen süreyi gösterir. PR aralığının büyük kısmı AV düğümden uyarının yavaş iletimi sonucu oluşur. Bu olay otonom sinir sistemi(OSS) tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, PR aralığı kalp hızı ile birlikte değişim gösterir. Kalp hızlandığında kısalır. (65). Normal eriskinde 0.12-0.20 saniyedir.

QRS Kompleksi:

Ventriküler depolarizasyonu gösterir. Sağ ve sol ventriküllerin eş zamanlı aktivitesini gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S ve 2. pozitif dalga R’ olarak adlandırılır. Normal eriskinde < 0.10 saniyeyi aşmaz.

T Dalgası:

Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. Normal bir EKG’de T dalgasının genişliği 0.15 saniye, voltajı ise 0.2-0.3 mV arasındadır.

U Dalgası:

T dalgasını izleyen, her zaman görülmeyen ve oluşum nedeni kesin olarak bilinmeyen (ventrikül içi ileti sisteminin yavaş repolarizasyonunu yansıttığı düşünülmektedir) bir dalgadır. Amplitüdü nadiren 1 mm'yi geçer. Genliği kendinden önceki T dalgasının %25 ini geçmez. En iyi V3 derivasyonunda görülür ve T dalgasıyla aynı yöndedir. Kalp hızı arttıkça görünebilirliği azalmaktadır ,yavaşladıkça da artmaktadır. Yine hipopotasemi varlığı da U dalgasının görünmesine neden olmaktadır.

ST Segmenti:

QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. Aksiyon potansiyelinin plato fazına uyar. Normalde ekstremitte derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0.5-1 mm'den fazla sapma göstermez.

QT/QTd Süresi:

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır. QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında değişir. QT mesafesi kalp hızıyla değişkenlik gösterdiği için Bazett formülü ile düzeltilerek hesaplanır. Düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir. Düzeltilmiş QT mesafesinin üst sınırı 0.46 sn'dir (460 ms) (66).

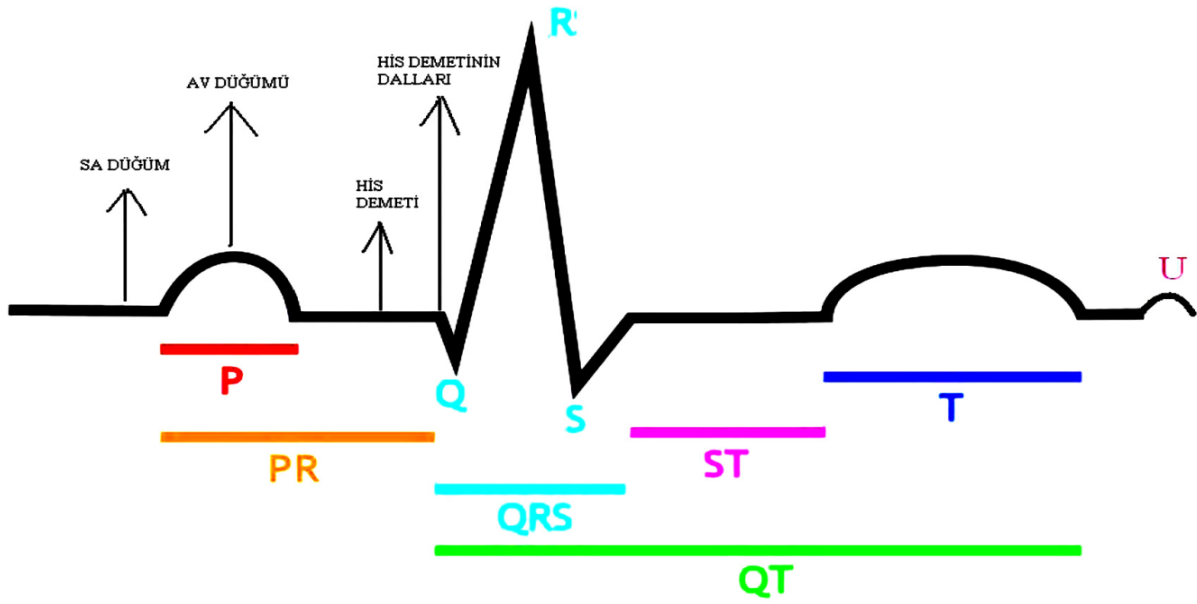
QT aralığı, her derivasyonda o lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın depolarizasyon ve repolarizasyon toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına neden olurken, hızın azalması QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı hesaplanmalıdır. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilebilir. QTc (düzeltilmiş – corrected QT) kalp hızı dikkate alınarak ortalama kalp hızı 60/dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. QTc EKG üzerinden hesaplanmış bir değerdir ve en sık olarak 1918 yılında tanımlanan Bazett formülü ile hesaplanabilir.

Bazett Formülü:

$$QTc = \text{Ölçülen QT intervali (saniye)} / \sqrt{\text{R-R intervali (saniye)}}$$

QT aralığı sadece kalp hastalıklarında değişen bir gösterge olmayıp aynı zamanda hipotermi, elektrolit bozuklukları, ilaçlar ve santral sinir sistemi hastalıklarından da etkilenebilmektedir. Diyabetik hastalarda da otonom nöropatiye bağlı olarak QT aralığı uzamaktadır. QT aralığındaki uzama, miyokart infarktüsünden sonra gelişen aritmilerin ve kötü prognoz tahmininde de rol oynar. Kalp yetersizliğinde ani ölümlerle, artmış QT dağılımı arasında yakın ilişki saptanmıştır (67).

Şekil-4: Standart EKG dalgaları ve intervalleri



Tablo-5: EKG iletme sürelerinin normal değerleri

PARAMETRELER	NORMAL SÜRE(MSN)
PR süresi	120-200
QRS süresi	<100 (110)
QT süresi	350-440
QTd süresi	<460

QT DISPERSİYONU:

Standart 12 leadli yüzeyel EKG'deki derivasyonlar arasında QT aralığının değişkenliği, QT dispersiyonu (QTd) olarak tanımlanır. QT dispersiyonu; maksimum QT aralığından minimum QT aralığının çıkarılması (max QT-min QT) ile hesaplanır.

Ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin standart 12 derivasyonlu EKG'de karakterize edilip matematiksel yaklaşımlar ortaya koyma çalışmaları 1960'lı yıllara uzanmaktadır ancak 1990 yılına kadar EKG'den ventriküler repolarizasyonla ilgili yapılan çıkarımlar QT aralığının ölçümü ve T dalgasının polaritesi ve şeklinin tanımlanmasıyla sınırlı kalmıştır. Day ve ark. (68)'nin 1990 yılında yayınladığı bir rapor ile QT dispersiyonu gündeme gelmiş ve QT dispersiyonunun ventriküler toparlanma zamanlarının bir göstergesi olabileceği ve QT dispersiyonunun miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin direk ölçütü olduğu ileri sürülmüştür. Bu iddia kardiyoloji dünyası tarafından yaygın kabul görmüştür.

QT aralığının ölçümünün bir takım hatalar içerebildiği iyi bilinmektedir. T dalgasının bitim noktasının saptanmasının güç olması önemli bir sorundur. T dalga morfolojilerini bozuk ve amplitüdünün küçük olması, T dalgasını izleyen U dalgasının varlığı yada T dalgasının U veya P dalgası ile iç içe geçmiş gibi görünmesi QT ölçümünün doğru yapılmasını zorlaştıran nedenlerdir. Bir diğer faktör ise QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının bitim noktasının EKG derivasyonları arasında farklılık göstermesidir (69). QT mesafesi günümüzde elle ve bilgisayar aracılığı ile otomatik olarak ölçülebilmektedir. Bir çok çalışma gösterdi ki manuel QT dispersiyonunu ölçmenin %25-40 oranında hata payı bulunmaktadır (70). Elle yapılan ölçümlerde T dalgasının bitim noktasının net olarak değerlendirilmesi zordur ve hata payı içerir. Ancak otomatik yapılan ölçümlerin de hatalı sonuçlar verdiği ve daha üstün olmadığı gösterilmiştir (71). Yine manuel ölçme sırasında EKG hızını arttırmanın da hata payını azaltmadığı hatta T dalgasının son kısmının daha belirsiz hal almasına yol açtığı gösterilmiştir (72).

QT dispersiyonu, ventriküler repolarizasyonun bölgesel heterojenitesini göstermektedir. QT dispersiyonundaki artışlar heterojen repolarizasyon ve miyokardın elektriksel instabilizasyonunu göstermekte olup özellikle koroner arter hastalarında ,miyokart infarktüsü geçirenlerde , uzun QT sendromlularında, hipertrofik KMP'lilerde ve kronik kalp yetersizliklilerde ventriküler aritmilerin ve ani kardiyak ölümlerin ön gördürücüsü olduğu pek

çok çalışmada gösterilmiştir (68,73,74,75,76). Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon toplam süresinin homojenitesinin aritmilere karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır.

P DALGA DİSPERSİYONU:

P dalgası, atrial depolarizasyonu gösterir. Maksimal yüksekliği 2,5 mm'i, süresi de 0,12 saniyeyi geçmez. Normalde aVR'de negatiftir.

EKG' de P dalgası görülüyor ise sinoatrial blok, atrial fibrilasyon, hiperpotasemi veya junctional ritm akla gelmelidir (77). P dalga dispersiyonu(Pd), EKG'de yeni bir ölçü birimidir (78,61). Pd, kısaca maksimum ve minimum P dalga süreleri arasındaki fark olarak belirtilebilir (62). ($Pd = P_{max} - P_{min}$)

P dalgasının başlangıcı olarak, P dalgası pozitif olduğunda izoelektrik hattan yukarı doğru olan ilk hareket noktası, P dalgası negatif olduğunda izoelektrik hattan aşağıya doğru olan ilk hareket noktası alınmaktadır. P dalgasının sonlanma noktası, P dalgasının (negatif ya da pozitif) tekrar izoelektrik hatta döndüğü nokta olarak kabul edilmektedir. P dalga dispersiyonunun, çeşitli klinik durumlarda atrial fibrilasyonun (AF) sensitif ve spesifik bir habercisi olduğu (79) ve paroksizmal atrial fibrillasyon(PAF) için bir gösterge olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (80). EKG'de saptanan P dalga anormalliklerinin sol atrial büyümeyi ve sol atrial hipertansiyonu (81,82) ve değiştirilmiş iletimi(83) yansıttığı düşünülmektedir. Atriyumun AF'ye meyilli olup olmadığını anlamamıza yarayan, interatrial ve intraatrial ileti zamanları ile sinüs ritmi ile başlayan ritmin homojen olmayan yayılmalarını değerlendirmek için Maksimum P dalga süresi(P_{max}) ve Pd kullanılmıştır(84).

Uzamış P dalga süresi ve Pd'nin altta yatan kardiyak hastalığı olmayan (85)ve koroner arter bypass cerrahisi geçiren(84) hastalarda artmış AF riskine işaret ettiği bildirilmiştir. AF'si olan hastalar ile yapılan bir çalışmada, sağlıklı hastalara oranla P dispersiyonu anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve 40 ms değerindeki P dalga dispersiyonunun AF riski olan hastaları belirlemede %83 sensitivite, %85 spesifite ve %89 pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir(85)

Pd, standart simultane 12 derivasyonlu EKG ölçümünden elde edilen ve derivasyonlar arası P dalgası süresinin farklılıklarını saptamak için kullanılan bir göstergedir(86,87).

MATERYEL VE METOD:

İstanbul ili ve çevresinde bulunan tolüen içerikli çözücülerin yoğun şekilde kullanıldığı 5 farklı mobilya cila atölyelerinde, yaş aralığı 18-65 arası olan toplam 40 işçi çalışmaya alınmıştır. Çalışanların 3 aydan uzun süredir günde en az 8 saat ve ayda en az 22 gün bu iş yerinde çalışıyor olmalarına çalışmaya dahil edilirken dikkat edilmiştir. Aynı zamanda yaş , cinsiyet ve demografik özellikler olarak benzer toluene maruziyeti bulunmayan farklı iş gruplarında çalışan 38 işçi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Önceden bilinen iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopatisi, kalp ritim bozukluğu, geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü, malignite öyküsü ve aktif malignite varlığı , kronik böbrek yetersizliği, kronik akciğer hastalığı, sıvı elektrolit bozukluğu olan olgularla; antiaritmik, antidepresan ve antihistaminik ilaç kullanımı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Toluene maruz kalan 40 kişilik grupta tolüen maruziyet düzeyini belirlemek için yıkım ürünü olan idrarda hippürik asit düzeyi bakıldı. Hippürik asit düzeyi alınan spot idrardaki 3 ml idrar örneğinden FARsrl, Kit No:3610 (VERONA/İTALY) kiti ile kolorometrik yöntemle tespit edildi (referans değeri: 200-1600 mg / Litre). İdarar örnekleri mesai bitimine yakın alındı (15:00-17:00).

Çalışmaya dahil edilen 78 olguya NORAV Medikal DL800 marka 5 kanallı holter kayıt cihazı kullanılarak 24 saatlik ritim holter takıldı. Kayıtlar NORAV medical holter sistemine ait bilgisayar ortamında analiz edildi.

24 saatlik EKG kayıtlarından; temel ritm, en düşük - en yüksek - ortalama kalp hızları, ventriküler ve supraventriküler erken atım sayıları, bradiaritmisi varlığı (sinüs bradikardisi için 21:00-06:00 (gece) <40, 06:00-21:00 (gündüz) <60 sınır olarak belirlendi), asistoli/pause varlığı, taşiaritmisi varlığı manuel olarak holter sisteminde analiz edilerek değerlendirildi. İleti süreleri (PR süresi, QRS süresi, QT süresi) bilgisayar ortamında holter kayıtlarından tüm çalışanlar için aynı derivasyondan ve saat 15:00 ile 17:00 arası kayıtlardan hesaplandı. QTd süresi Bazett formülü ile kalp hızına göre düzeltildi.

Zaman bağımlı KHD parametreleri (SDNN, SDNN indeksi, SDANN, RMSSD, pNN50), frekans bağımlı KHD parametreleri (HF, LF, VLF, LF/HF, Total Power) otomatik olarak holter sistemi tarafından bilgisayar ortamında hesaplanmıştır. Ayrıca LF ve HF değerleri özellikle LF değeri solunumsal sinus aritmisinden etkilenmektedir. Bu nedenle kaydedilen dalga formunun toplam spektral gücü (TP) ve çok düşük frekans bandı (VLF) verileri kullanılarak $HF/(TP-VLF) \times 100$ formülüyle düzeltilmiş HF (normalised unit HF- HFnu), $LF/(TP-VLF) \times 100$ formülüyle de düzeltilmiş LF (normalised unit LF- LFnu) değerleri hesaplandı (51).

Çalışmaya dahil edilen her çalışanın; 50mm/sn kağıt hızı ve 1mV/cm amplitüd ölçüleriyle standardize edilmiş 12 leadli Cardioline Delta 1 plus EKG kayıt cihazı kullanılarak EKG kayıtları alındı. EKG'ler 5 dk istirahat sonrası çekildi. EKG'ler 2 bağımsız kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmeye alındı. Bütün QT interval ve P dalga süresi ölçümleri kardiyoloji uzmanları tarafından gruplar bilinmeden yapıldı. QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçüldü, T dalgasının sonu, T-P izoelektrik hattına dönüş olarak tanımlandı. U dalgası varlığında QT ölçümü T ve U dalgaları arasındaki en alçak noktaya kadar yapıldı. T dalgası açık olarak tanımlanamadığında o derivasyon iptal edildi. Sadece sekizden fazla analiz edilebilen derivasyonu olan kayıtlar dahil edildi. QTd, en uzun ve en kısa QT intervalleri arasındaki fark olarak tanımlandı.

P dispersiyonu için, her derivasyonda en az 3 P dalga süresinin ortalaması hesaplandı. P dalgasının başlangıcı, pozitif dalgalarda izoelektrik hatta görülebilen ilk yükselme ve negatif dalgalarda izoelektrik hattan görülebilen ilk alçalma olarak kabul edildi. İzoelektrik hatta dönüş P dalgasının sonu olarak kabul edildi. Herhangi bir derivasyonda hesaplanan Pmax, maksimum ileti zamanı olarak kullanıldı. Pmax ve Pmin arasındaki fark hesaplandı ve Pd olarak tanımlandı. Çalışmaya dahil edilen olgularda dal bloğu varlığı da yine yüzeysel EKG ile değerlendirildi.

İSTATİSTİK

Çalışmada elde edilen veriler SPSS dosyasına kaydedildi. SPSS 21 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Devamlı değişkenlerin normallik analizleri Kolmogrov-Smirnov testi ile belirlendi. Her iki grup arasındaki kategorik veriler ki-kare testi değerlendirildi. Devamlı değişkenlerde ; normal dağılım gösteren veriler student T testi, normal dağılmayan veriler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişki saptanırken yapılan korelasyon analizinde; normal dağılım gösteren verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan verilerde ise Spearman korelasyon analizi yapıldı.

$P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tez çalışmamıza toplam 78 çalışan alındı. Bu çalışanların 40'ı tolüen'e uzun süredir mesleki düzeyde maruz kalan grubu oluşturdu bunlar vaka grubu olarak belirlendi, çalışanların 38'i ise tolüene maruz kalmayanlar grubunu oluşturdu bunlar kontrol grubu olarak belirlendi.

Tablo 6. Olguların demografik özellikleri ve gruplara göre dağılımı

		VAKA GRUBU N=40	KONTROL GRUBU N=38	P DEĞERİ
YAŞ*	ORTALAMA±STD	38,2±11,1	34,4±10,4	0,16
	ORTANCA	39,5	34,4	
	MİN/MAX	19/65	19/60	
BMI	ORTALAMA±STD	24,6±4,0	25,8±3,5	0,16
	ORTANCA	24,1	25,3	
	MİN/MAX	16,9/35,3	18,9/33,9	
HİPPÜRİK ASİT (mg/L)*	ORTALAMA±STD	1141,0±851,7	-	-
	ORTANCA	777,0		
	MİN/MAX	366/3749		
MARUZİYET SÜRESİ (AY)*	ORTALAMA±STD	198,3±150,0	-	-
	ORTANCA	180,0		
	MİN/MAX	3/480		
SİGARA	N (%)	29(%72,5)	19(%50)	0,04
HT	N	2	2	0,67
KAH	N	0	0	**
HL	N	0	1	**
DM	N	0	0	**
AİLEDE KAH	N (%)	11(%27,5)	14(%36,8)	0,37
AİLEDE ANİ ÖLÜM	N	0	3	**
AİLEDE SVO	N	0	3	**
İLAÇ KULLANIMI	N	0	0	**

*:Normal dağılıma uymayan veri, **: Yeterli veri olmadığı için p değeri hesaplanamadı

Bu çalışmamızda mesleki olarak uzun süreli toluen maruziyetinin kalp ritmi üzerine etkilerini araştırdık. Topladığımız verileri 4 ana başlıkta kategorize ederek inceledik.

1. Başlıkta; vaka grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdık. 2.Başlıkta; vaka grubunda hippürik asit düzeyi yüksek (>1600 mg/L) olgular ile hippürik asit düzeyi normal olan

olguları karşılaştırdık. 3.Başlıkta; vaka grubunda sigara içen ve içmeyenleri kendi aralarında karşılaştırdık. 4.Başlıkta da; vaka gruptaki sigara içenlerle içmeyenleri analiz ettik.

VAKA VE KONTROL GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri ve gruplar arasındaki dağılımı Tablo-6'de gösterildi.

Çalışmamızdaki vaka grubunun yaş ortalaması 38 ($\pm 11,1$), kontrol grubunun ise 34,4 ($\pm 10,4$) olarak bulundu. Olguların tamamını erkek cinsiyet oluşturdu. Vaka grubunun; BMI 'i ortalama 24,6(± 4) , maruziyet süresi ortalama 198,3(± 150) ay , hippürk asit düzeyi ortalama 1141 ($\pm 851,7$) mg/L saptandı. Vaka grubunun 29 (%72,5) 'u sigara kullanmaktaydı ,11(%27,5)'inde ailede KAH öyküsü mevcuttu, 2(%5)'sinde de HT mevcuttu. Kontrol grubunda ise BMI 'i ortalama 25,8($\pm 3,5$) saptandı. 19 (%50)'u sigara kullanmaktaydı , 14(%36,8)'ünde ailesinde KAH öyküsü, 3(%7,8)'ünde ailede ani ölüm ve 3 (%7,8)'ünde ailede SVO öyküsü mevcuttu. 2 (%5,2)'sinde HT, 1 (%2,6)'inde de HL mevcuttu.

Vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, BMI ortalamaları, HT, HL, DM, KAH, ailede KAH varlığı ve ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sigara kullanımı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,04$).

VAKA VE KONTROL GRUBUNUN KARŞILAŞTIRILMASI;

HOLTER PARAMETRELERİ:

Tablo-7: Gruplar arasında kalp hızlarının karşılaştırılması

		VAKA	KONRTOL	P DEĞERİ
MİN. KH	ORTALAMA \pm STD	48,4 \pm 6,5	49,3 \pm 6,4	0,55
	ORTANCA	48,5	49,0	
	MİN/MAX	34,0/64,0	34,0/63,0	
MAX.KH	ORTALAMA \pm STD	130,5 \pm 15,1	138,6 \pm 16,0	0,02
	ORTANCA	130,5	136,0	
	MİN/MAX	100/160	102,0/170,0	
ORTALAMA KH	ORTALAMA \pm STD	77,8 \pm 9,7	79,3 \pm 8,4	0,45
	ORTANCA	79,0	79	
	MİN/MAX	51,0/100,0	61,0/99,0	

Grupların kalp hızları açısından karşılaştırılması Tablo-7 de gösterilmiştir. Vaka grubunda en düşük kalp hızı 48,4(±6,4) atım/dk, en yüksek kalp hızı 130,5(±15,1) atım/dk, ortalama kalp hızı 77,8(±9,7) atım/dk olarak saptandı. Kontrol grubunda ise en düşük kalp hızı 49,3(±6,4) atım/dk, en yüksek kalp hızı 138,6(±16,0) atım/dk, ortalama kalp hızı 79,3(±8,4) atım/dk olarak saptandı. Gruplar arasında en düşük ve ortalama kalp hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak en yüksek kalp hızı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,02).

Tablo-8: Frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

		VAKA	KONRTOL	P DEĞERİ
dLF	ORTALAMA±STD	43,6±7,2	50,7±10,5	0,01
	ORTANCA	42,6	50,7	
	MİN/MAX	32,3/59,4	31,7/72,1	
dHF*	ORTALAMA±STD	32,8±8,1	25,4±8,2	<0,01
	ORTANCA	31,0	24,8	
	MİN/MAX	20,6/58,2	12,9/54,4	
dLF/dHF*	ORTALAMA±STD	1,4±0,4	2,2±1,0	<0,01
	ORTANCA	1,3	2,0	
	MİN/MAX	0,55/2,32	0,67/5,30	
TOTAL POWER	ORTALAMA±STD	651,2±60,3	706,3±63,1	<0,01
	ORTANCA	650,9	721,7	
	MİN/MAX	513,0/762,4	555,3/869,5	

Kısaltmalar için bkz. Tablo:1-2. *Normal dağılıma uymayan veri.

Gruplar arasında frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-8 de gösterilmiştir. Sempatik aktiviteyi gösteren dLF değeri vaka grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,01). Ayrıca dLF değerinin ortalaması vaka grubunda referans olarak belirtilen normal aralıktan düşük olduğu (43,6±7,2 ; ref:54±4) ,kontrol grubunda ortalama değerin ise referans olarak belirtilen normal aralıkta olduğu saptanmıştır (50,7±10,5 ref:54±4). Parasempatik sistem aktivitesini gösteren dHF değerinin ortalaması vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p< 0,01). Ancak dHF değerinin ortalaması vaka grubunda referans olarak belirtilen normal aralığın hafif üstünde saptandı (32,8±8,1 ref:29±3). Kontrol grubunda ise dHF değerinin ortalaması referans olarak belirtilen normal aralığın altında olduğu saptandı (25,4±8,2). Sempato-vagal aktiviteyi gösteren dLF/dHF değeri vaka grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (p< 0,01).

Tablo-9: Zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

		VAKA	KONTROL	P DEĞERİ
SDNN*	ORTALAMA±STD	162,7±45,6	148,5±46,7	0,11
	ORTANCA	156,4	144,2	
	MİN/MAX	77,6/250,5	85,5/316,0	
RMSSD*	ORTALAMA±STD	74,0±46,1	60,3±59,4	0,02
	ORTANCA	63,0	43,7	
	MİN/MAX	22,3/264,6	23,1/338,7	
SDANN*	ORTALAMA±STD	149,5±77,0	108,9±43,2	0,01
	ORTANCA	131,9	102,9	
	MİN/MAX	38,2/390,3	33,0/230,4	
HRVİND	ORTALAMA±STD	39,2±11,4	36,8±11,0	0,35
	ORTANCA	38,7	35,7	
	MİN/MAX	19,0/64,0	11,4/61,2	

Kısaltmalar için bkz. Tablo:1-2. *Normal dağılıma uymayan veri.

Gruplar arasında zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-9' da verilmiştir. Her iki grupta RMSSD (Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü) değerleri referans olarak belirtilen normal değer üzerinde saptandı (Tablo-4). Vaka grubunda SDNN (Tüm NN intervallerinin standart sapması) ve SDANN (5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması) değerleri referans olarak belirtilen normal değer üzerinde saptandı (Tablo-4). Vaka grubu ile kontrol grubu arasında SDNN ve HRV triangular indexler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RMSSD ve SDANN değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. (Sırasıyla: p=0,02 ; p=0,01)

Özetle kronik toluene maruz kalanlarda KHD zamansal parametrelerinde artış saptandı.

Tablo-10: Gruplar arasında VEA ve SVEA ların karşılaştırılması

	VAKA (n=40)	KONTROL (n=38)	P DEĞERİ
VEA	10 (%25,0)	5 (%13,2)	0,18
SVEA	18 (%45,0)	22 (%57,9)	0,25

Gruplar arasında VEA ve SVEA'ların karşılaştırılması Tablo-10'da gösterilmiştir. Olguların 24 saatlik holter kayıtlarında; vaka grubunda 3 kişide 50 atımdan fazla olmak üzere toplam 10 (%25) kişide VEA saptandı, kontrol grubunda ise 1 kişide 50 atımdan fazla olmak üzere toplam 5 (%13,2) kişide VEA saptandı. VEA açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,18$). SVEA lar açısından gruplar değerlendirildiğinde ; vaka grubunda 2 kişide 100 atımın üzerinde olmak üzere toplam 18 (%45) kişide, kontrol grubunda 1 kişide 100 atımın üzerinde olmak üzere toplam 22 (%57,9) kişide SVEA saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p=0,25$).

Tablo-11: Gruplar arasında sinüs bradikardisi varlığının karşılaştırılması

	VAKA (n=40)	KONTROL (n=38)	P DEĞERİ
SİNÜS BRADİKARDİSİ	7(%17,5)	6(%15,8)	0,83
SİNÜS BRAD. (GECE)	3(%7,5)	1(%2,6)	0,61
SİNÜS BRAD. (GÜNDÜZ)	7(%17,5)	5(%13,2)	0,59

NOT: Sinüs bradikardisi; gece (21:00-06:00) <40 atım/dk, gündüz (06:00-21:00) <60 atım/dk sınır olarak belirlendi..

Gruplar 24 saat holter kayıtlarında sinüs bradikardisi açısından değerlendirildiğinde; vaka grubunda 3 kişi de gece olmak üzere toplam 7 (%17,5) kişide sinüs bradikardisi saptandı, kontrol grubunda ise 1 kişi de gece olmak üzere toplam 6 (%15,8) kişide sinüs bradikardisi saptandı. Gruplar arasında sinüs bradikardisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,839$).

EKG PARAMETRELERİ:

Vaka ve kontrol grubunda ;İleti sürelerinin ve EKG kayıtlarındaki diğer parametrelerin karşılaştırılması Tablo-12'de belirtilmiştir. Her iki grupta PR süreleri, QRS süreleri ve düzeltilmiş QT (QTd) süreleri belirtilen referans aralıklarda olup aynı zamanda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında P dalga dispersiyonu ve QTd dispersiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Tablo-12: Olguların gruplara göre vaka ve kontrol grubunda ileti sürelerinin ve EKG bulgularının karşılaştırılması.

		VAKA	KONTROL	P DEĞERİ
PRMSN	ORTALAMA±STD	142,0±19,5	141,5±17,4	0,98
	ORTANCA	140,0	140,0	
	MİN/MAX	110,0/190,0	100,0/190,0	
QRSMSN	ORTALAMA±STD	107,7±13,8	105,0±10,8	0,31
	ORTANCA	108,3	110,0	
	MİN/MAX	70,0/130,0	80,0/120,0	
QTCMSN	ORTALAMA±STD	412,5±28,8	408,1±25	0,66
	ORTANCA	413,0	413,0	
	MİN/MAX	351,0/503,0	332,0/467,0	
P DİSPERSİYONU	ORTALAMA±STD	16,4±10,5	13,7±8,8	0,30
	ORTANCA	14,0	13,0	
	MİN/MAX	3,0/47,0	0/33,0	
QTC DİSPERSİYON	ORTALAMA±STD	21,2±13,5	27,7±20,4	0,30
	ORTANCA	21,0	21,5	
	MİN/MAX	0/56,0	3,0/84,0	

VAKA GRUBUNUN HİPPÜRİK ASİT DÜZEYLERİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI;

Vaka grubunda hippürük asit düzeyi yüksek (>1600 mg /L) 9 olgu ile hippürük asit düzeyi normal aralıkta olan (200-1600 mg/L) 31 olgu 24 saatlik ritm holter ve EKG parametreleri açısından ayrıca karşılaştırıldı.

HOLTER PARAMETRELERİ:

Tablo-13: Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında kalp hızlarının karşılaştırılması

	MİN HR ORT±STD	MAX HR ORT±STD	ORT HR ORT±STD
HİPP≥1600 mg/L (n=9)	52,8±5,3	125,4±10,1	80,3±6,8
HİPP<1600 mg/L (n=31)	47,1±6,3	132,0±16,1	77,0±10,4
P değeri	0,02	0,25	0,38

Vaka grubunda hippürük asit düzeyi yüksek olan olgular ile normal olan olgular arasında kalp hızlarının karşılaştırılması Tablo-8 de verilmiştir. En yüksek ve ortalama kalp hızları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar en düşük kalp hızları açısından değerlendirildiğinde; hippürük asit düzeyi yüksek olan olgularda en düşük kalp hızı anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,02).

Tablo-14: Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında sinüs bradikardisi varlığının karşılaştırılması

	HİPP. ASİT≥1600 (N=9)	HİPP. ASİT<1600 (N=31)	P değeri
SİNÜS BRADİKARDİSİ	0	7(%22,6)	*
SİNÜS BRAD. GECE	0	3(%9,7)	
SİNÜS BRAD. GÜNDÜZ	0	7(%22,6)	

*: Yeterli veri olmadığı için p değeri hesaplanamadı.

Hippürük asit düzeyi yüksek olan olgularla ,normal olan olgularda sinüs bradikardisi varlığının karşılaştırılması Tablo-14 te belirtilmiştir. Hippürük asit düzeyi normal olan grupta, 3 olguda gece olmak üzere toplam 7 (%22,6) olguda sinüs bradikardisi saptanmıştır.Hippürük asit düzeyi yüksek olan grupta sinüs bradikardisi saptanmamıştır.

Tablo-15: Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında frekans bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	nLF ORT±STD	nHF ORT±STD	nLF/nHF ORT±STD
HİPP. ASİT ≥1600 mg/L (n=9)	46,9±7,9	28,5±4,0	1,6±0,4
HİPP. ASİT <1600 mg/L (n=31)	42,6±6,8	34,0±8,6	1,3±0,4
P değeri	0,11	0,01	0,07

Kısaltmalar için bkz. Tablo:1-2

Hippürük asit düzeyi yüksek olan olgularla , normal olan olgularda frekans bağımlı KHD parametrelerin karşılaştırılması Tablo-15 te belirtilmiştir. Sempatik aktiviteyi gösteren nLF değerlerinin ortalamaları ve sempato-vagal aktiviteyi gösteren nLF/nHF değerlerinin ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Parasempatik aktiviteyi göstere nHF değerlerinin ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında; Hippürük asit düzeyi yüksek olan grupta nHF değeri anlamlı olarak düşük saptandı (p=0,01).

Tablo-16: Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	SDNN* ORT±STD	SDANN* ORT±STD	RMSSD* ORT±STD	HRV İND. ORT±STD
HİPP. ASİT ≥ 1600 mg/L (n=9)	123,8±28,9	139,1±57,9	50,6±19,6	32,8±10,0
HİPP. ASİT < 1600 mg/L (n=31)	173,9±43,6	152,5±82,3	80,8±49,5	41,0±11,3
P değeri	< 0,01	0,88	0,02	0,06

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri

Hippürük asit düzeyi yüksek olan olgularla , normal olan olgularda zaman bağımlı KHD parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-16 da belirtilmiştir. SDANN ve HRV triangular indeks parametrelerinin ortalama değerleri arasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SDNN ve RMSSD ortalama değerleri ise hippürük asit düzeyi yüksek olan grupta anlamlı olarak düşük saptandı.(Sırasıyla: $p < 0,01$; $p=0,02$)

EKG PARAMETRELERİ:

Tablo-17: Hippürük asit yüksek ve normal olanlar arasında EKG parametrelerinin karşılaştırılması

	PR* ORT±STD	QRS* ORT±STD	QTd ORT±STD	P DİSP.* ORT±STD	QT DİSP. ORT±STD
HİPP. ASİT ≥1600 mg/L (n=9)	140,0±15,8	103,3±8,6	406,2±13,1	20,0±10,2	21,5±14,2
HİPP. ASİT <1600 mg/L (n=31)	142,5±20,6	109,0±14,9	414,4±31,9	15,3±10,5	21,2±13,5
P Değeri	0,72	0,15	0,46	0,10	0,93

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri

Hippürük asit düzeyi yüksek olan olgularla , normal olan olgularda EKG parametrelerinin karşılaştırılması Tablo-17' de gösterilmiştir. Her iki grup arasında PR süreleri, QRS süreleri, QTd süreleri, P dispersiyonu ve QTd dispersiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sigara içenlerde otonom sinir sistemi fonksiyonlarının etkilendiği yapılan Kalp Hızı Değişkenliği ile ilgili bazı çalışmalarda gösterilmiştir (88,89). Bizim olgu popülasyonumuzda toplam 48 kişi de sigara kullanımı mevcuttu. Bunlardan 29'u vaka grubunda yer alırken 19'u da kontrol grubunda yer almaktaydı. Sigara kullanımı açısından da gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,04$). Sigara kullanımının toluene maruz kalanlarda holter ve ekg parametrelerine etkilerini de değerlendirmek için vaka ve kontrol grubunda sigara kullananlar arasında ayrıca vaka grubunda sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında subgrup analizleri yapıldı.

SİGARA KULLANANLARDA VAKA VE KONTROL GRUBU SUBGRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo-18: Sigara kullanımı olan olgularda vaka ve kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması

SİGARA KULLANAN	SDNN* ORT±STD	SDANN ORT±STD	RMSSD* ORT±STD	HRV İND. ORT±STD
VAKA (N=29)	157,1±48,1	142,9±60,5	71,5±43,7	37,0±10,4
KONTROL (N=19)	141,7±53,0	114,2±42,8	61,9±68,5	32,7±10,4
P değeri	0,16	0,07	0,01	0,16

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri

Sigara kullanımı olan olgularda vaka ve kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo-18'te gösterildi. Vaka grubunda sigara içenlerde RMSSD ortalama değeri kontrol grubunda sigara içenlere oranla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,01$). Diğer değişkenlerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-19: Sigara kullanımı olan olgularda vaka ve kontrol grubunun frekans bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması

SİGARA KULLANAN	nLF ORT±STD	nHF* ORT±STD	nLF/nHF* ORT±STD
VAKA (N=29)	44,1±7,4	32,9±7,5	1,4±0,4
KONTROL (N=19)	50,7±11,0	23,9±5,9	2,3±1,1
P değeri	0,03	<0,01	<0,01

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri

Sigara kullanımı olan olgularda vaka ve kontrol grubunun zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo-19'da gösterildi. Vaka grubunda sigara içenlerde nLF ve nLF/nHF ortalama değerleri anlamlı derecede düşük saptandı (Sırasıyla: $p=0,03$; $p<0,01$). nHF değeri de anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$). Bu veriler Vaka ve kontrol grubunun genel karşılaştırması ile benzer bulundu.

Her iki grupta kalp hızları, ileti süreleri ve SVEA/VEA'larda anlamlı fark saptanmadı.

VAKA GRUBUNUN SİGARA KULLANIP KULLANMAMAYA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI;

TABLO-20: Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olguların zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması

VAKA GRUBU	SDNN ORT±STD	SDANN ORT±STD	RMSSD* ORT±STD	HRV İND. ORT±STD
SİGARA(+) N=29	157,1±48,1	142,9±60,5	71,5±43,7	37,0±10,4
SİGARA(-) N=11	177,2±36,0	166,9±111,4	80,7±53,5	44,9±12,6
P değeri	0,21	0,51	0,84	0,05

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri

Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olguların zaman bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo-20'de belirtildi. HRV triangular indeks te sınırda bir azalma sigara içen grupta saptandı. Diğer değişkenlerde anlamlı fark saptanmadı

TABLO-21: Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olguların frekans bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması

VAKA GRUBU	nLF ORT±STD	nHF* ORT±STD	nLF/nHF ORT±STD
SİGARA(+) N=29	44,1±7,4	32,9±7,5	1,4±0,4
SİGARA(-) N=11	42,2±6,8	32,5±9,9	1,4±0,5
P değeri	0,45	0,59	0,99

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri.

Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olguların frekans bağımlı KHD parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo-21'de gösterildi. Tüm frekans bağımlı KHD parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

TABLO-22: Vaka grubunda sigara kullanan olgularla kullanmayan olgular arasında anlamlı çıkan parametreler.

	SİGARA İÇEN (n=29)	SİGARA İÇMEYEN (n=11)	P DEĞERİ
QTC MSN*	405,6±26,0	430,7±29,2	0,02
ORT HR	79,7±9,0	72,8±10,3	0,04

*: Normal dağılıma uygun olmayan veri.

Vaka grubunda sigara içen olgularda ortalama kalp hızı içmeyenlere göre daha yüksek (P=0,04) ,QTd süresi de daha düşük (p=0,02) saptandı.

Bu bulgular ışığında toluene maruz kalan grupta sigara içiminin kardiyak otonomi üzerine etkinliğinin azaldığı sonucuna varılabilir.

Olguların hippürik asit düzeyi ile en düşük kalp hızları arasında (r=329; p=0,03) pozitif yönde orta düzeyde anlamlı olan bir korelasyon saptandı. Ayrıca olguların maruziyet süreleri ile RMSSD(r=-451; p <0,01) ve SDNN (r= -430; p <0,01) değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

TARTIŞMA:

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan çıkarımla uzun süreli toluen maruziyetinin; sinüs bradikardisine yol açmadığı, kardiyak ileti sistemi üzerine belirgin etkisinin olmadığı söylenebilir. Ayrıca aritmi sıklığında da artışa yol açmamıştır. Kardiyak otonomik fonksiyonları bozduğu, özellikle sempatik aktivitede kontrol grubuna göre anlamlı azalmaya yol açtığı söylenebilir. Bunun sonucunda da en yüksek kalp hızının, maruz kalan grupta anlamlı düşük olduğu söylenebilir. Toluene maruz kalanlarda vagal aktivite belirteçlerinin de normalin üstünde değerler gösterdiği ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı söylenebilir. Ayrıca her iki grupta aritmi oluşumunu öngördüren parametreler (QTd dispersiyonu ve P dalga dispersiyonu) açısından anlamlı fark saptanmadığı, sonuç olarak uzun süreli toluen maruziyetinin aritmiye yatkınlık oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Uzun süreli toluene maruz kalan grubu da kendi içinde hippürik asit düzeyi yüksek ve normal olmak üzere 2 subgruba ayırarak karşılaştırdığımızda; 24 saat ritm holter parametreleri açısından değerlendirildiğinde, hippürik asit düzeyi yüksek olan grupta sinüs bradikardisi saptanmadı. Hippürik asit düzeyi yüksek olan grupta en düşük kalp hızının diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve hippürik asit düzeyi ile en düşük kalp hızı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Her iki grupta da ileti süreleri (PR süresi, QRS süresi ve QTd süresi) ve EKG de aritmi öngördürücüleri (P dispersiyonu ve QTd dispersiyonu) arasında anlamlı fark saptanmadı. Frekans bağımlı KHD parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, her iki grupta da sempatik aktivitenin azaldığı ancak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı, parasempatik aktiviteyi gösteren dHF değerinin ise hippürik asit düzeyi yüksek olan grupta anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı. Zaman bağımlı KHD parametreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, SDNN ve RMSSD değerlerinin hippürik asit düzeyi yüksek olan grupta anlamlı derecede azaldığı sonuç olarak parasempatik aktivitenin baskılandığı saptandı. Yukarıda ki bilgiler ışığında sonuçları değerlendirecek olursak, toluen maruziyeti arttıkça sadece sempatik aktivite üzerine değil parasempatik aktivite üzerine de baskılayıcı etki görülmeye başladığı sonucuna varıldı. Ayrıca olguların maruziyet süreleri ile RMSSD ve SDNN değerleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Bunun sonucunda maruziyet süresi ne kadar artarsa parasempatik aktivite de o derecede baskılandığı gösterildi.

Çalışmamızda sigara kullananlar; vaka-kontrol grubunda sigara kullananlar ve sadece vaka grubunda kullananlar - kullanmayanlar şeklinde analiz edildiğinde; toluene maruz kalmayan grupta sigara kullanımının literatürde de belirtildiği gibi sempatik aktiviteyi arttırdığı ve parasempatik aktiviteyi azalttığı, ancak toluene maruz kalan grupta sigara kullanımının saptanan mevcut parametrelerde anlamlı şekilde değişiklik yapmadığı sadece ortalama kalp hızında artışa yol açtığı ve vagal yanıtta sınırdan azalmaya neden olduğu sonucuna varıldı. Özetle toluene maruz kalan grupta, sigaranın KHD parametreleri üzerine etkilerinin azaldığı sonucuna varıldı.

Konuyla ilgili literatürlere baktığımızda toluenin kardiyak etkileriyle ilişkili az sayıda veriyle karşılaştık. Bunların büyük çoğunluğunun akut/toksik düzeyde maruziyete ve kötüye kullanıma yönelik olduğunu; çoğunluğunun deneysel hayvan çalışmalarından ve vaka bildirimlerinden oluştuğunu saptadık. İnsanlar üzerine yapılmış çok az sayıda klinik çalışma mevcuttu ve bunların tamamını kötüye kullanım üzerine yapılmış çalışmalardı.

Literatür verilerine, çalışmamız sonuçlarına göre genel olarak değinecek olursak; Türkoğlu ve arkadaşları(7) vaka bildirimlerinde mesleki düzeyde toluene maruz kalan semptomatik bir işçide sinüs bradikardisi ve PR süresinde uzama saptamışlardı. Yine Einav ve arkadaşlarının (9) 2 olguluk vaka bildirimlerinde toksik düzeyde toluen maruziyetine bağlı sinüs bradikardisi ve A-V disosiyasyon tespit ettiklerini belirtmişlerdi. Gordan C.J. ve arkadaşlarının (90) sıçanlarda anestezi vermeden yüksek doz oral toluene maruziyet sonrası kalp hızında ve kan basıncında anlamlı artış meydana geldiğini bildirmişlerdi. Taş ve arkadaşlarının (43) yaptığı yüksek doz toluenin kalp üzerine etkilerinin araştırıldığı sıçan çalışmasında da yüksek doz maruziyetin kalp hızını yavaşlattığını bildirmişlerdi. Taylor ve arkadaşlarının (91) yaptıkları çalışmada, anestezi altındaki fareler toksik doz inhaler toluene maruz bırakıldıktan sonra bradikardi ve A-V blok geliştiğini saptamışlardı. Bizim çalışmamızda ise uzun süre toluene maruz kalan grupta kontrol grubuna göre sinüs bradikardisinde anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da 2. derece ve üstü a-v blok ve diğer bradiaritmilerle Holter ve EKG kayıtlarında karşılaşılmadı. Ayrıca çalışmamızda toluene uzun süreli maruz kalan grupta en yüksek kalp hızları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ancak ortalama kalp hızları ve en düşük kalp hızları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vaka grubu içinde toluene yüksek dozda maruz kaldığı (Hippürik asit >1600mg/L) düşünülen olgularda en düşük kalp hızında anlamlı yükseklik saptandı.

Türkoğlu ve arkadaşlarının (7) vaka bildirimlerinde ve Tsao ve arkadaşlarının (10) vaka bildirimlerinde toluene toksik düzeyde maruz kalanlarda PR sürelerinde uzama tespit edilmişti. Taylor GJ ve arkadaşlarının (91) fareler üzerinde yaptığı çalışmada toksik düzeyde toluen maruziyetinin PR sürelerini uzattığı, Vidrio H. ve arkadaşlarının (14) anestezi altındaki sıçanlarda yaptıkları çalışmada toksik doz toluen inhalasyonu sonrası A-V iletide ve interventriküler ileti sürelerinde uzama meydana geldiğini bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızda ise toluene uzun süreli maruz kalan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PR süreleri ve QRS süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Alper T.A. ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmada tolueni kötüye kullanan grupta kontrol grubuna göre QTd sürelerinde ve QTd dispersiyonlarında anlamlı oranda artış saptamışlardı, Cruze ve arkadaşları (40) tarafından yapılan sıçan çalışmasında da toluenin kardiyak miyositlerde sodyum kanallarını bloke ettiği ve klas-1 antiaritmik ajan benzeri etki oluşturduğu bildirilmişti. Vaka bildirimlerinde ise patolojik olarak uzun QTd süreleri saptanmamıştı (7,9). Bizim çalışmamızda toluene maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında QTd süresi, QTd dispersiyonu ve P dalga dispersiyonu arasında anlamlı fark saptanmadı. Vaka grubu kendi içinde hippürik asit düzeyi yüksek ve normal olarak karşılaştırıldığında da QTd süresi, QTd dispersiyonu ve P dalga dispersiyonu arasında anlamlı fark yoktu.

Murata K. ve arkadaşlarının (92) yapmış olduğu, baskı boyama işinde çalışan 10 olguda kardiyak otonomik disfonksiyonun araştırıldığı çalışmada EKG de R_R intervalleri arasında değişkenlik ile C-CV_{HF} (parasempatik aktivite göstergesi) değerlerinde azalma saptanmıştı. Steinhauer SR (93) ve arkadaşlarının yaptığı organik çözücülere maruz kalan kişilerde solunumsal sinüs aritmsinin (SSA) araştırıldığı çalışmada sempatik aktivitede etki bulunamamış ve parasempatik aktivitede kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma saptanmıştı. Yine bu çalışmada çözücüye maruz kalan grupta en düşük kalp hızının anlamlı oranda yüksek olduğu belirlenmiş ve bu durum SSA' nde artışa neden olan parasempatik aktivitenin çözücülere maruz kalan grupta azaldığı yönünde yorumlanmıştı. Bizim çalışmamızda toluene maruz kalan grupta nLF ve nLF/nHF değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu; nHF, RMSSD ve SDANN değerlerinin ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı bu bağlamda diğer çalışmaların aksine vaka grubunda sempatik aktivitede anlamlı derecede baskılanma, parasempatik aktivitede de anlamlı derecede artma saptandı. Vaka grubu kendi içinde hippürik asit düzeyine göre değerlendirildiğinde hippürik asit düzeyi yüksek olan grupta SDNN, RMSSD ve nHF değerlerinin hippürik asit düzeyi düşük olan gruba göre anlamlı derecede azaldığı, en düşük

kalp hızının da anlamı derecede yüksek olduğu belirlendi. Bu bilgiler ışığında diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda kronik toluen maruziyetinin sempatik aktiviteyi azalttığı parasempatik aktiviteyi ise hafif düzeyde arttırdığı sonucuna varıldı. Ancak yüksek doz toluen maruziyetinin ise diğer çalışmalarla paralel olarak parasempatik aktiviteyi de baskıladığı sonucuna varıldı. Özet olarak asemptomatik uzun süreli toluene maruz kalan işçilerde kardiyak otonomik fonksiyon bozukluğu oluşabileceği sonucuna varıldı.

Sigara içenlerde kardiyak otonomik fonksiyonlarının etkilendiği yapılan KHD ile ilgili bazı çalışmalarda gösterilmişti. Alyan Ö. ve arkadaşlarının (86) yaptığı çalışmada sigara içenlerde ortalama kalp hızı , LF ve LF/HF değerlerinin anlamlı derecede arttığı, SDNN, SDANN, RMSSD ve HF değerlerinin ise anlamlı derecede azaldığı saptanmıştı. Ferdousi S. ve arkadaşlarının(92) yaptığı çalışma sonucunda da sigara içenlerde benzer şekilde istirahat kalp hızında, LF ve LF/HF değerlerinde anlamlı artış; HF değerinde ise anlamlı azalma saptanmıştı. Bu durum sigaraya bağlı sempatik aktivitenin artışına ve parasempatik aktivitenin azalmasına bağlanmış ve sigaranın otonomik fonksiyonları sempatik sistem lehine bozduğu belirtilmişti. Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda sigara içenler karşılaştırıldığında; Vaka grubunda sigara içenlerde kontrol grubunda sigara içenlere göre RMSSD ve nHF değerleri anlamlı derecede yüksek, nLF ve nLF/nHF değerleri anlamlı derecede düşük saptandı.Sonuç olarak toluene maruz kalanlarda sigara kullanımının sempatik aktiviteye yanıtı arttırmadığı saptandı. Aynı zamanda VEA ve SVEA larda gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Vaka grubu kendi içinde sigara içen ve içmeyen şeklinde karşılaştırıldığında sigara içen grupta ortalama kalp hızı içmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ve QTd süresi de anlamlı şekilde kısa saptandı ancak KHD parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlardan çıkarımla uzun süreli toluene maruz kalanlarda sigaranın kardiyak otonomi üzerine etkilerinin azaldığını, ortalama kalp hızında ki artışında nikotinic uyarıcı etkinliğe bağlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmayı dizayn ederken literatürde bu konu ile ilgili eksik kalan bir bölümü tamamlamak istedik. Geçmişteki literatür verilerinin büyük bir kısmı ;toksik ve akut düzeyde etkilenmeye bağlı deneysel hayvan çalışmalarına ait verilerden, madde kötüye kullanımının olduğu populasyon üzerine yapılan birkaç klinik araştırmalardan, semptomatik olan vaka bildirimlerinden oluşmaktaydı. Bizim çalışmamız da ise diğerlerinden farklı olarak; mesleki olarak maruz kalan, en az 3 aydır aynı iş yerinde çalışan ve asemptomatik olan olgularda toluenin kalp ritmi üzerine etkilerini araştırdık. Literatürde insanlar üzerinde mesleki boyutta kronik maruziyetin kalp ritmi üzerine etkilerini araştıran başka bir çalışma ile karşılaşmadık.

SONUÇ:

Sonuç olarak uzun süreli mesleki toluen maruziyetinin sinüs bradikardisine, ritm-ileti bozukluğuna, aritmi öngördürücülerinde (P dispersiyonu ve QT dispersiyonu) anlamlı değişikliğe ve major aritmilere yol açmadığı gösterildi. Çalışmamızda kronik olarak toluene maruz kalmanın kardiyak otonomiyi bozduğu belirlendi. Uzun süreli maruziyette önceki çalışmaların aksine sempatik sistem aktivitesinde baskılanma, parasempatik sistem aktivitesinde ise minimal artış olduğu belirlendi. Ayrıca literatür verilerine benzer şekilde çalışmamızda, maruziyet düzeyinin artmasıyla birlikte sempatik sistem aktivitesine ek parasempatik sistem aktivitesinin de baskılandığı gösterildi. Toluene maruziyet süresi arttıkça parasempatik sistem aktivitesinde aynı ölçüde baskılandığı ,ayrıca maruziyet düzeyi ile en düşük kalp hızı arasında da pozitif yönde korelasyon olduğu belirlendi.

Çalışmamızın diğer bir sonucu da toluene maruz kalan çalışanlarda sigara kullanımının KHD üzerine etkilerinin baskılandığı hatta etki oluşturmadığı sadece ortalama kalp hızlarında artışa neden olduğu görüldü. Kronik toluen kullanımı olan hastalarda sigara içilmesi ile birlikte ilave toluen alınmasının, sigaranın toluen kullanmayan hastalardaki KHD'ni azaltma etkinliğini baskıladığı, ayrıca ortalama kalp hızlarındaki artışın ise nikotinin uyarıcı etkisine bağlı olabileceği düşünöldü.

ÖZET

AMAC:

Toluen ; organik çözücülerde, yapıştırıcılarda ve tutkallarda bulunan bir aromatik hidrokarbondur. Toluen çeşitli endüstri kollarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve bunun sonucunda pek çok çalışan toluen buharına maruz kalmaktadır. Toluenin ; oral veya solunum yolu ile kötüye kullanımı ve endüstriyel olarak maruziyeti toksisitesinde başlıca nedenlerdir. Toluen maruziyeti pek çok komplikasyona yol açabilir bunlar; elektrolit ve asit baz dengesizliği, gastrointestinal komplikasyonlar ve nöropsikiyatrik hastalıklardır. Kardiyak etkileri; kardiyak otomatisme ve ileti üzerine direkt negatif etki oluşturması veya endojen katekolaminlere karşı kalbi duyarlı hale getirmesine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Toluen maruziyetinin rapor edilmiş kardiyak etkileri; A-V ileti kusuru, sinüs bradikardisi, ventriküler taşikardi, tekrarlayan miyokart infarktüsü, dilate KMP ve koroner vasospazm dır. Akut ve kronik toluene maruziyetinin kalp ritmi ve fonksiyonları üzerine etkileri deneysel hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. Ayrıca bu konu ile ilgili birkaç vaka bildirimini literatürde bulunmaktadır. Buna rağmen kronik toluene maruziyetinin kalp ritmi üzerine etkilerini araştırın prospektif klinik araştırma yoktur.

Biz bu çalışmada kronik toluen maruziyetinin kalp ritmi üzerine etkilerinin araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD:

Çalışmamıza en az 3 aydır mobilya cilalama işinde çalışan ve toluene içerikli organik solventlere maruz kalan 40 çalışan (vaka grubu) ile toluen maruziyeti olmayan yaş, cinsiyet ve alışkanlıklar olarak benzer 38 çalışan (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her olgunun 12 leadli yüzeyel EKG kayıtları ile 24 saat Holter EKG kayıtları alınmıştır. Manuel olarak PR süreleri, QRS süreleri, QTd süreleri , P dalga dispersiyonları ve QTd dispersiyonları hesaplanmıştır. Holter sisteminden otomatik olarak da kalp hızı değişkenliği parametreleri (SDNN,SDANN,RMSDD,HRV Triangular İndeks, LF,HF, LF/HF) hesaplanmıştır.

BULGULAR:

Grup, kalp hızları açısından değerlendirildiğinde; en yüksek kalp hızı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($130,5 \pm 15,1$; $138,6 \pm 16,0$; $p=0,02$). Gruplar arasında KHD parametreleri karşılaştırıldığında dLF ($43,6 \pm 7,2$, $50,7 \pm 10,5$, $p=0,01$) ve dLF/dHF ($43,6 \pm 7,2$, $50,7 \pm 10,5$, $p=0,01$) değeri vaka grubunda anlamlı olarak düşük saptandı. Ortalama dHF ($32,8 \pm 8,1$; $25,4 \pm 8,2$; $p < 0,01$) , RMSSD ($74,0 \pm 46,1$; $60,3 \pm 59,4$; $p=0,02$) ve SDANN ($149,5 \pm 77,0$; $108,9 \pm 43,2$; $p=0,01$) değerleri vaka grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Vaka grubu, hippürik asit düzeyi yüksek (>1600 mg/dl) ve normal ($200-1600$ mg/dl) olarak karşılaştırıldığında; hippürik asit düzeyi yüksek olan olgularda en düşük kalp hızı anlamlı olarak yüksek saptandı ($52,8 \pm 5,3$; $47,1 \pm 6,3$; $p=0,02$). Hippürik asit düzeyi yüksek olan grupta ortalama nHF ($28,5 \pm 4,0$; $34,0 \pm 8,6$; $p=0,01$), SDNN ($123,8 \pm 28,9$; $173,9 \pm 43,6$; $p < 0,01$) ve RMSSD ($50,6 \pm 19,6$; $80,8 \pm 49,5$; $p=0,02$) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Vaka grubunda sigara kullananlar ve kullanmayanlar karşılaştırıldığında; vaka grubunda sigara içen olgularda ortalama kalp hızı içmeyenlere göre daha yüksek ($79,7 \pm 9,0$; $72,8 \pm 10,3$; $p=0,04$) ,QTd süresi de daha düşük ($405,6 \pm 26,0$; $430,7 \pm 29,2$; $p=0,02$) saptandı. KHD parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı.

Olguların hippürik asit düzeyi ile en düşük kalp hızları arasında ($r=329$; $p=0,03$) pozitif yönde orta düzeyde anlamlı olan bir korelasyon saptandı. Ayrıca olguların maruziyet süreleri ile RMSSD ($r=-451$; $p < 0,01$) ve SDNN ($r=-430$; $p < 0,01$) değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Çalışma süresince olgularda başka artimi gözlenmedi.

SONUC:

Bu çalışmada, kronik toluen maruziyetinin kardiyak otonomiye bozduğu özellikle sempatik aktivitede baskılanmaya yol açtığı ,maruziyet düzeyi arttıkça parasempatik sistemde de baskılanmanın meydana geldiğini gösterildi. Ayrıca bu çalışmamızda kronik toluen maruziyetinin sinüs bradikardisine, ritm-ileti bozukluklarına ve major aritmilere yol açmadığı; aritmi öngördürücülerinde (P dispersiyonu ve QT dispersiyonu) de anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterildi. Maruziyet düzeyi ile en düşük kalp hızı arasında pozitif yönlü, maruziyet süreleri ile de parasempatik aktivite arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı.

EFFECT OF CHRONIC TOLUENE EXPOSURE ON HEART RHYTHM PARAMETERS

BACKGROUND:

Toluene is an aromatic hydrocarbon found in glues, cements and organic solvents. Toluene is extensively used in a variety of industrial processes, and an increasing number of workers are exposed to its vapour. Inhalant abuse or ingestion and industrial exposure may lead to toluene toxicity. Toluene exposure may cause serious complications including electrolyte and acid base disturbances, gastrointestinal complaints, and neuropsychiatric disorders. Cardiovascular effects appear as a result of direct negative effects on cardiac automaticity and conduction or oversensitization of the heart to endogenous catecholamines. Cardiac abnormalities, which have been reported in association with toluene exposure are atrioventricular conduction abnormalities, sinus bradycardia, ventricular tachycardia, recurrent myocardial infarction, dilated cardiomyopathy and coronary vasospasm.

Effects of acute and chronic toluene exposure on cardiac rhythm and functions have been investigated in animal studies. Also, there are few case reports regarding this issue in the literature. However, there is no prospective clinical study investigating the effects of chronic toluene exposure on cardiac rhythm.

In the present study, we aimed to investigate the effects of chronic toluene exposure on cardiac rhythm.

METHOD:

In this study, 40 workers in polishing industry with more than 3 months exposure to a mixture of organic solvents including toluene and 38 control subjects working in other fields matched by age, sex, smoking, habits, and living accommodation were investigated. 12 lead surface ECG and 24h Holter recordings were performed to determine QRS duration, PR duration, P wave dispersion, corrected QT dispersion and heart rate variability (HRV) parameters (SDNN, SDANN, RMSDD, HRV Triangular Indeks, LF, HF, LF/HF).

RESULTS:

Maximum heart rate was significantly lower in toluene exposed group compared to control group ($130,5 \pm 15,1$ vs. $138,6 \pm 16,0$; $p=0,02$). dLF and dLF/dHF were also significantly lower in toluene exposed group ($43,6 \pm 7,2$, vs. $50,7 \pm 10,5$, $p=0,01$; $1,4 \pm 0,4$ vs. $2,2 \pm 1,0$; $p < 0,01$ respectively). Mean dHF, RMSSD, and SDANN values were significantly higher in toluene exposed group ($32,8 \pm 8,1$ vs. $25,4 \pm 8,2$; $p < 0,01$; $74,0 \pm 46,1$ vs. $60,3 \pm 59,4$; $p=0,02$; $149,5 \pm 77,0$ vs. $108,9 \pm 43,2$; $p=0,01$ respectively) .

We also compared toluene exposed group by their urine hippuric acid levels. Minimum heart rate was significantly higher in patients with higher urine hippuric acid levels (>1600 mg/dl) compared with patients who had normal urine hippuric acid levels ($52,8 \pm 5,3$ vs. $47,1 \pm 6,3$; $p=0,02$). nHF, SDNN, and RMSSD values were significantly lower in patients with higher urine hippuric acid levels compared with patients who had normal urine hippuric acid levels ($28,5 \pm 4,0$ vs. $34,0 \pm 8,6$; $p=0,01$; $123,8 \pm 28,9$ vs. $173,9 \pm 43,6$; $p < 0,01$; $50,6 \pm 19,6$ vs. $80,8 \pm 49,5$; $p=0,02$). We also made a subgroup analysis on the toluene exposed group regarding smoking history. Mean heart rate was significantly higher in smokers compared with non-smokers ($79,7 \pm 9,0$ vs. $72,8 \pm 10,3$; $p=0,04$). However, QTd was significantly lower in smokers ($405,6 \pm 26,0$ vs. $430,7 \pm 29,2$; $p=0,02$).

An intermediate positive correlation was detected between urine hippuric acid levels and minimum heart rate ($r:0,329$; $p=0,03$). Also, there was an intermediate negative correlation between exposure duration of toluene and RMSSD ($r:-0,451$; $p < 0,01$) and SDNN ($r:-0,430$; $p < 0,01$).

We did not observe any major cardiac arrhythmias during study period.

CONCLUSIONS:

This study implicates that chronic toluene exposure disturbs cardiac autonomy especially by suppressing sympathetic activity, and with increasing exposure duration parasympathetic suppression also occurs. We also demonstrated that chronic toluene exposure was not associated with major cardiac arrhythmias and rhythm conduction system disorders. Electrocardiographic predictors of arrhythmia (p dispersion , QT dispersion) were also not affected with chronic toluene exposure.

REFERANSLAR:

- 1- Flanagan RJ; Ruprah M, Meredith TJ, Ramsey JD. An introduction to the clinical toxicology of volatile substances. *Drug Saf* 1990;5(5):359-83
- 2- Ramsey J, Anderson R, Bloor K, Flanagan RJ: An introduction to the practice, prevalence and chemical toxicology of volatile substance abuse. *Human Toxicol* 1989;8:261-9
- 3- Uzun N, Karaali Savrun F, Kızıltan M.E. Peripheral nerve system damage in chronic toluene and n-hexane intoxication: electrophysiologic investigation. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32 (3): 142-150.
- 4- Meadows R, Verghese A. Medical complications of glue sniffing. *South Med J*. 1996 May;89(5):455-62. Review.
- 5- Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL. Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986; 36: 698-702.
- 6- Decharat S. Hippuric Acid levels in paint workers at steel furniture manufacturers in Thailand. *Saf Health Work*. 2014 Dec;5(4):227-33. doi: 10.1016/j.shaw.2014.07.006. Epub 2014 Jul 30. PubMed PMID: 25516817; PubMed Central PMCID: PMC4266801.
- 7- Turkoğlu C, Aliyev F, Celiker C, Uzunhasan I, Kocaş C. Slow heart/slow brain: consequence of short-term occupational exposure to toluene in a young woman: what is the real mechanism? *Clin Cardiol* 2010; 33: E68-71.
- 8- Zee-Cheng CS, Mueller CE, Gibbs HR. Toluene sniffing and severe sinus bradycardia. *Ann Intern Med* 1985; **103**: 482.
- 9- Einav S, Amitai Y, Reichman J, Geber D. Bradycardia in toluene poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(3):295-8
- 10- Tsao JH, Hu YH, How CK, Chern CH, Hung-Tsang Yen D, Huang CI. Atrioventricular conduction abnormality and hyperchloremic metabolic acidosis in toluene sniffing. *J Formos Med Assoc*. 2011 Oct;110(10):652-4. doi: 10.1016/j.jfma.2011.08.008. Epub 2011 Sep 9. PubMed PMID: 21982470.

- 11-** Fahri Güneş, Erdem Akbal, Hacer Şen, Ahmet Temiz. Dilated cardiomyopathy and ventricular tachyarrhythmia toluen exposure due to toluen exposure. *International Journal of Clinical Research* 2013;1(1):22-23
- 12-** Vural M, Dayi SU, Tartan Z, Kaşıkçıoğlu H, Okmen E, Cam N. [A case of myocardial infarction developed after paint thinner exposure]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003 Dec;3(4):363-5. Turkish. PubMed PMID: 14675892.
- 13-** Morvai V, Hudak A, Ungvary G, Varga B. ECG changes in benzene, toluene and xylene poisoned rats. *Acta Med Acad Sci Hung*1976; **33**: 275–286.
- 14-** Vidrio H, Magos GA, Lorenzana-Jimenez M. Electrocardiographic effects of toluene in the anesthetized rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1986 Jan;279(1):121-9. PubMed PMID: 3963933
- 15-** Alper AT, Akyol A, Hasdemir H. et al. Glue(toluene) abuse: Increased QT dispersion and relation with unexplained syncope. *Inhal Toxicol.* 2008;20:37–41.
- 16-** Esin A. Kürkcü. Boya sektöründe solvent kullanımı: iş güvenliği açısından tehlikeleri ve alınması gereken önlemler. YIL: 9 SAYI: 44 ,sf:15-19,2009-İŞGÜM /Ankara
- 17-** K Ögel,S Taner, M Tosun, Gürol DT, Liman O. Yatarak tedavi gören ergen uçucu madde kullanıcılarında madde kullanım özellikleri: Cinsiyet ve yaşadığı yere göre karşılaştırma. *Bağımlılık Dergisi* 2005;6(2):76-83. 77
- 18-** Kuzugüden S. Tiner ile rat beyinde olu_turulan oksidatif stres üzerine melatonin ve eritropoetin etkisi,Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Kayseri, 2007, s.14-15.
- 19-** N.Vural, Y.Duydu, R.Kahraman. Mobilya işçilerinde toluen ve ksilen maruziyetinin biyolojik izlenmesi.Ankara Üniv.Ecz.Fak.Toksikoloji ABD., ANKARA
- 20-** Tiner –selülozik.Türk Standartları Enstitüsü.TS 9720/ocak 1992.
- 21-** Carabez A,Sandavol F,Palma L, Ultrastructural changes of tissues produced by inhalation of thinner in rats.*Microsc Res Tech* 1998;40:56-62

- 22-** Bölükbaşı S, Siçanlarda tiner inhalasyonunun larenks ve burun mukozası üzerine etkileri; uzmanlı tezi. 2005-istanbul
- 23-** Vural M, Ögel K. Cardiac effects of volatile agents; Bağımlılık Dergisi 2005;Cilt:6 Sayı:3,s:142-146
- 24-** Ögel K. Madde kullanım bozuklukları epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri. J Int Med Sci 2005;1(47):61-64.
- 25-** Ögel K, Tamar D, Evren C, Çakmak D. Uçucu madde kullanımının yaygınlığı: Çok merkezli bir araştırmanın verilerinin değerlendirilmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2000;1:220-224.
- 26-** Meadows R,Verghese A.Medical complications of glue sniffing.South Med J 1996 89(5):455-62.
- 27-** Ulakoğlu EZ,Saygı A,Gümüştaş MK et al.Alterations in superoxide dismutase activities,lipid peroxidation and glutathione levels in thinner inhaled rat lungs: relationship between hisopathologic properties. Pharmacol Res 1998;38(3):209-14.
- 28-** Ellenhan MJ,Barcelaux DG.Medical Toxicology.p 940-61.Elsevier Science Publishing Company.Amsterdam,1988
- 29-** Allen R, Kidd H,Lyons G,Templer S, Hannat M. Solvents. In: Walsh D,Editör.Chemical Safety Data Sheets. Athenaeum Press, Newcastle-UK,1992;1- 4,1990-5, 303-5
- 30-** Apostoli P, Brugnone F, Perbellini L, Cocheo V, Bellomo ML, Silvestri R. Biomonitoring of occupational toluene exposure. Scand J Work Environ Health 1982;50:153-68.
- 31-** Hasagava K., Shiozima S.; Hippüric acid and o-cresol in the urine of workers exposed exposed to toluen , Int.Arch. Occup. Environ.Health.,52,197-208,1983
- 32-** Nise G.,;Urinary excretion of o-cresol and hippüric acid after toluene exposure in rotogravure printing , Int.Arch.Occup.Environ.Health., 63:377-381,1992.
- 33-** De Rosa E, Brugnone F, Bartolucci GB, et al. The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. Int Arch Occup Environ Health 1985;56:135-45. 22

- 34-** Hasegawa K, Shiojima S, Koizumi A, Ikeda M. Hippuric acid and o-cresol in the urine of workers exposed to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1983;52:197-208.
- 35-** Allen R, Kidd H, Lyons G, Templer S, Hannat M. Solvents. In: Walsh D, Editör. *Chemical Safety Data Sheets*. Athenaeum Press, Newcastle-UK, 1992; 1-4, 1990-5, 303-5
- 36-** Vural N. Toksikoloji. 2. baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1996; 453-80
- 37-** Vural M, Ogel K. Dilated cardiomyopathy associated with toluene abuse. *Cardiology* 2006;105:158-161.
- 38-** M. Bass; Sudden sniffing death, *J. Am. Med. Assoc.* 212 (1970) 2075-2079
- 39-** L. Castilla-Serna, M. G. Barragan -Mejia, R. A. Rodriguez Perez, A. Carcia Rillo, C. Reyes-Vazquez, Effects of acute and chronic toluene inhalation on behaviour monamine metabolisms and specific binding of rat brain, *Arsch. Med. Res.* 24(1993)169-176
- 40-** Cruz, S. L., Orta-Salazar, G., Gauthereau, M. Y., et al. 2003. Inhibition of cardiac sodium currents by toluene exposure. *Br. J. Pharmacol.* 140:653–660.
- 41-** Carabez A, Sandavol F, Palma L, Ultrastructural changes of tissues produced by inhalation of thinner in rats. *Microsc Res Tech* 1998;40:56-62
- 42-** Barroso-Moguel R, Hernandez JV. Experimental neuropaty produced in rats with industrial solvents (thinner). *Archiv Invest Med (Mex)*, 1989;20:53-60
- 43-** Taş U, Ekici F, Koç F, Söğüt E, Ayan M, Kuloğlu T, Arici A, Özyurt B. acute cardiotoxic effects of high dose toluene: an experimental study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 Feb;13(1):3-8. doi: 10.5152/akd.2013.001. Epub 2012 Oct 12. PubMed PMID: 23070630.
- 44-** Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S, Kamel KS, Tobe S, Halperin ML. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1991;1:1019e27.
- 45-** Apostoli P, Brugnone F, Perbellini L, Cocheo V, Bellomo ML, Silvestri R. Biomonitoring of occupational toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;50:153e68
- 46-** Biological monitoring and introduction ; Edited by Shane S. Que Hee sf:473-475

- 47-** Fatma Yiğit, Ambulatuvar Elektrokardiyografik Kayıt, TAPE 5 ;2 109 – 123, 2007
- 48-** Gibson TC, Heisman MR. Diagnostic efficacy of 24- hour electrocardiographic monitoring for syncope Am J Cardiol. 53;1013-7, 1987
- 49-** Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. Prog Cardiovasc Dis. 2012; 55:321-331.
- 50-** Sloan RP, Shapiro PA, Bigger T Jr, Bagiella E, Steinman RC, Gorman JM. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. Am J Cardiol 1994;74:298-300.
- 51-** Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. G Ital Cardiol 1999; 29:65–69.
- 52-** Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. BMJ 1982; 258:916–918.
- 53-** Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. Diabetologica 1977; 13:137–140.
- 54-** Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996; 93:1043–1065.
- 55-** Iellamo F, Legramente M, et al. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease. Circulation 2000;102:2588-92.
- 56-** Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. Cardiol Clin 1992; 10:487– 498.
- 57-** Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10:88–101.
- 58-** Malik M. Heart rate variability. Curr Opinion Cardiol1998; 13:36–44 1998; 351:478–484.
- 59-** La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet1998; 351:478–484.

- 60-** Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. *Prog Cardiovasc Dis.* 2012; 55:321-331.
- 61-** Kose S, Iyisoy E, Barcin C, Kılıc A, Amasyalı B, Kursaklıoğlu H et al. Seasonal variation of P wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol* 2002; 35: 307–11.
- 62-** Dilaveris PE, Gialafos EJ. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 Mar;23(3): 352–8.
- 63-** Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262.
- 64-** Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storek N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; 8:327–334
- 65-** Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine 9th edition. Elsevier Saunders; Chapter 13 page:133-134
- 66-** Marriot's practical electrocardiography 11th edition. Lippincott Williams and Wilkins; Bölüm:3 Sayfa:63
- 67-** Mirvis DM, Ary LG. Electrocardiography. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (editors) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8. Baskı, Philadelphia. Saunders Elsevier. 2008:149-93.
- 68-** Day CP, McComb LM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344.
- 69-** Altun A, Ozbay G. Effects of ionic versus non-ionic contrast agents on dispersion of ventricular repolarization. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş.* 1998;26:362-7
- 70-** Kautzner J, Yi G, Camm AJ, et al. Short and long term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *PACE* 1994;17:928-937.

- 71-** Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988;61:83-7.
- 72-** Çağlı K , Ergün K ,Lafçı G , Gedik HS , Ulaş MM: QT and P wave dispersion; Derleme; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2005; 58:42-46
- 73-** Barr, C. S., Naas, A., Freeman, M., et al. 1994. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 343:327– 329.
- 74-** Buja, G., Miorelli, M., Turrini, P., et al. 1993. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am. J. Cardiol* 72:973–976.
- 75-** Perkiomaki, J. S., Koistinen, M. J., Yli-Mayry, S., et al. 1995. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26:174–179.
- 76-** Zareba, W., Moss, A. J., and le Cessie, S. 1994. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 74:550–553.
- 77-** Castellanos A, Kessler MK, Myerburg RJ: The resting electrocardiogram. In: Sciant CR, alexander RW editors. *Hurst's The Heart*, McGraw- Hill 1994. p.321.
- 78-** Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM, QT ve P Wave dispersion. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2005; 58: 42–6.
- 79-** Dilaveris PE, Gialafos EJ. P wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal AF. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:159–65.
- 80-** Aytemir K, Özer N, Atalar E, et al: Dispersion on 12 lead electrocardiograph in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE* 2000;23: 109–1112.
- 81-** Uyarel H, Kaşıkçıoğlu H, Dayı SU, Tartan Z, Karabulut A, Uzunlar B et al. Anxiety and P Wave Dispersion in a Healthy Young Population. *Cardiology* 2005;104:162–8.
- 82-** Surawicz B. Electrocardiographic diagnosis of chamber enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 711–24.

- 83-** Josephson ME; Kastor JA, Morganroth J: Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39: 967–71.
- 84-** Gialafos EJ, Dilaveris P, et al: P wave dispersion: a valuable electrocardiographic marker for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4:39.
- 85-** Dilaveris P, Gialafos EJ, Sideris S, et al: Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733–8.
- 86-** Gialafos EJ, Dilaveris P, et al: P wave dispersion: a valuable electrocardiographic marker for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4:39.
- 87-** Dilaveris P, Gialafos EJ, Sideris S, et al: Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733–8.
- 88-** Ferdousi S, Ferdous M, Islam MS. Impact of smoking status on autonomic functions assessed by spectral analysis of heart rate variability. *Int J Clin Exp Physiol* 2014;57-62
- 89-** Alyan O, Kaçmaz F, Ozdemir O, Karahan Z, Taşkesen T, Iyem H, Alan S, Karadede A, Ilkay E. [High levels of high-sensitivity C-reactive protein and impaired autonomic activity in smokers]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008 Sep;36(6):368-75. Turkish. PubMed PMID: 19155639
- 90-** Gordon CJ, Samsam TE, Oshiro WM, Bushnell PJ. Cardiovascular effects of oral toluene exposure in the rat monitored by radiotelemetry. *Neurotoxicol Teratol.* 2007 Mar-Apr;29(2):228-35. Epub 2006 Oct 24. PubMed PMID: 17140765.
- 91-** Taylor GJ, Harris WS. Glue sniffing causes heart block in mice. *Science* 1970; **170**: 866–868.

92- Murata K, Araki S, Yokoyama K, Tanigawa T, Yamashita K, Okajima F, Sakai T, Matsunaga C, Suwa K. Cardiac autonomic dysfunction in rotogravure printers exposed to toluene in relation to peripheral nerve conduction. *Ind Health*. 1993;31(3):79-90. PubMed PMID: 8262818.

93- Steinhauer SR, Morrow LA, Condray R, Scott AJ. Respiratory sinus arrhythmia in persons with organic solvent exposure: comparisons with anxiety patients and controls. *Arch Environ Health*. 2001 Mar-Apr;56(2):175-80. PubMed PMID: 11339682.

