

Kistik fibrozisli hastalarda QT dispersiyonu

Figen Akalın¹, Canan Ayabakan², Ömer Güran³, Refika Ersu⁴, Fazilet Karakoç⁴
Bülent Karadağ¹, Elif Dağlı⁶

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, ²Pediyatrik Kardiyoloji Uzmanı, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi, ⁴Pediyatri Doçenti, ⁵Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Akalın F, Ayabakan C, Güran Ö, Ersu R, Karakoç F, Karadağ B, Dağlı E. (Department of Pediatrics, University Marmara Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey). QT dispersion in patients with cystic fibrosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 244-248.

Cystic fibrosis is a common ion channel disease. Chronic pulmonary disease may lead to lethal complications including cor pulmonale. Several factors may be effective in arrhythmogenesis in these patients, which can include hypoxemia, hypercapnia, cor pulmonale, right ventricular dilatation, and sympathomimetic drugs. Increased QT dispersion (QTd) is an indicator of heterogeneous ventricular repolarization and is useful for prediction of lethal arrhythmia. We evaluated the electrocardiograms of 22 cystic fibrosis patients (mean age \pm SD, 11.89 ± 5.46 years) and 22 healthy controls (mean age \pm SD, 11.81 ± 6.99 years) for QT dispersion. QT dispersion and corrected QT dispersion (QTcd) were significantly increased in patients with cystic fibrosis compared to the control group. QTd were 56 ± 15 msec and 34 ± 12 msec respectively ($p < 0.0001$). QTcd were 63 ± 12 msec and 44 ± 15 msec respectively ($p < 0.0001$). In conclusion, ventricular repolarization is more heterogeneous in patients with cystic fibrosis compared to healthy children and this may be related to the increased risk of ventricular arrhythmia.

Key words: QT dispersion, cystic fibrosis, arrhythmia, ion channel disease.

ÖZET: Kistik fibrozis sık görülen bir iyon kanal defekti hastalığıdır. Kronik akciğer hastalıkları kor pulmonale gibi önemli kardiyak komplikasyonlara yol açabilir. Kistik fibrozisli hastalarda kronik hipoksi, hiperkapni, sağ kalp boşluklarının dilatasyonu, kullanılan sempatomimetik ilaçlar aritmi nedeni olabilir. Artmış QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyonun heterojenliğini gösterir ve ciddi aritmilerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda kistik fibrozis tanısı ile izlenen 22 hasta (11.9 ± 5.5 yaş) ve 22 sağlıklı çocuğun (11.81 ± 7.0 yaş) elektrokardiyogramları incelenerek QT dispersiyonu araştırıldı. QT dispersiyonu (QTd) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) değerleri kistik fibrozisli hastalarda sağlıklı çocuklara oranla artmış bulundu (hasta QTd 56 ± 15 msn, kontrol QTd 34 ± 12 msn $p < 0.0001$; hasta QTcd 63 ± 12 msn, kontrol QTcd 44 ± 15 msn $p < 0.0001$). Sonuç olarak kistik fibrozisli hastalarda ventriküler repolarizasyon sağlıklı kontrollere göre daha heterojendir ve bu artmış aritmi riskini gösterebilir. Hastaların bu açıdan izlenmesi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: QT dispersiyonu, kistik fibrozis, aritmi, iyon kanalı defekti.

Kistik fibrozis otozomal resesif kalıtımla geçen, klor iyonu transportunda bozukluk sonucu gelişen multisistemik bir hastalıktır. Akciğerler, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem ile ekzokrin bezler hastalıktan etkilenir. Önemli mortalite ve morbidite akciğer tutulumu ile ilişkilidir. Hastalarda kronik akciğer hastalığına bağlı kor pulmonale gelişebilir¹. Kor pulmonale gelişmesi son dönem bulgusudur ve kötü

prognoz göstergesi olarak kabul edilir^{1,2}. Klinik olarak kor pulmonale bulgularının gösterilemediği hastalarda da kardiyak fonksiyon değişikliklerinin olabileceği ekokardiyografi çalışmaları ile gösterilmiştir^{3,4}.

Hastalardaki ritm bozukluklarına ilişkin yeterli geniş kapsamlı çalışma bulunmamakla birlikte ciddi aritmilerin gösterildiği az sayıda vaka sunumları vardır^{5,6}. Kistik fibrozis dışı kronik

akciğer hastalıklarında artmış aritmi insidansı gösterilmiştir⁷⁻⁹. Kistik fibrozisli hastalarda kullanılan sempatomimetik ilaçlar, hipoksi, hiperkapni, asidoz, otonom disfonksiyon, son dönemde gelişebilen kor pulmonale aritmi nedeni olabilecek etkenlerdir^{7,10-14}.

QT dispersiyonu (QTd) ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini gösteren; non-invazif olarak yüzey elektrokardiyografisinden hesaplanabilen bir parametredir. Artmış QT dispersiyonu birçok hasta ve hastalık grubunda ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur¹⁵⁻¹⁷. Çalışmamızda kistik fibrozisli hastalarda; diğer EKG parametrelerinin yanı sıra, QT ve QTc dispersiyonu çalışılarak ventriküler repolarizasyon bozukluğu olup olmadığı araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Aralık 2002 ile Aralık 2003 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde izlenen yaşları beş ile 28 yıl arasında değişen 22 kistik fibrozisli hasta ile yaşları 4.5 ile 28 arasında değişen 22 sağlıklı kontrol alındı. Klinik ve ekokardiografik olarak kor pulmonale tanısı almamış, akut alevlenme döneminde olmayan, aritmi öyküsü veya bulgusu olmayan, inotropik ilaç veya ksantin türevi ilaçlar kullanmayan kistik fibrozisli hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların ilk tanı yaşları, izlem süreleri, kullandıkları ilaçlar, solunum fonksiyon testleri ve oksijen satürasyonları kaydedildi. Kistik fibrozisli hastaların solunum fonksiyon testleri ölçümleri için MIR Srl Spirobank (Italy, No 23432) cihazı kullanıldı. FEV1, FVC, FEF25-75, PEF değerleri ölçülerek elde edilen değerlerin yaş ve vücut ağırlığına göre beklenen değerlere oranı yüzde değer olarak ifade edildi¹⁸. Ayrıca hastaların dosyaları incelendi; öykü ve fizik muayene bulguları değerlendirilerek Shwachman Skor-laması yapıldı¹⁹.

Elektrokardiyografik inceleme için Nihon Kohden-cardiofax GEM ECG-6551 tek kanallı elektrokardiografi cihazı kullanılarak 12-derivasyonlu yüzey elektrokardiogramları elde edildi. Kalp hızı, RR, PR, QRS, QT mesafeleri ölçüldü. QT mesafelerinden kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) değerleri Bazett formülü ile hesaplandı²⁰. QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitişine kadar olan mesafe olarak kabul edildi. T dalgasının

seçilemediği derivasyonlarda ölçüm yapılmadı. T dalgası iki çentikli olduğu zaman ikinci çentik ilk dalganın %50'sinden küçükse, ilk dalganın uzantısının izoelektrik hatta ulaştığı nokta; %50'sinden büyükse, ikinci dalganın izoelektrik hatta ulaştığı nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Her derivasyon için üç adet QT mesafesi ölçüldü ve ortalamaları alındı. QT dispersiyonu (QTd) tüm derivasyonlardaki en küçük ortalama QT mesafesi ile en büyük ortalama QT mesafesi arasındaki fark alınarak hesaplandı. Düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) değerleri de aynı şekilde hesaplandı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

Hasta ve kontrol grubunun EKG parametreleri çift yönlü Student t testi ile karşılaştırıldı. Klinik skor ve solunum fonksiyon testi parametreleri ile EKG ölçümleri arasındaki korelasyon SPSS 11.0 for Windows programı kullanılarak Spearman korelasyon testi ile hesaplandı (p<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi).

Bulgular

Kistik fibrozisli hasta grubu, yaş ortalaması 11.9 ± 5.5 yıl (ortanca 9.7 yıl) olan altı erkek 16 kız hastadan oluşuyordu. Kontrol grubu da yaş ortalaması 11.8 ± 7.0 yıl (ortanca 10 yıl) altı erkek 16 kız çocuktan oluşuyordu. Yaş ve cins açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Tüm kistik fibrozisli hastaların hafif ve orta dereceli akciğer tutulumuna sahip olduğu, klinik olarak kalp yetersizliği ve kor pulmonale bulguları olmadığı saptandı. Shwachman skorları hafif orta hastalıkla uyumlu olarak 45 ile 95 arasında değişiyordu (ortalama \pm SD 65.6 ± 8.5). Hastaların solunum fonksiyon testlerinin ortalama değerleri Tablo I'de

Tablo I. Kistik fibrozisli hastaların solunum fonksiyon testleri

	Hasta (n=19)
FVC (%)	77.3 ± 10.4
FEV1 (%)	74.1 ± 14.6
PEF (%)	76.6 ± 22.5
FEF25-75 (%)	67.7 ± 26.8

Ortalama \pm standart sapma. FVC Zorlu vital kapasite, FEV1 bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, PEF tepe ekspiratuvar akım, FEF25-75 zorlu vital kapasitenin %25 ile %75 arasındaki zorlu ekspiratuvar hacim.

gösterilmiştir. On yedi hasta tekli semptomimetik ilaç (13'ü salbutamol, ikisi terbütalin ve ikisi de formoterol), beş hasta da ikili ilaç kullanıyordu (ikisi salbutamol ve salmeterol, ikisi salbutamol ve formoterol, biri terbütalin ve formoterol). Hastaların hepsi inhale steroid kullanıyordu. İnotropik ilaç veya ksantin grubu ilaç tedavisi alan hasta yoktu.

EKG parametrelerinin değerlendirilmesinde kalp hızı, RR, PR, QRS, QT, QTc değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). QTd ve QTcd değerlerine bakıldığında ise kistik fibrozisli hastalarda bu değerlerin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubuna ait değerler Tablo II'de gösterilmiştir. Hastalarda elde edilen klinik skor ve solunum fonksiyon testi değerleri ile diğer EKG parametreleri arasında korelasyon saptanmazken, QT dispersiyonu ile satürasyon arasında negatif korelasyon bulundu ($r=0.427$, $p=0.048$).

Tartışma

Çalışmamızda QT ve QTc dispersiyonu kistik fibrozis hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Kistik fibrozisin kardiyak komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir, ancak aritmi sıklığı ve riski konusunda geniş kapsamlı çalışma bulunmamaktadır.

Kistik fibrozis hastalarında başlıca iki tip kardiyak komplikasyon tanımlanmıştır¹. Birincisi kronik akciğer hastalığına sekonder olarak gelişen kor pulmonaledir. Hastalığın etiopatogenetik mekanizmalarının daha iyi

anlaşılmasıyla birlikte geliştirilen tedavi yöntemleriyle bu hastalar ileri yaşlara kadar yaşatılabilmektedir. İleri yaşlarda sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte de kronik akciğer hastalığına sekonder gelişebilen kor pulmonale oranlarında da artış olmaktadır². Bu hastalarda ekokardiografi sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır^{2,3}. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ön duvarda hipertrofi, ve sağ ventrikül hipertrofisi ile solunum fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur^{1,3,4}. Bizim hastalarımızın hiçbirinde sağ ventrikül hipertrofisi veya kor pulmonaleye ilişkin klinik ve ekokardiografik bulgu saptanmadı.

Kistik fibrozisin diğer kardiyak komplikasyonu ise daha çok bebeklerde görülen kalp kası ve endokardın yaygın fibrozisi sonucu gelişen akut kalp yetersizliğidir²¹. Bu komplikasyonun oluşumunda kronik hipoksi, nütrisyonel bozukluk (özellikle vitamin E metabolizmasındaki bozukluk), dolaşıma çıkan bazı pankreatik enzimler suçlanmakla beraber kesin olarak neden-sonuç ilişkisi kanıtlanmamıştır. Benzer lezyonların pankreasın hipoplastik olduğu hastalıklarda da bildirilmesi, dolaşıma çıkan bazı pankreatik enzimlerin patolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir²¹.

Literatürde kistik fibrozisli hastalarda aritmi problemleri ile ilgili kısıtlı sayıda yayın vardır. Cheron ve arkadaşları⁵ yayınladıkları ventriküler taşikardili bir kistik fibrozis olgusunda, toksik ve metabolik olayların miyokard fibrozu ve nekrozuna yol açarak ritim bozukluğuna neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sullivan

Tablo II. Kistik fibrozisli hastalar ile kontrol grubunun yaş ve EKG parametreleri açısından karşılaştırılması

	Hasta (n=22)	Kontrol (n=22)	P değeri
Yaş (yıl)	11.9 ± 5.5	11.8 ± 7.0	>0.05
PR (msn)	128 ± 33	116 ± 14	>0.05
RR (msn)	669 ± 117	659 ± 136	>0.05
QRS (msn)	63 ± 8	67 ± 11	>0.05
QT (msn)	324 ± 29	322 ± 26	>0.05
QTc (msn)	401 ± 9	398 ± 9	>0.05
Kalp hızı (atım/dk)	93 ± 15	96 ± 17	>0.05
QTd (msn)	56 ± 15	34 ± 12	<0.001
QTcd (msn)	63 ± 12	44 ± 15	<0.001

Ortalama ± standart sapma. QTd QT dispersiyonu, QTc kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali, QTcd düzeltilmiş QT dispersiyonu.

ve arkadaşlarının⁶ bildirdiği dört supra-ventriküler taşikardili kistik fibrozis vakasından üçünde kor pulmonale vardır. Bu hastalardan birinde ise elektrofizyolojik çalışma ile gizli aksesuar yol tespit edilmiştir. Diğer hastalar için, kullanılan ilaçlar, sağ ventrikül ve sağ atrium dilatasyonu, kronik hipoksi, otonom disfonksiyon disritmi açısından sorumlu etkenler olarak öne sürülmüştür.

Benzer akciğer patolojisine sahip kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan erişkinlerde aritmi gelişimi ve ani ölüm riski çok iyi bilinmektedir⁷⁻⁹. Hipoksi, hiperkapni, asit-baz bozukluğu, kor pulmonale, dijital kullanımı, ksantin türevi ilaçlar ve semptomimetik ilaçlar aritmojen olarak suçlanmıştır^{7,10-12,14,22,23}. KOAH'lı hastalarda sağ kalp boşlukları, büyük venler, pulmoner arterler ve akciğerdeki gerilimin basınç reseptörlerini uyararak aritmi gelişmesine zemin oluşturduğu düşünülmüştür⁹. Diğer taraftan tekrarlayıcı ventriküler aritmisi olan KOAH'lı hastalarla olmayanlar arasında sağ atriyum ve pulmoner arter basınçları açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır⁷. Bizim hastalarımızda belirgin sağ ventrikül ve sağ atriyum genişlemesi olmaması QT dispersiyonunun artışıyla farklı mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir. KOAH'lı hastalarda öksürük ve beraberinde gelişen kısa süreli hipoksi sempatik ve parasempatik refleks uyarılarla da aritmi gelişimine neden olabilir¹⁴.

QT dispersiyonu ilk kez Cowan ve arkadaşları²⁴ tarafından, standart 12 derivasyonlu EKG'de en uzun ve kısa QT mesafeleri arasındaki fark olarak tanımlanmıştır. Artmış QT dispersiyonunun artmış ventrikül repolarizasyonu heterojenitesini gösterdiği bilinmektedir²⁵. Day ve arkadaşları¹⁵ uzun QT sendromu olan hastalarda artmış QT dispersiyonunun ventriküler taşikardi riskini gösterebileceğini saptamışlardır. Sonraki birçok çalışmada da QT dispersiyonu ile ani ölüm ve aritmi insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. QT dispersiyonunun antiaritmik ilaç etkisinin izlenmesinde, postoperatif Fallot tetralojisi, hipertrofik kardiyomyopati, miyokard enfarktında, elektrolit dengesizliği, kalp yetersizliği, kapak hastalığı, ilaca bağlı toksisitede hayatı tehdit eden aritmilerle ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁶. Ventriküler aritmi riskini kolay ve invazif olmayan bir yöntemle göstermesi QT dispersiyonunun en büyük avantajıdır. Manuel ölçüm-

lerde gözlemciler arasında ve gözlemcilerin farklı ölçümleri arasındaki değişkenlik ölçümlerin doğruluğunu kısıtlayabilir¹⁷. QT intervali için otomatik ölçüm yöntemleri de geliştirilmiş olup, elle yapılan ölçümlere kıyasla tekrarlanan ölçümlerde hata oranı daha azdır²⁶. Fakat otomatik ölçümlerde de metodolojik yöntemlere bağlı hatalar vardır ve manuel hesaplama karşı fazla üstünlükleri yoktur²⁷. Çalışmamızda EKG ölçümlerini aynı kişinin yapmış olması gözlemciler arası ölçüm farkı olasılığını ortadan kaldırmıştır. Farklı ölçümler arasındaki değişkenliğin azaltılabilmesi amacıyla ise tüm derivasyonlarda üç ayrı ölçüm yapıp ortalamaları alınmıştır. QT ve QTc dispersiyonu yaş ve kalp hızından etkilenmez²⁸. Fakat çocuklarda tüm derivasyonlar aynı anda çekilmezse QTc dispersiyonu sinus aritmisinden etkilenebilir, bu yüzden QT dispersiyonunun çocuklarda düzeltilmemesi önerilmektedir²⁸. Solunum sıkıntısı nedeniyle kistik fibrozisli hastalarda sinus aritmisinin daha çok belirginleşmesi, bizim hastalarımızda artmış QTc dispersiyonundan sorumlu olabilir. Kistik fibrozisli hastalarda malnütrisyon, elektrolit ve vitamin eksiklikleri de kalbin elektriksel iletimini etkileyerek artmış QT ve QTc dispersiyonuna neden olabilir. Ayrıca iyon transport bozukluğunun intramiyokardiyal elektrolit dengesini ve aksiyon potansiyelini nasıl etkilediği de bilinmemektedir.

Kistik fibrozisde artmış QT dispersiyonu ile aritmi riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yoktur, fakat KOAH'lı erişkin hastalarda artmış QT dispersiyonu olduğunu gösteren yayınlar vardır^{13,29,30}. Sarubbi ve arkadaşları²⁹ KOAH'lı hastalarda artmış QT dispersiyonunun hipoksinin düzeltilmesi ile azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da hastaların klinik olarak dengeli olduğu dönemde bakılan oksijen saturasyonu ile QT dispersiyonu arasında anlamlı korelasyon saptandı. Yıldız ve arkadaşları¹³ tarafından erişkin KOAH'lı hastalarda yapılan bir başka çalışmada ventriküler aritmi gelişimi ile artmış QT dispersiyonu arasında ilişkili bulunmuştur. Fakat solunum fonksiyon testleri, hipoksi ve hiperkarbinin derecesi ile aritmi arasında korelasyon gösterilememiştir. Bu çalışmada QTd değerleri bizim çalışma grubumuzun değerlerinden daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 57.7 ± 9.9 ve 63 ± 12 msn). Kontrol grubunun değerleri ise sağlıklı Türk çocuklarına²⁸ göre daha yüksektir

(sırasıyla 34 ± 12 ve 29.9 ± 10.2 msn). Ölçüm yöntemleri arasındaki farklılıklar buna neden olabilir. Ayrıca Yıldız ve arkadaşlarının¹³ çalışmasında kalp hızı değişkenliğinin parasempatik komponenti ile QT dispersiyonu arasında bir korelasyon olup, aritmi gelişiminde bu hastalardaki otonom disfonksiyonun rolü olabileceği öne sürülmüştür. Kistik fibrozis hastalarında da otonom disfonksiyonunun varlığı bilinmektedir³¹.

Sonuç olarak kistik fibrozisli hastalarda hipoksi, hiperkapni, elektrolit dengesizlikleri, kullanılan ilaçlar, otonom disfonksiyon artmış QT dispersiyonundan sorumlu olabilir. Artmış QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyon heterojenitesinin bir göstergesi olduğundan bu hastaların artmış disritmi riskine sahip olduğu düşünülebilir. Kistik fibrozisli hastalarda kardiyak ileti ve repolarizasyonun incelenmesine yönelik moleküler düzeyde ayrıntılı çalışmaların yapılması ve hastaların aritmi yönünden değerlendirilmesi ve izlenmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Moss AJ. The cardiovascular system in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1982; 70: 728-741.
- Stern RC, Borkat G, Hirschfeld SS, et al. Heart failure in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 267-272.
- Gewitz M, Eshaghpour E, Holsclaw DS, Miller HA, Kawai N. Echocardiography in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 275-280.
- Lester LA, Agge AC, Hubbard VS, Otero CSC, Fink RH. Echocardiography in cystic fibrosis: a proposed score system. *J Pediatr* 1980; 97: 742-748.
- Cheron G, Paradis K, Steru D, Demay G, Lenoir G. Cardiac involvement in cystic fibrosis revealed by a ventricular arrhythmia. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 697-700.
- Sullivan MM, Moss RB, Hindi RD, Lewiston NJ. Supraventricular tachycardia in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1986; 90: 239-242.
- Shih HT, Webb CR, Conway WA, et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94: 44-48.
- Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 1092-1097.
- Corazza LT, Pastor BH. Cardiac arrhythmias in chronic cor pulmonale. *N Engl J Med* 1985; 259: 862-868.
- Pierson DJ, Hudson LD, Stark K, Hedgecock M. Cardiopulmonary effects of terbutaline and a bronchodilator combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1980; 77: 176-182.
- Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airway disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 125-130.
- Levine PA, Klein MD. Mechanisms of arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Geriatrics* 1976; 31: 47-56.
- Yıldız P, Tükek T, Akkaya V, et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002; 122: 2055-2061.
- Biggs FD, Lefrak SS, Kleiger RE, Senior RM, Oliver GC. Disturbances of rhythm in chronic lung disease. *Heart Lung* 1977; 6: 256-261.
- Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
- Somberg JS, Molnar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 2002; 89: 291-294.
- Van de loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118.
- Standardization of spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
- Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958; 96: 6.
- Garson A Jr. How to measure the QT interval - What is normal? *Am J Cardiol* 1993; 72: 14B-16B.
- Nezelof C, Lesec G. Multifocal myocardial necrosis and fibrosis in pancreatic diseases of children. *Pediatrics* 1979; 63: 361-368.
- Green LH, Smith TW. The use of digitalis in patients with pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1977; 87: 459-465.
- Patel AK, Skatrud JB, Thomsen JH. Cardiac arrhythmias due to oral aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1981; 80: 661-665.
- Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 1988; 61: 83-87.
- Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71: 508-510.
- Savelieva I, Yi G, Guo X, Hnatkova K, Malik M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol* 1998; 81: 471-477.
- McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996; 76: 422-426.
- Tutar HE, Öcal B, İmamoğlu A, Atalay S. Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. *Heart* 1998; 80: 77-79.
- Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, et al. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of electropathy? *Int J Cardiol* 1997; 58: 287-292.
- Smith RP, Johnson MK, Ashley J, et al. Effect of exercise induced hypoxemia on myocardial repolarization in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 572-576.
- Davis PB, Shelhamer JR, Kaliner M. Abnormal adrenergic and cholinergic sensitivity in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1980; 302: 1453-1456.