

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MİTRAL ANÜLER KALSİFİKASYONU OLAN
HASTALARDA Tp-e SÜRESİ VE Tp-e/QT
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulmecit AFŞİN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR

MALATYA-2015

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MİTRAL ANÜLER KALSİFİKASYONU OLAN
HASTALARDA Tp-e SÜRESİ VE Tp-e/QT
ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulmecit AFŞİN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR

MALATYA-2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mitral Anulus	2
2.2. Mitral Anüler Kalsifikasyon (MAK).....	3
2.2.1. Tanım.....	3
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Patofizyoloji.....	4
2.2.4. Etyoloji	5
2.2.5. Tanı	8
2.2.6. Tedavi	9
2.3. Ventriküler Aritmiler.....	10
2.3.1. Ventriküler Ekstrasistol (VES).....	10
2.3.2. Ventrikül Taşikardisi (VT)	11
2.3.2.1. VT'nin elektrokardiografik tanısı	11
2.3.2.2. VT ve KAH.....	15
2.3.3. Ventriküler Fibrilasyon (VF).....	16

2.4. QT Süresi.....	16
2.5. T Dalgası Ve Tp-e Süresi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
3.1. Çalışma Populasyon	22
3.2. Yöntem	23
3.2.1. Elektrokardiyografi.....	23
3.2.2. Transtorasik Ekokardiografi	23
3.2.3. İstatistik	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	36
7. ÖZET	37
8. SUMMARY	39
9. KAYNAKLAR	41

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, kliniğimizin bir aile ortamı içerisinde yürümesini sağlayan Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR başta olmak üzere, uzmanlık tezimin hazırlanması için hiçbir yardımı esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr Hasan PEKDEMİR'e, eğitimimizdeki destek ve gayretlerinden dolayı Doç.Dr. Necip Ermiş, Doç. Dr. Mehmet CANSEL, Doç. Dr Jülide YAĞMUR, Doç. Dr. Nusret AÇIKGÖZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma, Koroner Anjiyografi Ünitesi, Ekokardiyografi, Kardiyoloji Servisi ve Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde çalışan tüm personele teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve yetişmemde ellerinden geleni esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

MALATYA-2015

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Mitral kapak ve çevresindeki yapıların üstün görünümü.....	3
Şekil 2.2. Parasternal uzun eksenle MAK'ın görünümü	9
Şekil 2.3. Parasternal kısa eksenle MAK'ın görünümü	9
Şekil 2.4. (A) Ventrikül taşikardisi ile aberan iletili supraventriküler ve (B) Aksesuar yollara bağlı antidromik taşikardilerin ayırıcı tanısı için kullanılan Brugada algoritmaları.....	14
Şekil 2.5. Verecke ve arkadaşlarının sadece aVR derivasyonunu kullanarak hazırladıkları yeni algoritma.....	15
Şekil 2.6. EKG'de bulunan dalga formları ve intervaller.....	17
Şekil 2.7. Uzun QT sendromlu bir hastada Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranı ölçümü.....	20
Şekil 4.1. MAK grubunda E/Em oranı ile cTp-e süresi arasındaki ilişki.....	30
Şekil 4.2. MAK grubunda E/Em oranı ile cTp-e/QT oranı arasındaki ilişki.....	30
Şekil 4.3. MAK grubunda sol atriyum ile cTp-e süresi arasındaki ilişki.....	31
Şekil 4.4. MAK grubunda sol atriyum ile cTp-e/QT oranı arasındaki ilişki.....	31

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Geniş QRS kompleks taşikardi ayırıcı tanısında bazı EKG özellikleri.....	12
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.....	26
Tablo 4.2. Grupların 2D ekokardiyografik parametrelerinin kıyaslanması	27
Tablo 4.3. Grupların pulsed ve doku doppler parametrelerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.4. Grupların elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Geç diastolik mitral kapak pik hızı
A_m	: Geç diastolik miyokardiyal pik hızı
AF	: Atrial fibrilasyon
APS	: Aksiyon potansiyel süresi
cQT maks	: Düzeltilmiş QT süresi
cQT min	: Düzeltilmiş minimum QT süresi
cQTd	: Düzeltilmiş QT dispersiyonu
cTp-e	: Düzeltilmiş transmural repolarizasyon dispersiyonu
DM	: Diabetes mellitus
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
E	: Erken diastolik mitral kapak pik hızı
E_m	: Erken diastolik miyokardiyal pik hızı
EDZ	: E dalgası deselerasyon zamanı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
HT	: Hipertansiyon
İVKT	: İzovolemik kontraksiyon zamanı
İVRZ	: İzovolemik relaksasyon zamanı
İVS	: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
MAK	: Mitral anüler kalsifikasyon
MI	: Miyokard İnfarktüsü

PW Doppler	: Kesintili akım doppler
PD	: Posterior duvar diyastolik kalınlığı
STEMI	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
SVO	: Serebrovasküler olay
TdP	: Torsades de Pointes
TRD	: Transmural repolarizasyon dispersiyonu
Tp-e	: Transmural repolarizasyon dispersiyonu
TTE	: Transtorasik ekokardiografi
QT maks	: Maksimum QT süresi
QT min	: Minimum QT süresi
QTd	: QT dispersiyonu
VES	: Ventriküler ekstrasistol
VA	: Ventriküler aritmi
VF	: Ventriküler fibrilasyon
VT	: Ventrikül taşikardisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağı destekleyen anüler halkanın fibröz, dejeneratif kalsifikasyonudur (1). MAK'ın sıklığı ileri yaşta artmaktadır. MAK'lı bireylerde koroner arter hastalığı, aritmi, aort kapak kalsifikasyonu, serebrovasküler olayların prevelansının daha yüksek olduğu ve kardiyovasküler mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür (2-3-4). MAK ve ateroskleroz benzer risk faktörlerine sahiptir; buna ileri yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite dahildir. MAK'ın varlığı zaman içinde bu risk faktörlerine maruz kalma süresini ve yoğunluğunu yansıtabileceği ileri sürülmüştür (5).

Miyokardiyal repolarizasyon anormallikleri ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkilidir. Miyokardiyal repolarizasyon yüzeysel elektrokardiografi (EKG) üzerinden QT dispersiyonu (QTd) düzeltilmiş QT dispersiyonu (cQTd) üzerinden hesaplanmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda T dalgasının tepe noktası ile sonlanım noktası arasındaki süre (Tp-e)'nin total repolarizasyon dispersiyonunun belirteci olarak kullanılabileceği, aynı zamanda ventriküler aritmi ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artışını öngörmede önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (6). Yeni bir index olan Tp-e /QT oranı ise kalp hızı değişikliklerinden etkilenmediği için QT süresi, QT dispersiyonu, ve Tp-e süresine göre ventrikül repolarizasyonunu değerlendirmede daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (7).

Çalışmamızın amacı MAK'ı olan hastalarda, 12 derivasyonlu yüzeysel EKG üzerinden ventrikül repolarizasyonunu, yeni belirteçler olan Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı ile değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

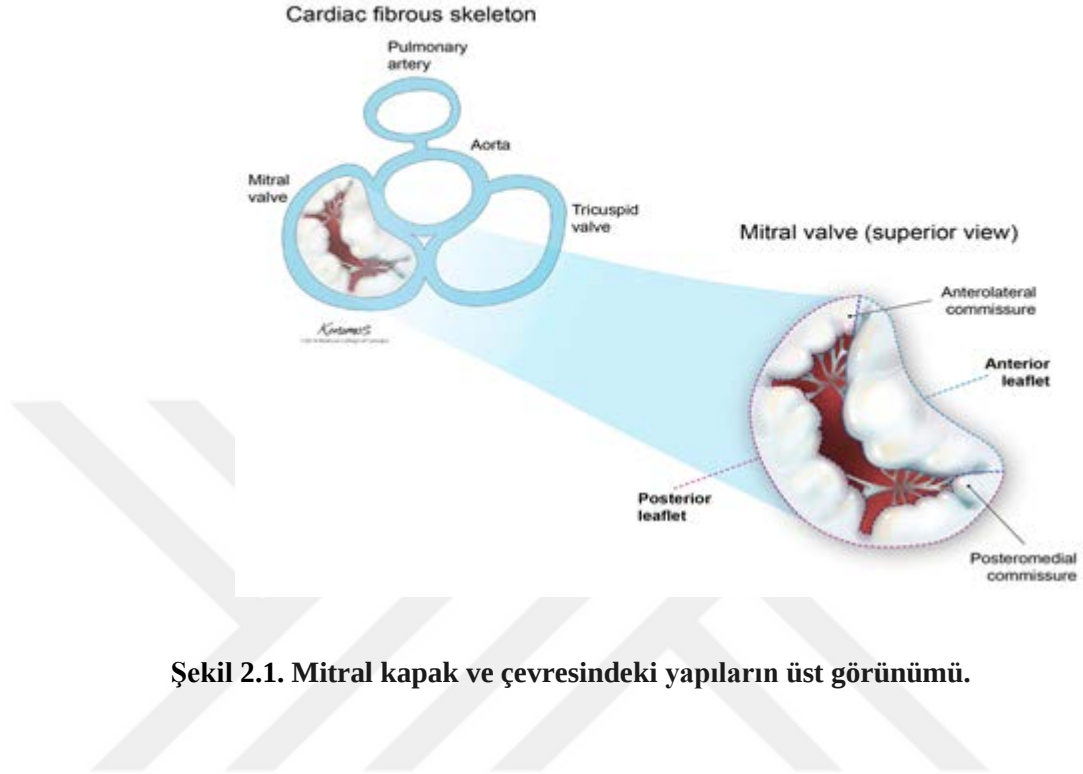
2.1. Mitral Anulus

‘Mitral apparatus’ kanın diyastol sırasında sol atriyumdan sol ventriküle rahatça ileri akmasını sağlayan, sistol sırasında ise sol ventrikülden sol atriyuma kan geri akımını önleyen yapıların tümünü oluşturan sol atriyum, mitral anulus, mitral kapakçıklar, korda tendinealar, papiller kaslar ve sol ventrikül oluşturmaktadır (8).

Mitral kapak anulusu, mitral kapak kapakçıkların atriyum ve ventrikülün muskuler yapılarına bağlantısını oluşturmaktadır. Kalbin santral fibröz yapısının mitral kapakçıkları çevreleyen parçasıdır. Triküspid anulusuna nazaran daha yoğun ve kuvvetli, kollajen liflerden oluşmuştur. Mitral anulus fibroz halkası protez kapaklar gibi dairesel olmadan ziyade D harfi şeklindedir (9) (şekil-1). Mitral kapak hastalığında etyolojik neden sadece mitral lifletlerden kaynaklanan disfonksiyon olmayıp sıklıkla mitral apparatus’daki anormalliklerden kaynaklanmaktadır.

Mitral kapak orifisi şeklini kalbin sistol ve diyastolü sırasında değiştirmektedir. Ventrikül sistolü sırasında elips şeklindeki orifis, diyastolün geç döneminde sirküler bir hal almaktadır. Bir sfinkter gibi küçülüp genişleme özelliği vardır (10). Anulus esnekliğinin bir diğer avantajı da sistol sırasında kapakçıkların koaptasyon derecesine arttırmak, diyastolde de anulus orifis alanını genişletmektedir. Anulusun şekil ve boyutundaki değişiklikler kasların kasılma ve gevşemeleri sonucu oluşmaktadır. Horizontal düzlemde mitral anulus semer şeklindedir. Anteriyorda, annulus yapısal olarak kalbin fibröz iskeletine bağlanmıştır (11). Bu ilişki nedeniyle anulusun anteriyor kısmının mitral yetersizliklerinde esneme ve genişleme yeteneği kısıtlanmaktadır. Buna karşın posteriyor anulus sert bir çevre yapıyla ilişkide olmadığından esnekliği daha

fazladır. Sonuç olarak, mitral yetmezliklerinde dilatasyon sadece posteriyor anulusda sınırlı kalmaktadır (12).



Şekil 2.1. Mitral kapak ve çevresindeki yapıların üst görünümü.

2.2. Mitral Anüler Kalsifikasyon (MAK)

Yaşlanmayla birlikte kardiyovasküler yapılarda kalsifikasyona sık rastlanmaktadır, bu yapılardan biride mitral anulusdur (13). MAK, mitral kapak fibröz halkasını içeren yaygın dejeneratif bir süreçtir. MAK genellikle önemli mitral yetmezliği ile ilişkilidir ve nadiren de semptomatik mitral darlığı neden olabilmesine rağmen genellikle yaşlılarda rastlantısal olarak bulunur.

2.2.1. Tanım

MAK, mitral anulus boyunca ve altında progresif kalsiyum birikimine bağlı olarak gelişmektedir (14). İlk kez 1908 yılında Bonninger tarafından patolojik bir antite olarak, komplet kalp bloğu ile ilişkilendirilerek, tanımlanmıştır. Hirschfeld ve Emikson tarafından MAK 1975'te, ekokardiyografik olarak, posterior ventriküler endokarda paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanmıştır (15). Kalsifikasyon genellikle düzensiz ve top şeklindedir. Mitral kapakçıklar ve korda tendinea genellikle tutulmaz, kalsifikasyon progressiv olarak posterior kapakçığın altındaki bölgede birikir.

MAK, kapakçık komissürlerini ve anterior kapakçığında tutulum göstermemesiyle romatizmal kapak hastalığından ayrılır. Şiddetli kalsifikasyon, mitral kapağın gerisinde yoğun, lineer ekolardan oluşan sert bir bariyer meydana getirerek annulusun sfinkter fonksiyonunu bozar. Aynı zamanda mitral kapakçıkların taban kısımlarının hareketlerini engelleyerek, temelde annulusun bozulmasından kaynaklanan mitral yetmezliği arttırmaktadır.

2.2.2. Epidemiyoloji

İdyopatik MAK, otopsilerde en sık rastlanılan kalp bozukluklarından biridir fakat çoğunda fonksiyonel önemi yoktur. MAK'ın sıklığı yaş ile artmaktadır ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Tüm yaş gruplarını içine alan ekokardiyografik çalışmalarda MAK sıklığı %2.8 ile %6.3 arasında değişmektedir (16). Yaşlı popülasyonda M-mode ekokardiyografi (EKO) ile saptanan MAK insidansının %6 ile %15 arasında değiştiği rapor edilmiştir (17). Artan yaş ile sıklık artar ve kalsifik aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral valv prolapsusu ve tip-2 Diyabetes mellitus ile birliktelik gösterir (18).

Kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda prematüre ve daha yüksek MAK sıklığı vardır. Prospektif bir çalışmada, MAK %36 oranında bulunmuştur (19). Framingham Kalp Çalışmasında, 40 yaşın altındaki bireyler de MAK izlenmemiştir (20). Ortalama yaşın 76 alındığı Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında yaşlı bireylerde MAK prevalansının yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada MAK prevelansının %42 olduğu, 85 yaş üstü bireylerde prevelansın %60 olduğu görülmüştür (21).

2.2.3. Patofizyoloji

MAK'a katkıda bulunan faktörler yıllardır araştırılmaktadır. Bunlar arasında en çok kabul gören fikir, Roberts ve Perloff tarafından açıklanmıştır. Onlara göre kalsifikasyon, kardiyovasküler fibröz iskeletin dejeneratif gelişiminin sonucudur (22). MAK ve ateroskleroz güçlü bir şekilde birbiri ile ilişkilidir. 1980'lerden itibaren patolojik çalışmalar MAK ve aort kapak kalsifikasyonunun aterosklerozun formları olabileceği ileri sürülmüştür (23).

Aort ve mitral kapak bağlantı noktaları ile anulusları türbülant kan akımının olduğu bölgelerdir, bu akım endotel hasarına yol açıp ateroskleroz benzeri değişikliklere yol açmaktadır (24). Kalsifik kapaklarda lipid birikimi, makrofaj hücreleri ve T hücreleri izlenmiştir (25).

Thubrikar ve ark. yaptığı çalışmalar ile 13 ile 39 yaşları arasında epikardiyal koroner arterlerin endotelinde, posterior mitral kapağın ventriküler yüzeyinde ve aort kapaklarının her birinin aortik yüzeyinde köpük hücreleri gözlemlemiştir. Bu bulgu yaşlılarda koroner ateroskleroz, MAK ve dejeneratif aort kalsifikasyonunun benzer etiyolojiye sahip olduğuna işaret edebilir (26).

Mitral anulus içindeki kalsifikasyonun ileri yaş, sistemik hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, KBY, Marfan ve Hurler sendromlar gibi fibröz iskeletin genetik anormalliklerin de hızlandığı rapor edilmiştir (27,28-29).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada kalp kapaklarının osteoblastik farklılaşma markırlarını salgıladığı, kalsifikasyonun normal osteogenezis benzeri olduğu ve bir çok patolojik spesimende lameller kemik kanıtı görüldüğü izlenmiştir (30).

Patolojik çalışmalarda kalsiyum depozitlerinin daha çok mitral anulusun posterior bölümüne yerleştiği gösterilmiş, fakat kalsifikasyonun sol atrium ve mitral kapağın altındaki ventriküle de yayıldığı izlenmiştir (31). Ayrıca kalsifik depozitlerin his demetine ve dallarına yayıldığı izlenmiştir (32). Posterior mitral kapakçık, sol ventrikülün çıkış yolundaki kuvvetlere daha dik olduğundan ve anulusla olan bağlantısı daha büyük olduğundan, bu kapakçığın ön kapakçıktan daha çok stres altında kalmaktadır (33). Bu artmış kuvvetler posterior kapakçığın başlangıcından mitral annulusa geçmekte ve bu noktada dejeneratif süreci başlatmaktadır (12). Bundan dolayı MAK daha çok anulusun posterior bölümüne yerleşmektedir.

2.2.4. Etiyoloji

MAK yaşla sıklığı artan kronik dejeneratif bir süreçtir. Kadınlarda ve 70 yaş üstü bireyler daha sık görülmektedir. MAK İnme, ateroskleroz, aort kapak hastalığı, koroner arter hastalığı (KAH), KBY, mitral yetmezlik, mitral stenoz, aritmi, atrial fibrilasyon (AF) ve endokardit gibi çok sayıda komorbid hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

MAK ve İnme

İlk olarak 1946 yılında Rytan ve Lipsitch adlı araştırmacılar tarafından MAK ile inme arasındaki ilişki tarif edilmiştir (34). MAK ile ilgili ilk klinik çalışmalar 1989 yılında Nair ve arkadaşları tarafından yapılmış ve MAK'lı hastalarda inme riskinin artmış olduğunu buldular (2). 1992 yılında Benjamin ve ark yaptığı Framingham çalışmasında 1.159 denek ortalama 8 yıl boyunca takip etmişler. MAK'lı bireylerde

serebrovasküler olayların (SVO) gelişmesinde bir rölatif risk olduğu görülmüş (2). Ayrıca MAK kalınlığı ile SVO arasında da ilişki olup MAK'daki her 1 mm'lik kalınlık artışına bağlı olarak stroke'da 1,24 rölatif risk artışı olduğu bulunmuştur (17).

MAK'ın inme riskindeki artışa direkt kendisinin mi neden olduğu yoksa, daha çok SVO risk faktörleriyle ilişkili olduğundan mı belirsizdir (17). MAK'ın karotis stenozu, aortik aterom ve inflamatuvar markerlarıyla korelasyonu mevcuttur. MAK'da embolik olaylar anulusdan kopan kalsifik materyale bağlı olabilmesine rağmen yaygın görüş ilişkili durumların inmeye direkt neden olduğudur.

MAK ile inme arasında ilişki tüm çalışmalarda gösterilememiştir. Strong Heart Study çalışmasında MAK'ın artmış inme riski ile ilişkili olduğu görülmüş, Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial fibrillation (BAATAF) ve Cardiovascular Healty Study çalışmasında ise ilişki olmadığı izlenmiştir (35,36-37).

MAK ve Ateroskleroz

Ateroskleroz sistemik inflamatuvar bir süreçtir, türbülant kan akımının ve mekanik stresin fazla olduğu belli bölgelerde ateroskleroza eğilim artmıştır (38). Arterlerin dallanma noktaları, vasküler alanlar ve mitral kapak ile aort kapak anuluslarının bağlanma bölgeleri aterosklerozun gelişmeye eğilimli oldukları yerlerdir. Kalsiyum depozitleri aterosklerotik lipit birikimlerinin olduğu bu bölgelerde oluşur ve MAK'a yol açarlar (33). Birçok patolojik çalışmayla MAK'ın bir ateroskleroz çeşidi olduğu, aort kapak kalsifikasyonu ve aterosklerozla aynı etyolojiye sahip olabileceği savunulmuştur (39). Aterosklerotik lezyonları temsil eden köpük hücrelerinin, hayatın 2. ve 3. dekadlarında ve ergenlik döneminde, epikardiyal koroner arterlerin endotelinde, posterior mitral kapakçığın ventriküler yüzeyinde ve aortik kapakçığın aortik yüzeyinde bulunabildiğini göstermiştir (40). Bu köpük hücre birikimleri, erken aterosklerotik lezyonları temsil eder. Bu çalışmalar, mitral kapağın posterior lifletinde ve aortik kapakçığın aortik yüzeyinde yağlı plak oluşumu için yüksek bir eğilim olduğunu göstermektedir. Bu plaklar büyümeye devam ettikçe, zamanla dejenere ve kalsifiye oldukları tesbit edilmiştir. Bu bulgulara dayanılarak, ateroskleroz ve MAK'ın birçok risk faktörünün ortak olması nedeniyle; MAK, aort kapak kalsifikasyonu ve koroner aterosklerozun aynı etyolojiden kaynaklandıklarını ve aslında aynı hastalığın farklı formları olduklarını ileri sürmüştür (41). Pressman ve ark. MAK'ı aterosklerotik hastalık yükünün bir göstergesi olarak öne sürmüştür (42).

MAK ve Koroner arter hastalığı (KAH)

MAK ve KAH'ın prevelansı yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. İlk olarak 1992'de Benjamin ve ark Framingham çalışmasında KAH insidansının yüksek olduğunu açıklamışlardır. Aynı çalışmada MAK'lı hastalarda kontrol grubuna göre (%28,8 ve %17,4) daha yüksek KAH prevalansına sahip oldukları görülmüş (2).

Yapılan bir çalışmada 65 yaşın altında göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda anjiyografide en az bir büyük epikardiyal koroner arterde ciddi darlık ($\geq$ % 70 darlık) varlığında MAK bağımsız bir belirleyici olarak belirtilmiştir. Ayrıca, bu hasta grubunda MAK üç damar hastalığı ya da ciddi sol ana koroner arter stenozu prevalansını gösteren yüksek bir belirteçtir (3).

MAK ve Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

MAK'lı hastalarda kalsiyum-fosfat üretimi ve Paratiroid hormon seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (43). Framingham Heart Study çalışmasında, KBY hastalarında normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda MAK daha yaygın görülmüştür (44). Aynı çalışmada KBY'li hastaların %50 sinden daha fazlasında en az bir tane kalp kapağında kalsifikasyon izlenmiştir.

Diyaliz hastalarında MAK prevelansı %10-%52 arasında rapor edilmiştir (45). Bazı çalışmalarda KBY'li hastalarda MAK'ın total mortaliteyi ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı gösterilmiş (46), fakat bazı çalışmalarda bu izlenmemiştir (47). MAK sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan son dönem böbrek yetmezliği olan veya olmayan KBY'li hastalarda bir marker olarak kullanılabilir (48).

MAK ve Mitral kapak hastalığı

Mitral yetmezliği ile MAK birlikteliği sıktır ve birlikteliği %63 e kadar çıkmaktadır (49). Mitral posterior kapakçıkta kalsiyum birikimi kapakçığın hareketini azaltır, korda çekişi artar, kapakçıklar eleve olur, bu durumda kordanın rüptür olmasına veya korda uzamasını kolaylaştırarak sekonder mitral yetmezliğe neden olur (50). Braunwald ve ark. göre şiddetli kalsifikasyon, mitral kapağın gerisinde yoğun lineer ekolardan oluşan sert bir bariyer meydana getirerek anulusun sfinkter fonksiyonunu bozar. Aynı zamanda mitral kapakçıkların taban kısımlarının hareketini engelleyerek, temelde anulusun normal sfinkter fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanan mitral yetmezliği arttırırlar (12). MAK'ın bazı olgularda ameliyat gerektirecek kadar ciddi mitral yetmezliğine neden olduğu rapor edilmiştir (50).

MAK'ın nadir bir komplikasyonu da mitral stenozdur (51). MAK bazen mitral kapak replasmanı gerektirecek kadar mitral stenoza neden olabilir. Patofizyolojisinde diyastol sırasında normal anüler dilatasyon kaybı gelişmektedir ve fonksiyonel mitral stenoz ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca anüler kalsifikasyon kapak hareketlerini özellikle anterior kapakçık hareketini kısıtlayarak mitral darlığına neden olmaktadır (52).

MAK ve Aritmiler

Atriyoventriküler düğüm ve His demeti kalbin fibröz iskeletine yakın olduğundan MAK'da iletim defektlerinin görülmesi muhtemeldir. Aritmilere, iletim sistemine kalsiyumun seconder infiltrasyonu neden olmaktadır (53). Bununla birlikte, MAK'ın sinoatrial bozukluk, atrioventriküler blok, sol anterior hemiblok ve interventriküler ileti gecikmesi gibi iletim sistemi bozuklukları ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (32). MAK ayrıca pacemaker implantasyonu gerektirecek kadar semptomatik bradikardi yapabilir.

MAK bir sklero-dejeneratif süreçtir, bu süreç kardiyak iletim sistemi hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MAK, intra ve inter-atrial iletimi bozarak AF'ye neden olmaktadır (37). 1126 bireyin 16 yıl boyunca takip edildiği Framingham Heart Study çalışmasında MAK'ın AF gelişimi için bağımsız bir öngörücü olabileceği belirtilmiştir (4).

MAK ve Enfektif endokardit

MAK'lı hastalarda enfektif endokardit riski bilinmemesine rağmen, MAK'lı hastalarda mitral kapak tutulumu olan enfektif endokarditli vakalar mevcuttur. Endokardit lezyonları mitral kapakçıkta vejetasyon içermektedir, MAK bölgesindeki paravalvüler abselerdeki gibi vejetasyonlarda MAK'a daha az yapışıktır. MAK'a yapışık vejetasyonlar daha çok komorbid durumlarda (diyabet ve kanser gibi) görülmektedir, prognozu kötü ve hastane içi mortalitesi yüksektir (54).

2.2.5. Tanı

MAK, ilk defa otopsi çalışmalarında tespit edilmiştir. Daha sonraları göğüs X-ray grafilinde C, O veya J şeklinde kalsifikasyonlar olarak saptanmıştır. MAK'ı tespitinde daha sonraları fluoroskopi ve EKO devreye girmiştir. EKO, MAK'ı teşhis etmede en güvenilir ve standart yöntemdir. EKO güvenle uygulanabilen, tekrarlanabilen ve sensitivitesi ile spesifitesi en yüksek olan yöntemdir (55).

MAK, M-mod EKO ile posterior mitral lifletin altında, sol ventrikül arka duvarına paralel olarak hareket eden ekodens bir band olarak tanımlanır (37). 2-D

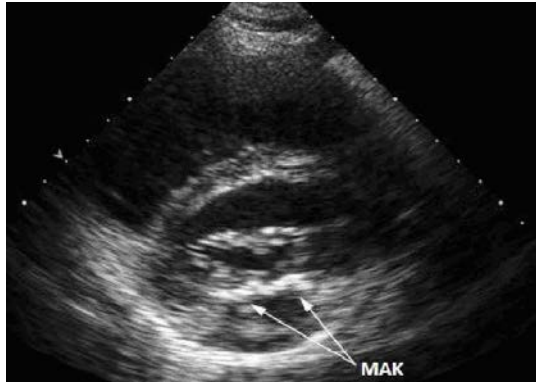
EKO’da parasternal uzuneksen, kısa eksenve 4 boşlukta posterior mitral lifletin arkasında, altında ve atriyoventriküleroluğun birleşme yerinde ekodens yapıların varlığı ile tespit edilir (Şekil 2,3).



Şekil 2. Parasternal uzun eksenve MAK’ın görünümü.

MAK: Mitral anüler kalsifikasyon.

MAK, kalsifikasyonun mitral anülüs çevresindeki yaygınlığına ve kalınlığına göre hafif (< 3mm kalınlıkta ve anülüsün üçte birinden azını kapsıyor), orta (3-5 mm kalınlıkta ve anülüsün üçte ikisini geçmiyorsa) ve ciddi (>5mm kalınlıkta ve anülüsü yaygın olarak tutmuşsa) olarak sınıflandırılmaktadır (56).



Şekil 3. Parasternal kısa eksenve MAK’ın görünümü.

MAK: Mitral anüler kalsifikasyon.

2.2.6. Tedavi

MAK’ın tedavisi veya MAK’ın gelişimini durdurmak için yayınlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. MAK ile ateroskleroz, kapak hastalığı, inmeve diğer vasküler hastalıklar arasındaki ilişkiden dolayı eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerin uygun medikal tedavisi tavsiye edilmektedir (57).

2.3. Ventriküler Aritmiler

Ventriküler aritmiler (VA) asemptomatik ventriküler ekstrasistol (VES)'den ventriküler fibrilasyona (VF) kadar geniş bir aralıkta seyrederler, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati hastalarında daha yaygın görülürler (58). Yapısal kalp hastalığı varlığı risk belirlenmesinde önemli bir rol oynar, bununla birlikte yapısal olarak normal görülen kalplerde oluşabilecek ölümcül olabilen aritmileri tanımak önemlidir. Genelde ventrikül taşikardisi (VT) ve VF ani beklenmedik ölümün temel nedenidir.

2.3.1. Ventriküler Ekstrasistol (VES)

VES, prematür depolarizasyon, ektopik atım da denen ventriküler erken vurular his hüzmesi bifurkasyonunun altından kaynaklanırlar (59). Ventrikülde ektopik bir fokustaki artmış otomasite veya re-entriden dolayı oluşurlar.

Sağlıklı çocuklardan kalp rahatsızlığı olan yaşlılara kadar çok geniş bir topluluk içinde ortaya çıkmaları, selim olabildikleri gibi VT ve VF gibi ölümle sonlanabilecek ağır aritmilere yol açabilmektedirler.

Sağlıklı kişilerde VES insidansı çeşitli araştırmacılarca incelenmiş ve standart on iki derivasyonlu EKG çekildiğinde görünüşte sağlam olan insanların %1-4'ünde VES yakalanmıştır (60). Bu oran denekler Holter monitörüyle 24 saat izlendiğinde %39-67 ye çıkmıştır (60). Koroner arter hastaları VES'lerin çok sık görüldüğü bir gruptur. Bu hastalarda standart EKG'de %15-33,24 saatlik monitör izleminde %88 oranında VES'e rastlanır (61).

Miyokard infarktüsü (MI) sonrası VES ile ani kardiyak ölüm arasındaki ilişki genişçe araştırılmıştır. Genellikle MI sonrası VES sayısı saatte 10'dan fazla ise ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir, geniş MI ve düşük sol ventrikül ejeksiyon faksiyonu varlığında risk daha fazla artmıştır (62).

Kesin tanı EKG ile konulur. EKG'de normal sinüs vurusunu takip eden 0,12 sn yada daha geniş, bozuk biçimli (bizzare), yerel olarak kalın(slurred) yada çentikli (notched) dir. QRS bileşiğinin önünde erken gelen ektopik P dalgası görülmez, genellikle bir sonraki sinüs aktivitesinden önce uzun bir periyod gözlenir (kompansatuar pause) ve T dalgasında QRS ile ters yöndedir. Sağ ventrikül'den köken alan vurumlar sol dal bloklı, sol ventrikül'den çıkan vurumlar ise sağ dal bloğu örneği oluştururlar.

İskemi gibi altta yatan bir organik kalp hastalığı olmadığı sürece bu tip aritminin klinik önemi yoktur. Hastada iskemik kalp hastalığının saptanması prognozun kötü

olduğunu gösterir. Normal bireylerde semptomları baskılamak amacıyla B-blokerler verilebilir.

2.3.2. Ventrikül Taşikardisi (VT)

En az üç ventrikül vurumunun, 100 atım/dk sınırını aşacak sıklıkta art arda dizilmesi ile oluşan hızlı ritm'e VT adı verilir (63). VT hızı genellikle 130-250 atım/dk arasında değişir. VT süresine göre (sürekli, süreksiz), EKG'deki morfolojisine göre (monomorfik, polimorfik) ve oluşum mekanizmasına göre (re-entry, artmış otomatisite, tetiklenmiş otomatisite) olarak adlandırılan türlere ayrılır (64). Süreksiz VT (nonsustained VT), 30 sn den kısa süren yada en çok 14 atımlık bir dizi oluşturan hızlı ventrikül ritmi'nin adıdır. En az 30 sn süren yada en az 15 atımlık bir dizi oluşturan taşikardi ise sürekli VT (sustained VT) olarak adlandırılır (65).

2.3.2.1. VT'nin elektrokardiografik tanısı

VT tüm olguların % 80'ini kapsayan en sık görülen geniş kompleksli taşikardi nedenidir (66). Geniş QRS kompleksli taşikardiler üç temel başlıkta incelenebilir.

- VT
- Aberan iletili supraventriküler taşikardiler
- Preeksitasyon sendromları

Bir kalp hastalığı öyküsünün (daha önce MI geçirmiş olmak veya kalp yetersizliği) ventrikül taşiaritmiyi öngördürmedeki doğruluğu %95'tir (67). VT'yi aberan iletili supraventrikül taşikardilerinden ayırt etmek için pek çok ölçüt saptanmış olmasına karşın geniş kompleksli (QRS süresi >120 saniye) VT'nin tanısı hala güçtür. Geniş QRS'li taşikardilerin ayırıcı tanısında değişik EKG özelliklerinden yararlanılır (Tablo 1, Şekil 4).

1. Kalp hızı: Ayırıcı tanıda hiçbir yararı yoktur.

2. Düzenlilik (regularity): Geniş QRS kompleksli tüm taşikardilerde RR aralıkları genellikle düzenlidir. Tamamen düzensiz aralıklı taşikardilerde AF ve polimorfik VT düşünülmelidir.

3. QRS aksı: Sol eksen sapması VT’de sık rastlanan değişikliktir. Sağ superior aks ($-90^{\circ} - +180^{\circ}$) VT ya da antidromik taşikardi lehine bir bulgudur.

4. QRS süresi: Ayırıcı tanıya katkıda bulunan bir niceliktir. Özellikle QRS süresinin 160 milisaniye ya da daha üzerinde olduğu taşikardilerde öncelikli olarak VT düşünülmelidir (68). Ancak QRS süresinin daha kısa olması VT’yi dışlamaz.

5. Eş yönlülük (concordance): QRS komplekslerinin tüm prekordiyal derivasyonlarda monofazik ve aynı polaritede (negatif ya da pozitif) olması anlamına gelir ve VT için önemli bir bulgudur. Ancak sol aksesuar yollara bağlı antidromik taşikardilerde pozitif konkordans görülebilir.

6. Atrioventriküler disosiasyon: VT için niteliksel bir bulgudur (69). Ventrikül aktivitesinden bağımsız bir atriyum aktivitesinin EKG’de izlenmesiyle saptanan bir bulgudur. Bu durumda EKG’de P dalgaları görülür, ancak PP aralıkları ile RR aralıkları farklıdır, ya da tüm QRS kompleksleriyle birlikte P dalgaları izlenmeyip, sadece bazı QRS kompleksleri P dalgası ile birliktedir. Atrioventriküler disosiasyon varlığında, ventriküllere iletilen P dalgasının füzyonundan kaynaklanan füzyon vurusu da gözlenebilir.

Tablo 2.1. Geniş QRS kompleks taşikardi ayırıcı tanısında bazı EKG özellikler

	Tanı	Olasılık(%)
AV Disosiasyonu	VT	100
V1-6 derivasyonlarında eş yönlü QRS	VT	100
QRS>140 ms	VT	90
Sol Aks Sapması	VT	89

VT: Ventriküler taşikardi; **AV:** Atrioventriküler.

7. Yakalama atımları (capture): Geniş QRS kompleksli atımların arasında hastanın sinüs ritmindeki dar QRS’li atımların izlenmesidir. Bu atımda ventrikül atımı sadece atriyumlardan kaynaklanan bir uyarının normal ileti sistemini kullanarak tüm ventrikülleri tek başına aktive etmesiyle oluşur.

8. QRS morfolojisi: Bazı durumlarda QRS morfolojisi de geniş QRS kompleksli taşikardilerde tanıya yardımcı olabilir. QRS morfolojisi değerlendirilirken V1 ve V2 derivasyonlarında QRS polaritesinin pozitif olduğu durumlarda sağ dal bloğu paterninden, negatif olduğu durumlarda ise sol dal bloğu paterninden bahsedilir.

a. Sağ dal bloğu paterni: V1 derivasyonunda monofazik R dalgası ya da qR dalgası VT lehine bir bulgudur. Eğer V1 derivasyonunda trifazik (rSr', RSR' ya da RSr') bir dalga varsa ve ikinci pozitif dalga ilkinden daha yüksek amplitütte ise bu durum supraventriküler taşikardi lehinedir. R dalgasının R' dalgasından daha yüksek amplitüde olması ise VT lehine kuvvetli bir bulgudur. V6 derivasyonunda bifazik bir RS, rS, rs ya da Rs paterni izlendiği durumlarda R ve S dalgalarının amplitüdları ölçülür. R dalgası yüksekse supraventriküler, S dalgası yüksekse VT ön planda düşünülmelidir (70).

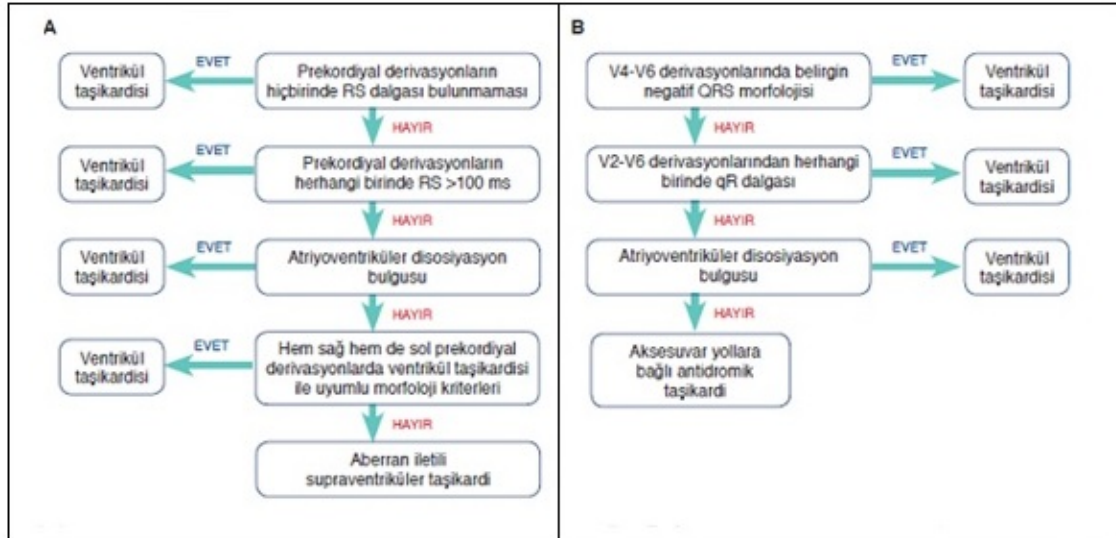
b. Sol dal bloğu paterni: V1 derivasyonunda ilk dalga geniş (40 milisaniyeden uzun) bir R dalgası olması VT lehine bir durumdur. Yine V1 ve V2 derivasyonlarında S dalgasının çentikli olması da VT'yi düşündürür. V6 derivasyonunda Q ya da QS bulunması VT, bulunmaması ise supraventriküler taşikardi lehinedir. RS kompleksi yoksa tanı VT'dir (71).

Geniş QRS kompleksli taşikardilerin ayırıcı tanısı için birçok algoritma geliştirilmiştir (72). Bu algoritmaların klinikte en sık kullanılanı Brugada algoritmasıdır (Şekil 4A). Bu algoritma VT ve aberan iletili supraventriküler 4 aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalardan herhangi birindeki kriterler sağlanırsa VT, hiçbir kriter sağlanamazsa supraventriküler taşikardi tanısı konur (73).

Bu algoritmalarda önce prekordiyal derivasyonlar incelenir. Bu derivasyonların hiçbirinde kompleksi varsa o zaman en geniş RS aralığı (R dalgasının başlangıcından S dalgasının en derin yerine kadar olan süre) ölçülür. Bu sürenin 100 milisaniyenin üzerinde olması durumunda VT tanısı konur. Atrioventriküler disosiyasyon bulguları varsa tanı yine VT'dir. Eğer bu üç kriter de sağlanamazsa yukarıda bahsedilen QRS morfolojisi kriterlerine bakılır. Eğer hem sağ hem de sol prekordiyal derivasyonlarda QRS morfolojisi VT kriterlerini taşıyorsa tanı yine VT'dir. Taşımıyorsa aberan iletili supraventriküler taşikardisi tanısı konur (74).

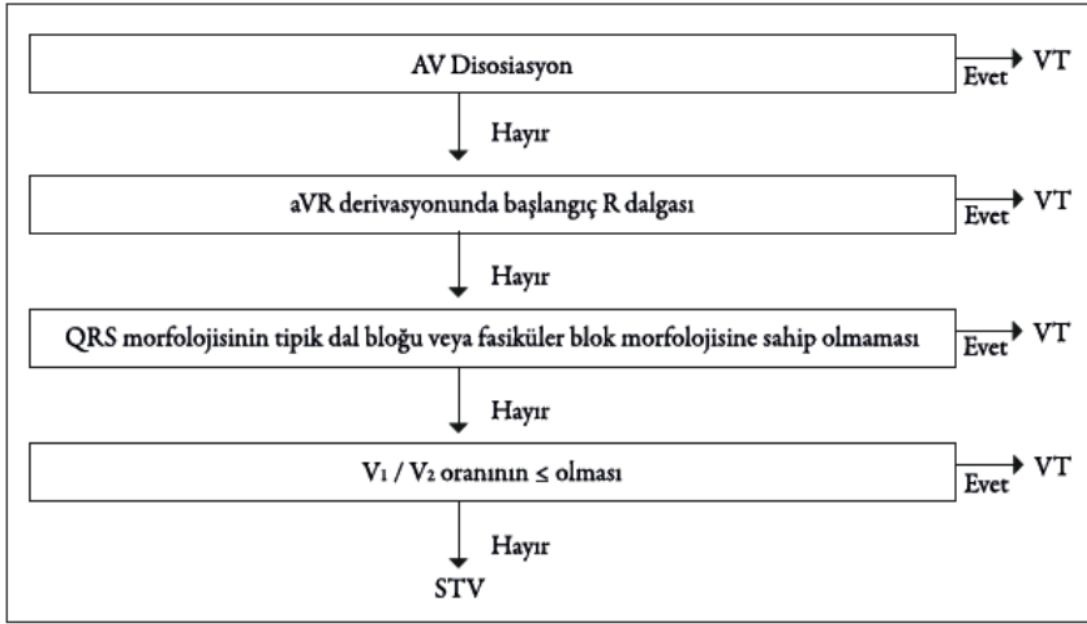
VT ile aksesuar yollara bağlı taşikardilerin ayırımı için en sık kullanılan yöntem Brugada algoritmasının ikinci kısmıdır (Şekil 4B). Bu algorithmada da önce V4-V6 derivasyonları incelenir. Bu derivasyonlardaki QRS komplekslerinin polaritesi temel olarak negatifse tanı VT dir (72).

Daha sonra V2-V6 derivasyonları arasındaki QRS dalgalarında qR dalgasına bakılır. Bu derivasyonlardan herhangi birinde qR dalgası saptanması durumunda VT tanısı konur. Son olarak atriyoventriküler ilişki değerlendirilir. Eğer atriyoventriküler ilişki birebir değilse ve QRS dalgaları P dalgalarından daha fazlaysa VT tanısı konur (75).



Şekil 2.4. (A) Ventrikül taşikardisi ile aberan iletili supraventriküler ve (B) aksesuar yollara bağlı antidromik taşikardilerin ayırıcı tanısı için kullanılan Brugada algoritmaları.

Son yıllarda geliştirilen bir başka algoritma ise sadece aVR derivasyonu değerlendirilir (Şekil 5), Verecke ve ark. tarafından geliştirilmiştir (76). Bu değerlendirmede aVR derivasyonunun ilk 40 milisaniyesindeki (vi) ve son 40 milisaniyesindeki (vt) voltajlar ölçülür. Buna göre aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı VT tanısı koydurur.



Şekil 2.5. Verecke ve arkadaşlarının sadece aVR derivasyonunu kullanarak hazırladıkları yeni algoritma.

2.3.2.2. VT ve KAH

Yaşamı tehdit eden VA'nın en sık nedeni koroner iskemidir (77). KAH ve özellikle MI sonrası gelişen uygun ortam VA'ların gelişmesine neden olmaktadır (78). İzlenen aritmi tipleri MI erken ve geç fazlarına göre değişmektedir. Akut fazda (<48 saat) iskemi sırasında polimorfik VT ile VF daha çok izlenirken (79) kronik fazda primer olarak yeniden girişli (re-enteran) mekanizmasına bağlı olarak monomorfik VT'ler izlenmektedir (80).

MI sonrası VA'ların oluşması infarktın boyutuna ve sol ventrikül fonksiyonuna bağlıdır. Normal miyokard ile hasarlı miyokard arasındaki bölge genişledikçe re-enteran mekanizması büyük enfarktüs de çıkma olasılığı daha yüksektir (81). Ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda VA'ların oluşmasında majör belirleyicidir.

MI geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde görülen VA'ların mortalite ve morbiditesi yüksektir (82). Geçirilmiş MI ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda sürekli olmayan VT geliştiği takdirde 2 yıllık mortalite %30 civarındadır (77). Bu hastaların yaklaşık yarısı aritmi nedeni ile kaybedilmektedir.

2.3.3. Ventriküler Fibrilasyon (VF)

Düzensiz ve karmaşık ventrikül depolarizasyonları tarafından oluşturulan hızlı ritim'e VF adı verilir (83). Dakikada 300-500 arasında irregüler ventrikül uyarısının görüldüğü en ciddi ritim bozukluğudur. Bu ritimde ventriküllerin kontraksiyonları etkisizdir ve kalp atım hacmi aniden sıfıra düşer. VF ani ölümün en sık nedenidir. Ambulatuvar EKG ile izlendikleri sırada kardiyak arrest geçiren hastaların %8'inde primer VF, %62'sinde VT'nin dönüşümü sonrası oluşan VF ve %13'ünde Torsades de Pointes (TdP) gözlenmiştir (84). Primer olarak görülebileceği gibi MI komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir (85).

Bu aritminin klinik bulguları; aniden nabızda kaybolma, solunum durması, bilinç kaybı ve pupillaların dilatasyonudur. EKG'de hızlı düzensiz bir kaotik ritim gözlenir. İlerleyen sürelerde asistoli ortaya çıkar (86).

VF sıklıkla ölümcül olduğu için fark edildiği zaman acil müdahale gereklidir. Diğer kardiyak arrest tiplerinde olduğu gibi beyin ölümü gerçekleşmeden hemen bir solunum ve dolaşım ilk 4 dakikada içerisinde sağlanması gereklidir (87).

2.4. QT Süresi

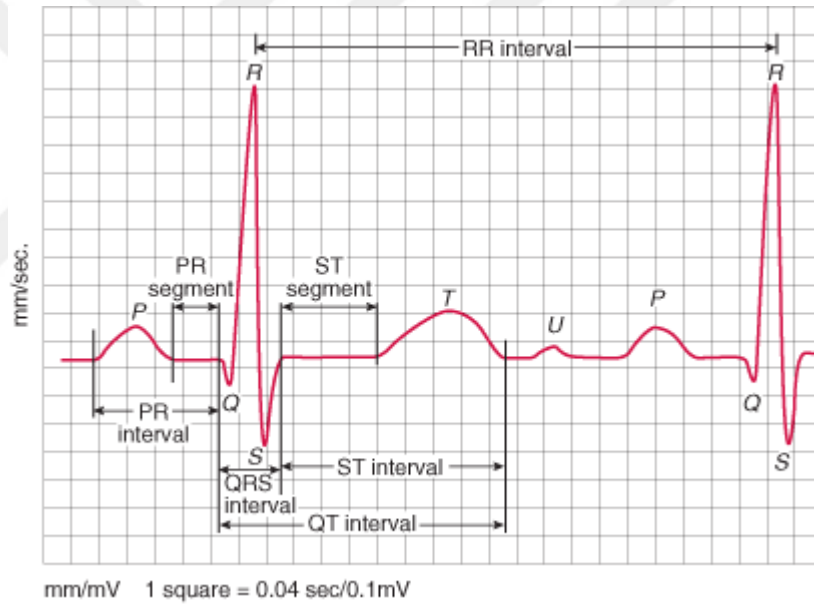
QRS başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süreyi ifade eder (Şekil 5). Her iki ventrikülün depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerini ifade eder. QT intervalini ölçmede bazı zorluklar yaşanabilir. Sebeplerden bir tanesi T dalgası her zaman belirgin olmayabilir, terminal kısmı izoelektrik hatta veya U dalgası ile birleşik olabilir. Bu sebeplerden dolayı QT intervalinin kesin ölçümü standardizasyonu zordur (88).

QT süresi birçok fizyolojik değişkenden etkilenir. Bunlar otonomik etkiler, sirkadiyen ritim, elektrolitler, hormonlar gibi faktörler. QT aralığı kalbin hızlanması QT aralığının kısalmasına neden olurken, bradikardi QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı mutlaka hesaplanmalıdır. Düzeltilmiş QT (corrected QT: cQT) kalp hızı dikkate alınarak hesaplanmış bir değerdir ve en sık olarak 1918 yılında tanımlanan Bazett formülü ile hesaplanır [düzeltilmiş QT; Bazett formülü: $cQT = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$ (QT süresinin R-R süresinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir (89).

Bazget formülünün yüksek kalp hızlarında yeterli düzeltmeyi yapamadığı için Hodges ve arkadaşları tarafından yeni bir formül önerilmiş (Hodges formülü: $cQT = QT + 1.75(hız-60)$) ve günümüzde giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (90).

Anormal olarak uzamış QT, özellikle TdP olmak üzere, artmış VA riski ile ilişkilidir (91). Erkeklerde > 440 ms ya da kadınlarda > 460 ms ise QTc uzamıştır. $cQT > 500$ ms olması artmış TdP riski ile ilişkilidir. $cQT < 350$ ms olması durumunda cQT anormal olarak kısadır (92).

Ventrikül repolarizasyonu bir bütünlük içinde oluşmaktadır, ancak normal şartlarda da repolarizasyon ventrikülün bütünü boyunca aynı anda başlayıp aynı anda sonuçlanmamaktadır. Bu olaya ventrikül repolarizasyon dispersiyonu (VRD) denilmektedir (93).



Şekil 2.6. EKG’de bulunan dalga formları ve intervaller.

EKG’deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd), eğer düzeltilmiş QT mesafeseleri kullanılırsa da düzeltilmiş cQT dispersiyonu (cQTd) denir. İlk kez 1985’te Campebell ve arkadaşları tarafından QT mesafeleri arasında fark olduğu gösterilmiş (94). QT dispersiyonu, Day ve ark. ventrikül repolarizasyonunun asenkronisini 12 derivasyonlu EKG’de QT aralığının heterojenitesi olarak tanımlaması ile ilk kez 1990 yılında kullanılmaya başlanmıştır (95)

QT dispersiyonu QT mesafesinin bölgesel farklılığını gösterir ve ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösteren bir parametredir. 40 ms ile 50 ms arasındaki

değerler normal olarak kabul edilir (96). QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve dolayısıyla ventriküler instabilite o kadar fazla demektir (95)

2.5. T Dalgası Ve Tp-e Süresi

Önceleri ventrikül miyokardiyumun homojen olduğu düşünülmekteydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda ventrikül miyokardının homojen olmadığı elektrofizyolojik karakter ve farmakolojik özellik olarak birbirinden farklı epikard, midmiyokardial (M hücreleri) ve endokard olmak üzere en az 3 tane hücreden oluştuğu görülmüştür (97). 1991 yılında Sicouri ve Antzelevitch benzersiz elektrofizyolojik özellikleri olan M hücrelerini, köpek ventrikül miyokardium da buldular. Daha sonrak M hücresi 1995 yılında insan ventrikül miyokardında bulunmuştur (98).

Kardiyak transmembran potansiyeli 5 fazdan oluşur: faz-0, hızlı depolarizasyon; faz-1 erken hızlı repolarizasyon; faz-2, plato; faz-3, son hızlı repolarizasyon; faz-4, istirahat membran potansiyelinden oluşmaktadır. Bu fazlar aktif iyon pompaları ve değişim mekanizmaları tarafından oluşturulan aşağı elektrokimyasal gradiyentlere doğru hareket eden pasif iyon akımları sonucu gelişmektedir.

Bu hücrelerin belirgin özelliği aksiyon potansiyelinin faz-1 ve faz-3 repolarizasyondaki karakteristik özellikleridir. Ventriküler epikardiyal ve M hücreleri faz-1 deki geçici dışa akım (Ito)'da rol alarak sivri ve kubbeli aksiyon potansiyeli meydana getirirler. Ito aracılı aksiyon potansiyel amplütündeki transmural gradient EKG'de J dalgası ve J noktası elevasyonuna denk gelmektedir (99).

M hücreleri; düşük hızda ve aksiyon potansiyelini uzatan ilaçlara karşı orantısız bir şekilde aksiyon potansiyelini artırma yeteneğiyle, diğer ventrikül miyokard hücrelerinden ayrılmaktadır (100). M hücrelerinin dağılımı köpek ventrikülünde detaylı bir şekilde incelenmiştir. En uzun aksiyon potansiyelini gösteren M hücreleri anterior duvarda subendokardiyumdan midmiyokardiyuma doğru, lateral duvarda subepikardiyumdan midmiyokardiyuma doğru lokalize olmuşlar. M hücreleri ayrıca papiller kaslar, interventriküler septum ve sağ ventrikül çıkış yolundada bulunmaktadırlar (101).

M bölgelerinden elde edilen kesitlerde aksiyon potansiyel süresinin (APS) %90'ı repolarizasyondur, bu epikardiyal ve endokardiyal bölgelerden 100 ms daha uzundur. APS deki transmural artış yavaş yavaş gelişir, epikardiyum ile subepikardiyumda APS

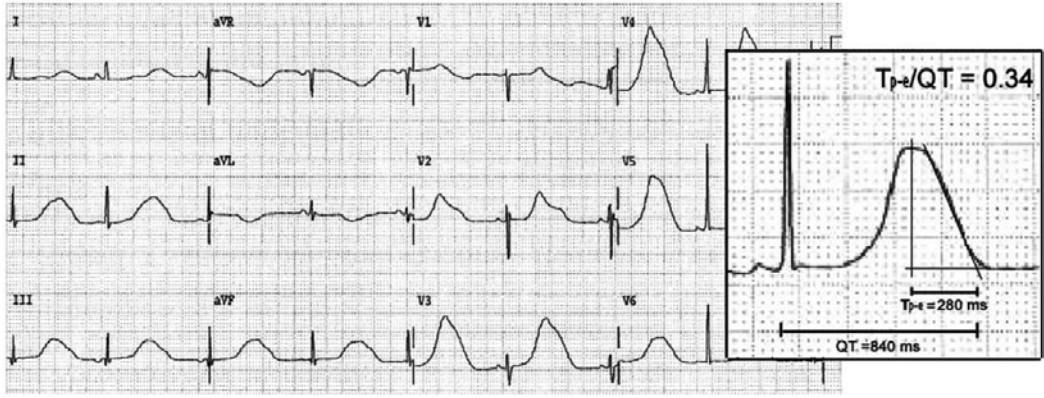
hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu durum bu bölgedeki doku direncinin artışına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu bölgedeki hücreler; miyokard hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan connexin-43 proteinindeki azalmaya karşı hızlı bir iletim sağlayarak adaptasyon gerçekleştirmişlerdir. Bu doku direnci, elektriksel ileti ve APS ventriküler miyokard da elektriksel heterojenite oluşmasında anahtar rol oynamaktadır (102).

M hücreleri aksiyon potansiyelinin oluşmasında görev alan; gecikmiş rektifiye potasyum akımının yavaş aktive olan komponentini (I_{Ks}) daha az, geç sodyum akımını (I_{Na}) ve sodyum- kalsiyum pompası (I_{Na-Ca}) diğer hücelere göre daha fazla içermektedirler. Gecikmiş rektifiye potasyum akımının hızla aktive olan komponenti (I_{Kr}) ve içe rektifiye potasyum akım komponenti (I_{K1}) her üç hücrede benzer bulunmuştur (103-104). Bundan dolayı M hücrelerinin aksiyon potansiyeli faz -2 ve 3 repolarizasyonda azalmaktadır. Bu iyonik farklılık M hücrelerinin çeşitli farmakolojik ajanlara duyarlı hale getirmektedir.

Sotalol, eritromisin, almokalant ve kinidin gibi ajanlar M hücrelerinin APS'sini uzatırken diğer hücrelerin APS'ye etkileri minimaldir (105). M hücrelerinin APS'indeki uzama TRD amplifikasyonuna yol açmakta, bu da TdP gibi re-enteran aritmilerin gelişmesine zemin hazırlamaktadır, uzun QT sendromunda da aritmiler bu mekanizma ile gelişmektedir.

3 tane predominant miyokardial hücrenin repolarizasyon dönemindeki transmural farklılıkları EKG'de J ve T dalgasının oluşmasının oluşumuna neden olmaktadır. Üç hücre tipinin faz-2 ve faz-3 repolarizasyon zamanının farklı olması sonucunda gelişen voltaj gradientler T dalgasının oluşmasını sağlamaktadır (106). Epikardiyumun tam repolarizasyonu T dalgasının tepe noktasına (T_{peak}), M bölgesinin repolarizasyonu T dalgasının sonuna (T_{end}) denk gelmektedir. Yapılan çalışmalarda T dalgasının tepesi ile sonlanım noktası arasındaki $T_{peak-Tend}$ (T_{p-e}) süresi TRD'nin önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (107).

Şekil6'da uzun QT sendromlu bir hastada T_{p-e} süresi ile T_{p-e}/QT oranının hesaplanması gösterilmiştir (108). T_p ; T dalgasının tepe noktasını, T_e ; T dalgasının bitimini belirtmek için maksimum eğim kesişimi metodu kullanılır. Maksimum eğim kesişimi metodu, T dalgası bitimini izoelektrik hat ile aşağı maksimum eğim üzerine çizilen tanjant çizgisi ile kesişimi olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2.7. Uzun QT sendromlu bir hastada Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı ölçümü.

Mevcut verilere göre prekordial derivasyonların transmural ve transseptal repolarizasyon disperisyonunu daha doğru gösterdiğinden Tp-e süresi ölçümünün prekordial derivasyonlardan yapılması gerekmektedir. İlk olarak Lubinski ve ark. uzun QT sendromlu bir hastada bu intervalde bir artış olduğunu göstererek, Tp-e süresinin transmural dispersiyonun bir göstergesi olduğunu raporladılar (109).

Tp-e süresi TRD'nin bir göstergesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda QT aralığının ve Tp-e süresi vücut kitlesi ile lineer bir şekilde arttığı görülmüştür (110). Aynı çalışmada Tp-e/QT oranının ise değişmediği izlenmiştir. Kalp hızı değişikliklerinde Tp-e süresinin değiştiği, fakat Tp-e/QT oranının değişmediği görülmüştür (108). Bundan dolayı TDR'yi göstermede Tp-e/QT oranının Tp-e süresinden daha değerli bir parametre olduğu görülmektedir.

Uzun QT sendromu EKG de uzamış QT intervali ve hayatı tehdit eden VA'lara eğilim ile karakterize bir hastalıktır. Shimizu ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada köpek ventrikülünde, edinsel olarak uzun QT1, uzun QT2 ve uzun QT3 sendromu oluşturmuşlar (111). Uzun QT sendromunun bu üç formunda da M hücrelerinin aksiyon potansiyelindeki artışa bağlı olarak QT intervali ile birlikte TRD'de artışa neden oldukları görülmüş, bu durum spontan olarak TdP'nin gelişmesine yol açmıştır.

Brugada sendromunun hücresel temeli, sağ ventrikül epikardial aksiyon potansiyelinin faz-1'deki iyon akımlarının imbalansına bağlı olduğu düşünülmektedir. Faz-1'deki I_{Ca} ve I_{Na} gibi depolarizan akımlardaki azalma veya I_{to} , I_{K-ATP} gibi repolarizan akımlardaki artış; sağ ventrikül epikardial aksiyon potansiyeli çentiğine ve J noktasının elevasyonuna yol açar. Bu da 12 derivasyonlu EKG'de semer gibi içi çökük (saddleback) olan ST elevasyonuna yol açar (112). Ayrıca bu akımdaki değişiklikler sağ ventrikül epikardial hücrelerin faz-1'in sonunda ya tam yada hiç repolarizasyonuna yol açar. Bu durum sağ ventrikül epikardiyumda kubbe şeklinin kaybolmasına yol açarak

TRD'yi arttırır. Bu da EKG'de eyer şeklinde (coved) ST elevasyonu olarak görülür. QT intervali normaldir, fakat Tp-e süresi ise belirgin artarak eyer şeklinde ST elevasyonu olan prekordial derivasyonlarda Tp-e/QT oranında artışa yol açmaktadır. EKG'deki bu ST segment morfolojisindeki farklılıklar Tp-e intervali ve Tp-e/QT oranında artışa yol açmaktadır. Eyer şeklinde ST segment elevasyonu olan brugada sendromunda, diğer formlara göre daha fazla ani kardiyak ölüm riski saptanmıştır (113).

Kısa QT sendromu, EKG'de QT intervali 360 ms den küçük olduğu heterojen genetik bir hastalıktır. Bugüne kadar, çeşitli iyon kanallarını kodlayan 5 tane gende mutasyonun olduğu familyal ve sporadik vakalar bildirilmiştir (114).

Akut ST elevasyonlu MI (STEMI) geçiren hastalarda, MI erken evrelerinde VT, VF ve ani kardiyak ölüm oranı yüksektir. MI akut evresinde kalp kaslarında oksijenizasyon, pH, akım, elektrokimyasal gradientler, intersellüler ve intrasellüler iyon kanallarında değişiklikler meydana gelmektedir. Yan ve ark. epikardiyal aksiyon potansiyel kubbesi süresince meydana gelen geçici dışa potasyum akımlarının kaybı sonucu oluşan faz-2 reentrisi coupled ekstrasistollere (R on T) yol açarak VF'ye neden olduklarını belirtilmiştir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Populasyon

Çalışma hastaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine değişik nedenlerle başvuran ve sonrasında ekokardiyografik olarak MAK tespit edilen hastalar arasından seçilmiştir (50 hasta; 27 kadın, 23 erkek, Ortalama yaş: $71,6 \pm 8,0$). Kontrol grubu ise benzer yaş ve cinsiyet grubunda, EKO ile olarak MAK tespit edilmeyen sağlıklı bireyler arasından seçilmiştir (50 hasta; 26 kadın, 24 erkek, Ortalama yaş: $69,3 \pm 6,2$). Çalışmaya alınan tüm bireylere araştırma ile ilgili bilgi verilerek bilgilendirilmiş yazılı onam formları alınmıştır.

Çalışma öncesinde tüm hastalardan detaylı anamnez alındı ve hastalara fizik muayene yapıldı. Çalışma grubuna elektrokardiyografik ve ekokardiyografik inceleme yapılmadan önce tam kan sayımı, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyonları karaciğer fonksiyonları ve lipid profili için kan örneği alındı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi. Yaş, cinsiyet, kalp hızı, vücut kitle indeksleri (VKİ) ($\text{VKİ}; \text{kg cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle (kg/ m}^2\text{) hesaplandı}$), hipertansiyon (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya iki kez ölçülen kan basıncının 140/90 üzerinde olması), diabetes mellitus (DM, diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl'nin üzerinde olması), KAH (anjiyografik olarak %50 veya daha fazla koroner lezyon varlığı veya daha önce koroner by-pass veya perkütan koroner girişim öyküsü olması), özellikleri kaydedildi. Çalışma protokolü İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışma ve kontrol grubuna aşağıdaki dışlama kriterleri uygulandı.

- Hipertansiyonu olanlar
- Gebe olanlar
- KBY, karaciğer ve akciğer hastalığı olanlar
- Sol ventriküler global ve sistolik disfonksiyonu olanlar
- Orta ve ciddi kalp kapak hastası olanlar
- Konjenital kalp hastalığı olanlar
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- Ritim bozukluğu olanlar
- Sinüs ritminde olup antiaritmik, trisiklik antideprasanlar, antihistaminik, antipsikotik ilaç kullananlar
- Diyabeti olanlar
- Elektrolit bozukluğu olanlar
- EKG’de U dalgası olanlar
- Malignitesi olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler.

3.2. Yöntem

3.2.1. Elektrokardiyografi

Oniki derivasyonlu EKG kaydı, 50 mm/sn kağıt hızında, Nihon Kohden (Tokyo, Japan) markalı cihaz ile yapıldı. Kayıt sırasındaki kalp hızı istirahat kalp hızı olarak kabul edildi. QT ve Tp-e süresi ölçümleri büyüteç kullanılarak yapıldı. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan aralık QT süresi olarak kabul edildi. 12 derivasyondan ölçülen en uzun QT süresi maksimum QT (QTmaks), en kısa QT süresi minimum QT (QTmin) süresi olarak tanımlandı. Maksimum QT süresinden minimum QT süresi çıkartılarak QTd hesaplandı. Prekordial derivasyonlardan Tp-e süresi ölçüldü. Ölçülen değerler Bazett formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi. Bu ölçümlerden düzeltilmiş QT süresi ($cQT:QT/\sqrt{RR}$) ve düzeltilmiş Tp-e süresi ($cTp-e:Tp-e/\sqrt{RR}$), $cTp-e/QT$ oranı hesaplandı.

3.2.2. Transtorasik Ekokardiografi

Çalışmaya alınan tüm hastaların transtorasik EKO ile değerlendirmeleri Philips Medical Systems IE-33 (Bothell, USA) marka EKO cihazı kullanılarak yapıldı. 2,5

2.5 MHz'lik S5-1 bir transdüser ile lateral dekübitis pozisyonunda parasternal uzun eksen ve kısaeksen, apikal pencereden dört boşluk ve iki boşluk görüntüler elde edildi. American Society of Echocardiography standartlarına göre M-mod, ikiboyutlu (2D), pulse Doppler, renkli Doppler ve doku Doppler görüntü ve ölçümler elde edilerek değerlendirildi (116).

Parasternal uzun aks görüntüsünden maksimum interventriküler septum diyastolik kalınlığı (İVS, mm) ve posterior duvar diyastolik kalınlığı (PD, mm), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ, mm) ve sol ventrikül sistol sonu çapları (SV SSÇ, mm), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF, %), sol atriyum çapı (mm) ve aort kökü (mm) ölçüldü.

Apikal dört boşluk görüntüsünden pulsed Doppler ile mitral kapak uçlarından erken (E, cm/sn) ve atrial (A, cm/sn) pik hızlar, E/A oranı, E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ, mm), izovolemik relaksasyon zamanı (İVRZ, mm) ve izovolemik kontraksiyon zamanı (İVKZ, mm) hesaplandı. Doku Doppler ölçümleri septal mitral anulusdan alınarak erken diyastolik miyokardiyal (E_m , cm/sn) ve geç diyastolik miyokardiyal (A_m , cm/sn) pik hızları ve E/E_m oranı kaydedildi.

M-mode görüntülerde, posterior mitral kapağın arkasında ve sol ventrikül arka duvarına paralel olarak seyreden, 2-D EKO'dan elde edilen görüntülerde parasternal uzun eksen ve apikal dört boşlukta mitral lifletlerin arkasında veya altında, parasternal kısa eksen de ise atriyoventriküler oluktaki parlak ekodens bandlar, MAKolarak değerlendirildi.

3.2.3. İstatistik

İstatistiksel analiz için SPSS bilgisayar programı kullanıldı (Version.22.0, SPSS, Chicago, IL, USA). Nicel veriler ortalama±standart sapma şeklinde, nitel veriler sayı ve yüzde (%) ile özetlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi ile Yates düzeltilmiş Ki-kare testi kullanıldı. Hasta grubunda nicel veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. $P<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 50 adet MAK'lı hasta ve 50 adet kontrol vakası alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda KAH insidansı MAK grubunda daha yüksekti (MAK grubunda 18 hastada, kontrol grubunda 16 hastada, $p=0,833$). Yaş, cinsiyet, açlık kan şekeri, sigara, VKİ ve kalp hızı açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	MAK grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
Yaş (yıl)	71,6±8,0	69,3±6,2	0,180
Cinsiyet			
Erkek	23 (%46)	24 (%48)	0,841
Kadın	27 (%54)	26 (%52)	
KAH n (%)	18 (%36)	16 (%32)	0,833
VKİ (kg/m²)	27,9 ±2,7	27,9±3,3	0,392
Sigara n (%)	8 (%16)	10 (%20)	0,795
SKB (mmHg)	125,2±10,8	124,1±8,4	0,587
DKB (mmHg)	72,2±7,0	72,4±6,7	0,896
Kalp hızı (vuru/dakika)	77,74±11,7	74,7±9,9	0,166
Hemoglobin (g/dl)	13,4±1,3	13,7±1,3	0,192
Açlık kan glukoza (mg/dl)	99,2±9,6	95,4±13,3	0,105
Kreatinin (mg/dl)	0,68±0,3	0,72±0,3	0,520
Total kolesterol (mg/dl)	206,1±35,4	206,7±38,8	0,942
HDL-Kolesterol (mg/dl)	37,5±9,7	40,8±8,2	0,070
LDL-Kolesterol (mg/dl)	119,8±25,9	128,0±33,0	0,167
Na (mmol/L)	138,1±3,2	138,8±3,7	0,295
K (mmol/L)	4,2±0,5	4,3±0,3	0,677
Ca (mg/dl)	9,2±0,6	9,2±0,5	0,962
AST (U/L)	23,9±9,3	22,3±5,5	0,288
ALT (U/L)	23,9±8,4	23,0±5,4	0,522

KAH: Koroner arter hastalığı; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **HDL:** Yüksek yoğunluklu liprotein, **LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein, **AST:** Aspartat aminotransferaz; **ALT:** Alanin transaminaz.

Çalışmaya alınan hastaların iki boyutlu ekokardiyografik bulguları Tablo 3’de verilmiştir. Gruplar arasında EF, SVDSÇ, SVSSÇ, İVS ve PD arasında belirgin bir farklılık gözlenmezken sol atriyum’da (MAK grubunda $37,3\pm4,7$ kontrol grubunda $33,6\pm3,7$; $p<0,001$) belirgin bir farklılık vardı.

Tablo 4.2. Grupların 2D ekokardiyografik parametrelerinin kıyaslanması

Değişkenler	MAK grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
EF (%)	$59,7\pm8,9$	$61,9\pm2,8$	0,091
SVDSÇ (mm)	$43,7\pm5,3$	$42,5\pm3,5$	0,190
SVSSÇ (mm)	$30,7\pm4,1$	$30,9\pm3,4$	0,854
İVS (mm)	$10,9\pm1,1$	$10,4\pm1,1$	0,520
PD (mm)	$9,7\pm1,2$	$9,6\pm1,1$	0,739
Aort kökü (mm)	$22,3\pm2,8$	$22,1\pm2,8$	0,750
Sol atriyum (mm)	$37,3\pm4,7$	$33,6\pm3,7$	<0,001

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; **SVDSÇ:** Sol ventrikül diyastol sonu çapı; **SVSSÇ:** Sol ventrikül sistol sonu çapı; **İVS:** İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı; **PD:** Posterior duvar diyastolik kalınlığı.

Çalışmaya alınan hastaların pulse-Doppler bulgularının kıyaslanması Tablo 4’de gösterilmiştir. MAK’ı olanlarla olmayanlar kıyaslandığında İVRZ, İVKZ, EDZ ve E_m süreleri ile E/E_m oranı ve A hızı arasında kontrol grubunda $9,0\pm2,4$; $p=0,029$) arasında belirgin farklılık tespit edildi. MAK grubunda kontrol grubuna göre E hızı ($54,4\pm13,0$ karşılık $65,9\pm15,6$; $p=0,000$), E_m hızı ($6,8\pm2,2$ karşılık $7,7\pm2,3$; $p=0,072$) ve E/A ($77,7\pm19,8$ karşılık $0,91\pm0,27$; $p=0,000$) ile E/E_m oranında ($7,7\pm2,3$ karşılık $9,9\pm8,8$; $p=0,920$) azalma izlenirken; A hızı ($77,7\pm19,8$ karşılık $74,1\pm13,2$; $p=0,204$) ve A_m hızında ($10,2\pm2,7$ karşılık $9,0\pm2,4$; $p=0,029$) artış izlendi. anlamlı farklılık bulunmazken E hızı (MAK grubunda $54,4\pm13,0$ kontrol grubunda $65,9\pm15,6$; $p=0,000$), E/A oranı (MAK grubunda $0,73\pm0,19$ kontrol grubunda $0,91\pm0,27$; $p=0,001$), A_m süresi (MAK grubunda $10,2\pm2,7$

Tablo 4.3. Grupların pulsed ve doku doppler parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	MAK grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
E hızı (cm/sn)	54,4±13,0	65,9±15,6	0,000
A hızı (cm/sn)	77,7±19,8	74,1±13,2	0,204
E/A oranı	0,73±0,19	0,91±0,27	0,000
İVRZ (ms)	88,0±14,3	93,3±13,5	0,061
İVKZ (ms)	48,0±14,3	53,3±13,5	0,061
EDZ (ms)	219,2±34,4	209,0±30,8	0,145
Em (cm/sn)	6,8±2,2	7,7±2,3	0,072
Am (cm/sn)	10,2±2,7	9,0±2,4	0,029
E/Em oranı	7,7±2,3	9,9±8,8	0,920

E: Erken diastolik mitral kapak pik hızı; **A:** Geç diastolik miyokardiyal pik hızı; **İVKT:** İzovolemik kontraksiyon zamanı; **İVRZ:** İzovolemik relaksasyon zamanı; **EDZ:** E dalgası deselerasyon zamanı; **Am:** Geç diastolik miyokardiyal pik hızı; **Em:** Erken diastolik miyokardiyal pik hızı.

Çalışmaya alınan hastaların elektrokardiyografik bulgularının kıyaslanması Tablo 5’de gösterilmiştir. MAK’ı olanlarla olmayanlar kıyaslandığında QT maks, cQT maks, QT min, QTd ve cQTd süreleri arasında anlamlı farklılık izlenmezken cQTmin (390,1±31,5 karşılık 373,8±26,1; p=0,006), Tp-e süresi (75,8±11,6 karşılık 62,1±8,7; p<0,001), cTp-e süresi (84,9±14,3 karşılık 67,5±9,7; p<0,001), Tp-e/QT oranı (0,19±0,02 karşılık 0,15±0,02; p<0,001) cTp-e/QT oranı (0,19±0,03 karşılık 0,15±0,02; p<0,001) arasında belirgin farklılık izlendi.

MAK grubunda kontrol grubuna göre QT maks (392,0±31,5 karşılık 391,7±23,4; p=0,957), cQT maks (435,8±42,5 karşılık 426,8±31,1; p=0,230) ve cQT min (390,1±31,5 karşılık 373,8±26,1; p=0,006) süreleri ile Tp-e süresi (75,8±11,6 karşılık 62,1±8,7; p<0,001), cTp-e süresi (84,9±14,3 karşılık 67,5±9,7; p<0,001), Tp-e/QT oranı (0,19±0,02 karşılık 0,15±0,02; p<0,001) ve cTp-e/QT oranında (0,19±0,03 karşılık 0,15±0,02; p<0,001) artış izlendi. Kontrol grubunda QT min (343,0±17,4 karşılık

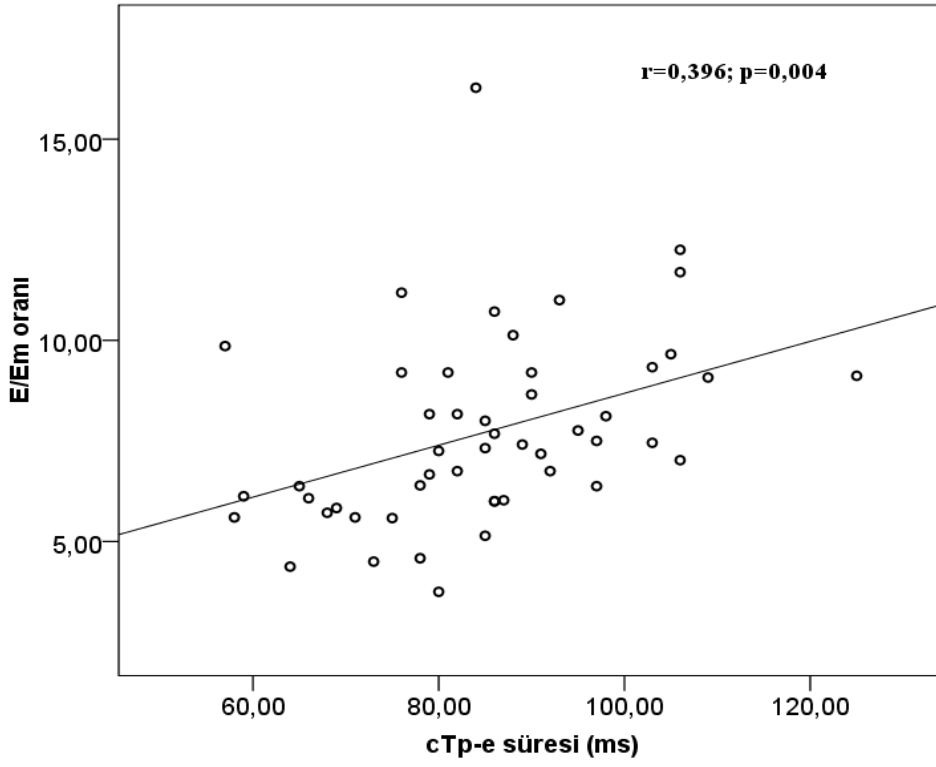
340,1±53,2; p=0,711), QTd (48,7±15,6 karşılık 44,54±22,2; p=0,283) ve cQTd (52,9±16,9 karşılık 51,3±24,9; p=0,702) sürelerinde artış izlendi.

Tablo 4.4. Grupların elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

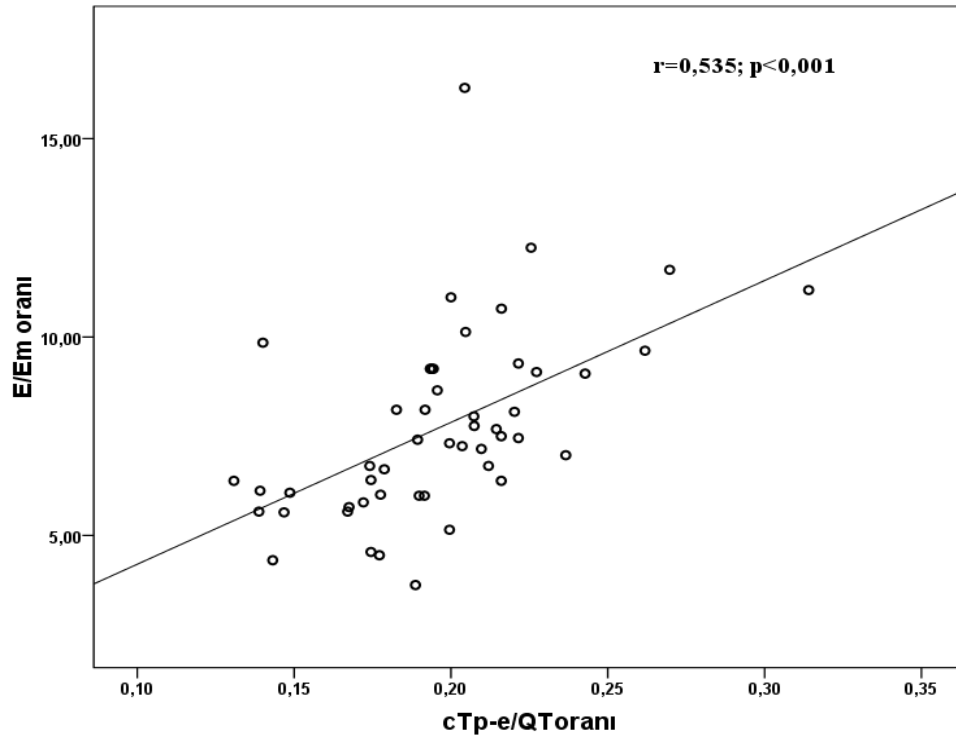
Değişkenler	MAK grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p değeri
QT maks (ms)	392,0±31,5	391,7±23,4	0,957
cQT maks (ms)	435,8±42,5	426,8±31,1	0,230
QT min (ms)	340,1±53,2	343,0±17,4	0,711
cQT min (ms)	390,1±31,5	373,8±26,1	0,006
QTd (ms)	44,54±22,2	48,7±15,6	0,283
cQTd (ms)	51,3±24,9	52,9±16,9	0,702
Tp-e (ms)	75,8±11,6	62,1±8,7	<0,001
cTp-e (ms)	84,9±14,3	67,5±9,7	<0,001
Tp-e/QT oranı	0,19±0,02	0,15±0,02	<0,001
cTp-e/QT oranı	0,19±0,03	0,15±0,02	<0,001

QT maks: Maksimum QT süresi; **cQT maks:** Düzeltilmiş QT süresi **QT min:** Minimum QT süresi; **cQT:** Düzeltilmiş minimum QT süresi; **QTd:** QT dispersiyonu; **cQTd:** Düzeltilmiş QT dispersiyonu; **Tp-e:** Transmural repolarizasyon dispersiyonu; **cTp-e:** Düzeltilmiş transmural repolarizasyon dispersiyonu.

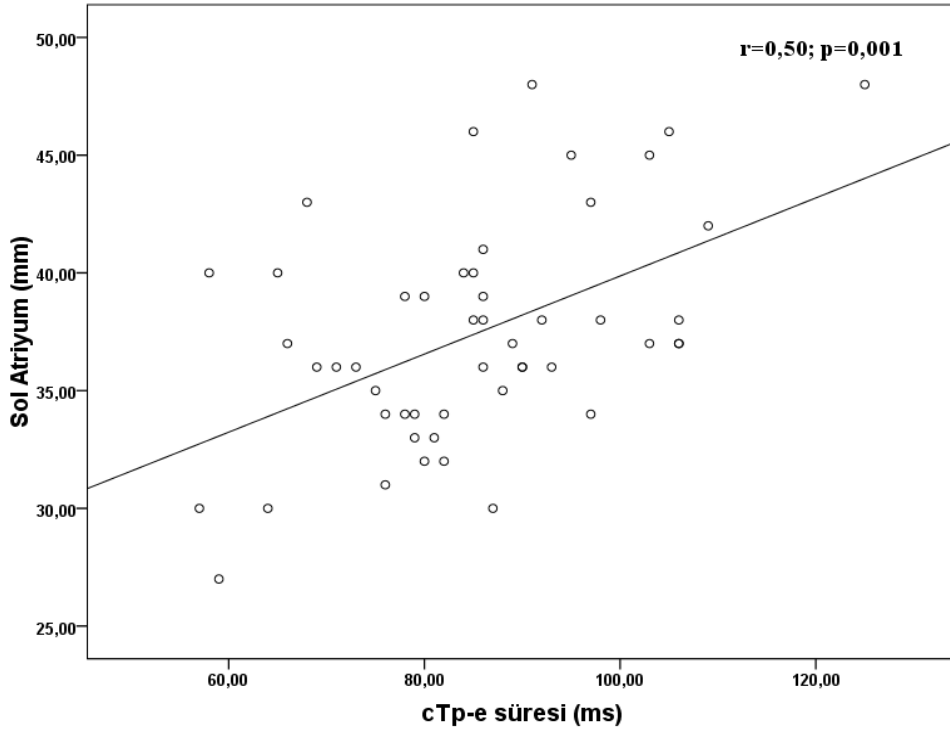
MAK grubunda E/Em oranı ile cTp-e süresi (r=0,396; p=0,004) ve E/Em oranı ile cTp-e/QT oranı (r=0,535; p<0,001) arasında pozitif korelasyon izlendi (şekil-8, şekil-9). Ayrıca MAK grubunun sol atriyum ile cTp-e süresi (r=0,50; p=0,001) ve sol atriyum ile cTp-e/QT oranı (r=0,31; p=0,028) arasında pozitif korelasyon izlendi (şekil-10, şekil-11).



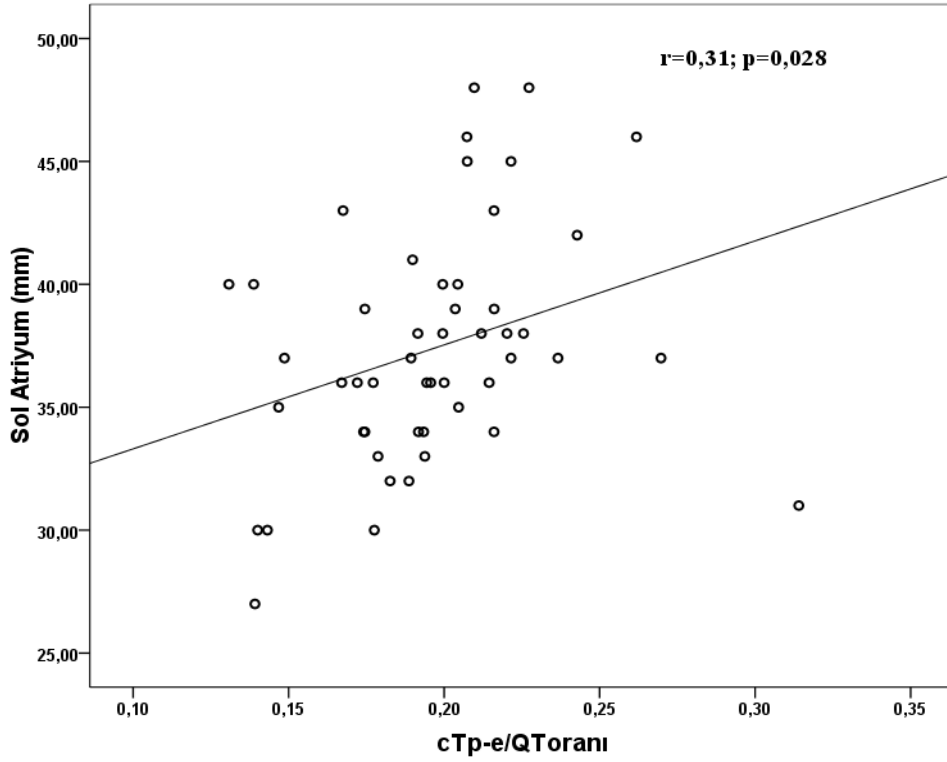
Şekil 4.1. MAK grubunda E/Em oranı ile cTp-e süresi arasındaki ilişki.



Şekil 4.2. MAK grubunda E/Em oranı ile cTp-e/QT oranı arasındaki ilişki.



Şekil 4.3. MAK grubunda Sol Atriyum ile cTp-e süresi arasındaki ilişki.



Şekil 4.4. MAK grubunda Sol Atriyum ile cTp-e/QT oranı arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada asemptomatik MAK olan hastalarda ventrikül repolarizasyonu ile depolarizasyonunu gösteren EKG parametreleri çalışıldı. MAK grubunda ventrikül repolarizasyonunu gösteren Tp-e süresi, cTp-e süresine Tp-e/QT oranı gibi VRD'yi gösteren parametrelerde artış izlendi. Ayrıca MAK'lı hastaların diyastolik disfonksiyonunu gösteren ekokardiyografik parametreler ile bu VRD parametreleri arasında ciddi ilişki olduğu gösterildi.

MAK, sıklığı yaşla artan ve kadınlarda daha sık görülen mitral kapağın fibröz iskeletinin kronik dejeneratif noninflamatuvar hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda MAK'ın varlığı yüksek kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117).

MAK, aort kapak kalsifikasyonu ve koroner aterosklerozun aynı etyolojiden kaynaklandıklarını ve aslında aynı hastalığın farklı formları olduklarını ileri sürülmüştür (41). MAK, KAH'ın yaygınlığını gösteren bağımsız bir prediktör olabileceği savunulmuştur (118). Boon ve ark. MAK ve aort kapak kalsifikasyonunun yaygın aterosklerozun bulgusu olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (119). Buna ek olarak MAK, AF, aterosklerotik hastalık ve inme ile ölümü kapsayan kardiyovasküler olayların yan etkisi ile ilişkilidir (120).

Yapılan çalışmalarda MAK'lı hastalarda sol atriyumun geniş olduğu ve AF gelişimi açısından yüksek insidansa sahip olduğu gösterilmiştir (121). MAK'da sol atrium büyümesinde MAK'a eşlik eden komorbid hastalıklarında etkisi olabilmektedir (42). Ayrıca MAK sklerodejeneratif bir hastalık olduğundan dolayı sol atriumun inflamasyonuna ve artmış "stiffness" a neden olmaktadır. Bu da diastolik disfonksiyona ve sonrasında sol atriumun büyümesine yol açmaktadır. Aynı mekanizmayla da inter ve intra-atrial iletim aşamalarına müdahale ederek iletim defektleri oluşturmaktadır (37).

Bizim çalışmamızda MAK'lı hastalarda sol atriyum çapının belirgin arttığı görüldü. Ayrıca bu hastalarda sol atriyum ile cTp-e süresi ve sol atriyum ile cTp-e/QT oranı arasında pozitif korelasyon izlendi.

MAK ile birlikte diyastolik disfonksiyonun yaygın birlikteliği iyi bilinmektedir. MAK'da sol ventrikülün yetersiz relaksasyonu ve posterior kapakçığın hareketindeki kısıtlılık diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır (122). Ayrıca ileri yaş ve komorbid hastalıklar sol ventrikülde fibroz doku artışına yol açarak gevşeme kusuruna yol açmaktadırlar. Bizim çalışmamız da MAK grubunda diastolik disfonksiyon bozukluğu kontrol grubuna göre belirgindi. Sauer ve ark. 84 hastayı kapsayan bir çalışmada Em ve E/Em oranı ile Tp-e süresi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdiler. Aynı çalışmada diyastolik disfonksiyon gradesi arttıkça Tp-e süresinin arttığını belirtirler (123). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da MAK'lı hastalarda diyastolik disfonksiyonun E/Em oranı parametresi ile cTp-e süresi ve cTp-e/QT oranı arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Ventrikül miyokard repolarizasyonu QT süresi ve T dalgası ölçümleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalarla yapılan araştırmalarda repolarizasyon heterojenitesinin aritmi uyarılmasıyla olan ilgisi ortaya konulmuştur (124). Klinik ve deneysel birçok araştırmada primer veya sekonder QT aralığı uzamasının VA'ler için predispozan faktör olduğu gösterilmiştir (125). QT dispersiyonu VA'lerin indeksi olarak kabul edilmiştir (126). Akut koroner sendrom, VA'lar ve kardiyak otonomik nöropatinin de bulunduğu çok çeşitli hastalıkta ve klinik tablolarda QT dispersiyonunda artış olduğu gösterilmiştir (127-128). Piori ve ark. idiyopatik uzun QT sendromunda QTd'nin artmış olduğunu gösterdiler (129). Taşolar ve ark. (130). MAK'lı hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında QTd ve cQTd parametrelerinde anlamlı farklılık izlememişler. Benzer şekilde bizim çalışmamızda MAK'lı hastalar ile kontrol grubu arasında QTd ve cQTd parametrelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

Buna karşın QTd'nin VRD'yi tam olarak göstermediğini belirten çalışmalarda mevcuttur. Bazı çalışmalarda QT dispersiyonu ventriküler repolarizasyondaki heterojeniteyi doğrudan göstermediği ortaya konulmuştur (131). Somberg ve ark. QTd'nin ventriküler heterojeniteyi tam olarak göstermediğini, QT süresini arttıran ilaçların takibinde kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (132). Yamaguchi ve ark. yaptığı çalışmada edinsel uzun QT sendromunda Tp-esüresinin QTc ve QTd ile karşılaştırıldığında TdP'yi öngörmeye daha değerli olduğunu göstermişler ve aynı

zamanda ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin ölçümü için QTd'nin kullanımında kısıtlılık olduğunu belirtmişlerdir (133).

Son yıllarda, Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı gibi daha yeni EKG parametreler ile VRD'nin değerlendirilebileceği, bu parametrelerinde QT süresi ve QTd gibi ventrikül aritmiler ve kardiyovasküler ölüm için öngördürücü olduğu bildirilmiştir (6, 7, 108-133). Bildiğimize göre MAK'ın Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranını nasıl etkilediğine dair literatürde yapılan bir çalışma yoktur. Literatürde DII, V5 ve V6 derivasyonlarından QTd'nin hesaplandığı belirtilmiştir, Tp-e süresi ise hangi derivasyonlardan ölçüleceği net olarak belirtilmemiş olup genellikle prekordiyal derivasyonlardan ölçümler yapılmıştır. Bizde çalışmamızda V6 derivasyonundan ölçülen Tp-e süresini kullandık.

Artmış Tp-e süresi ventriküler aritmileri ve kardiyovasküler olayları öngörmede faydalı ve kullanışlı bir parametredir (134). Ayrıca, Tp-e süresi ve QT süresi gibi parametreler vücut kitlesinden ve kalp hızından etkilendiği, Tp-e/QT oranının ise etkilendiği ve ventrikül aritmileri öngörmede Tp-e süresi ile QTd'den daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (108).

Hevia ve ark. Brugada sendromlu hastaların risk stratifikasyonunda Tp-e süresini kullanmanın faydalı olduğunu ortaya koymuşlardır. 29 hastayı içeren prospektif bir çalışmalarında 11 ile 108 aylık periyot boyunca hastaları takip etmişler, Tp-e süresi artan hastalarda rekürren kardiyak olayların insidansında belirgin bir artış olduğunu gösterdiler (135). Brugada sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, edinsel ve konjenital uzun QT sendromunda; TdP ve ani kardiyak ölümler artmış Tp-e süresi ile ilişkili bulunmuştur (136).

Başarılı primer pekütan koroner girişim yapılan STEMI geçiren 338 hastayı içeren bir çalışmada, Tp-e/QT oranı yüksek olan hastalar da hastane içi ölüm oranı ve kardiyak olaylar daha fazla görülmüştür. Aynı çalışmada taburculuk sonrası tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve kardiyak ölümlerde artmış Tp-e/QT oranının bağımsız bir prediktör olduğu belirtilmiştir (7). Shu ve ark. (137) 120 STEMI hastasını kapsayan çalışmalarında maling VA geçiren hastalarda aritmi öyküsü olmayanlara göre Tp-e/QT oranının arttığını belirtmişlerdir.

Kısa QT sendromlu 6 hastayı kapsayan bir çalışmada, ortalama cQT ve Tp-e süresi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. Fakat Tp-e/QT oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı ve kısa QT sendromunda Tp-e/QT oranının daha değerli olduğu izlenmiştir (108). Taşolar ve ark.(138) sigara içen sağlıklı bireylerde, sigara içmeyen sağlıklı bireylere göre Tp-e süresi, cTp-e süresi ve

Tp-e /QT oranının arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca bu belirteçler ile sigara miktarı arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişler. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da MAK'lı hastalarda Tp-e süresi, cTp-e süresi ve Tp-e /QT oranının arttığını tespit ettik. Ancak çalışmamızın kesitsel-gözlemsel olması, hastaların aritmik olay veya klinik olarak takiplerinin yapılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarından birisidir.



6. SONUÇ

Aseptomatik MAK'lı hastalarda ventriküler aritmilerin indeksi olan Tp-esüresi, cTp-e süresive QT/Tp-e oranında artış izlenmiştir. Artmış Tp-e süresi, cTp-e süresi ve Tp-e/QT oranı parametreleri MAK'ı olan hastalarda VA sıklığındaki artışın bir ön belirteci olabilir. Bu alanda MAK'lı hastalarda VA sıklığı ile ventriküler repolarizasyon belirteçleri arasındaki ilişkini gösteren ileri dönük daha büyük popülasyonlu uzun takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Mitral anuler kalsifikasyon (MAK) yaşlı genel popülasyonda yüksek olup kardiyovasküler hastalıkların bir manifestasyonu olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda elektrokardiyogramda T dalgasının tepe noktası ile sonu arasındaki sürenin (Tp-e) transmural repolarizasyon dispersiyonuna karşılık geldiği, Tp-e süresindeki uzama ve Tp-e/QT oranındaki artışın ventriküler aritmiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız MAK'ı olan hastalarda ventriküler repolarizasyonunu Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı ile değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: 50 MAK hastası ile (27 kadın, 23 erkek, ortalama yaş $71,6 \pm 8,0$ yıl) MAK'ı olmayan 50 hasta (26 kadın, 24 erkek, ortalama yaş $69,3 \pm 6,2$ yıl) çalışmaya alındı. Tüm çalışma grubuna ayrıntılı fizik muayene ekokardiyografik inceleme yapıldı. Maksimum QT, minimum QTve Tp-e süresi 12 derivasyonlu elektrokardiyogramdan ölçüldü, ölçümler kalp hızına göre düzeltildi. QT dispersiyonu ve Tp-e/QT oranı hesaplandı. Bu parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre MAK'lı hastalarda Tp-e süresi ($75,8 \pm 11,6$ karşılık $62,1 \pm 8,7$; $p < 0,001$), cTp-e süresi ($84,9 \pm 14,3$ karşılık $67,5 \pm 9,7$; $p < 0,001$), Tp-e/QT oranı ($0,19 \pm 0,02$ karşılık $0,15 \pm 0,02$; $p < 0,001$), cTp-e/QT oranı ($0,19 \pm 0,03$ karşılık $0,15 \pm 0,02$; $p < 0,001$), cQTmin ($390,1 \pm 31,5$ ms karşılık $373,8 \pm 26,1$; $p = 0,006$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi.

MAK grubunda E/Em oranı ile cTp-e süresi ($r = 0,396$; $p = 0,004$) ve E/Em oranı ile cTp-e/QT oranı ($r = 0,535$; $p < 0,001$) arasında pozitif korelasyon vardı. Ayrıca MAK grubunda sol atriyum ile cTp-e süresi ($r = 0,50$; $p = 0,001$) ve sol atriyum ile cTp-e/QT oranı ($r = 0,30$; $p = 0,028$) arasında pozitif korelasyon izlendi. QTmaks ve QTd gruplar arasında benzer idi.

Sonuç: Çalışmamıza göre MAK'ı olan hastalarda MAK'ı olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında Tp-e süresi, cTp-e süresi, Tp-e/QT oranı ve cTp-e/QT oranı anlamlı olarak yüksek idi.

Anahtar Kelimeler: Mitral annüler kalsifikasyon; Tp-e süresi; Tp-e/QT oranı.



8. SUMMARY

Objective: Mitral annular calcification (MAC) is a common clinical entity in the elderly population and it is regarded as a manifestation of cardiovascular disease. Recent studies have shown that prolongation of the interval between the peak and the end of T wave on electrocardiogram (Tp-e), which is accepted as an index of transmural dispersion of ventricular repolarization, and Tp-e/QT ratio are associated with ventricular arrhythmia. In the present study, we aimed to evaluate ventricular repolarisation by using Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with MAC.

Material and Method: Fifty patients with MAC (27 females and 23 males; mean age 71.6 ± 8.0 years) and 50 patients without MAC (26 females and 24 males; mean age 69.3 ± 6.2 years) were included in the study. All participants underwent detailed physical and transthoracic examinations. Maximum and minimum QT and Tp-e intervals as well as corrected values according to heart rate were calculated from 12-derivations electrocardiography. QT dispersion and Tp-e / QT ratio were calculated. All parameters were compared between groups.

Results: Patients with MAC had significantly higher values of Tp-e interval (75.8 ± 11.6 vs 62.1 ± 8.7 ; $p < 0.001$), cTp-e interval (84.9 ± 14.3 vs 67.5 ± 9.7 ; $p < 0.001$), Tp-e/QT ratio (0.19 ± 0.02 vs 0.15 ± 0.02 ; $p < 0.001$), cTp-e/QT ratio (0.19 ± 0.03 vs 0.15 ± 0.02 ; $p < 0.001$), cQTmin (390.1 ± 31.5 vs 373.8 ± 26.1 ; $p = 0.006$) when compared to control subjects.

There were positive correlations between E/Em ratio and cTp-e interval ($r = 0.396$; $p = 0.004$), and between E/Em ratio and cTp-e/QT ratio ($r = 0.535$; $p < 0.001$) in the MAC group. Further, positive correlations were found between left atrium and cTp-e interval ($r = 0.50$; $p = 0.001$), left atrium and cTp-e / QT ratio ($r = 0.30$; $p = 0.028$) in the MAC group. QTmax and QTd was similar between groups.

Conclusion: According to our study findings, patients with MAC had elevated Tp-e interval, cTp-e interval, Tp-e/QT ratio and cTp-e/QT ratio in comparison to those without MAC.

Key words: Mitral annular calcification; Tp-e interval; Tp-e/QT ratio.



9. KAYNAKLAR

1. D'Cruz I, Panetta F, Cohen H, Glick G. Submitral calcification or sclerosis in elderly patients: M-Mode and two-dimensional echocardiography in "mitral anulus calcification". *American Journal of Cardiology* 1979;44:31-38.
2. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, Belanger AJ, Comai K, Fuller DL, *et al.* Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327(6):374-9.
3. Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161-4.
4. Fox CS, Parise H, Vasan RS, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, *et al.* Mitral annular calcification is a predictor for incident atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2004;173:291-294.
5. Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation* 2006;113(6):861-6.
6. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, Van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008;41(6):575-80.
7. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, *et al.* Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;35(9):559-64.
8. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972;46(2):227-39.
9. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002;88(Suppl IV):iv5-iv10.
10. Yellin EL, Peskin C, Yoran C, Koenigsberg M, Matsumoto M, Laniado S, *et al.* Mechanism of mitral motion during diastole. *Am J Physiol* 1981;24:38-97
11. Levine RA, Triulz MO, Haringan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation* 1987;75:756-63.

12. Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001:1643-722.
13. Aronow WS. Mitral annular calcification: significant and worth acting upon. *Geriatrics* 1991;46(4):73-5.
14. Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:14.
15. Hirschfeld DS, Emikson BB. Echocardiogram in calcified mitral annulus. *Am J Cardiol* 1975;36:354-6.
16. Forman MB, Virmani R, Robertson RW. Mitral annular calcification in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1984;85:367-71.
17. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, *et al*. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-6.
18. Roberts WC, Waller BF. Mitral valve "annular" calcium forming a complete circle or "O" configuration: Clinical and necropsy observations. *Am Heart J* 1981;101(5):619-21.
19. Nestico PF, DePace NL, Kotler MN, Rose LI, Brezin JH, Swartz C, *et al*. Calcium and phosphorus metabolism in dialysis patient with and without mitral annular calcium. Analysis of 30 patients. *Am J Cardiol* 1983;51:497.
20. Fox E, Harkins D, Taylor H, McMullan M, Han H, Samdarshi T, *et al*. Epidemiology of mitral annular calcification and its predictive value for coronary events in African Americans: the Jackson Cohort of the Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Am Heart J* 2004;148(6):979-84.
21. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2006;151(1):39-47.
22. Lindsay S. The cardiovascular system in gargolism. *Br. Heart J* 1950;12:17.
23. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983;51(6):1005-28.
24. Ziyrek M, Tayyareci Y, Yurdakul S, Sahin ST, Yildirimtürk O, Aytekin S. Association of mitral annular calcification with endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness and serum fetuin-A: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13(8):752-8

25. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99(10):1044-59.
26. Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis* 1985;55:299-311.
27. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, *et al.* Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):E10-7.
28. Harpaz D, Auerbach I, Vered Z, Motro M, Tobar A, Rosenblatt S. Caseous calcification of the mitral annulus: a neglected, unrecognized diagnosis. *J Am Soc Echocardiografi* 2001;14(8):825-31.
29. Qasim AN, Rafeek H, Rasania SP, Churchill TW, Yang W, Ferrari VA, *et al.* Cardiovascular risk factors and mitral annular calcification in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013;226(2):419-24.
30. Parker BD, Schurgers LJ, Vermeer C, Schiller NB, Whooley MA, Ix JH. The association of uncarboxylated matrix Gla protein with mitral annular calcification differs by diabetes status: The Heart and Soul study. *Atherosclerosis* 2010;210(1):320-5.
31. Liu SF, Simon MA. Calcification of the mitral valve annulus and its relation to functional valvular disturbance. *Am Heart J* 1954;48:497-505.
32. Nair CK, Runko V, Everson VT, Boghairi A, Mooss AN, Mohiuddin SM, *et al.* Conduction defects and mitral annulus calcification. *Br Heart J* 1980;44:162-167.
33. Adler Y, Fink N, Spector D, Wiser I, Sagie A. Mitral annulus calcification--a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system. *Atherosclerosis* 2001;155:1-8.
34. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Cook C, Hee TT, Sketch MH. Long-term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1989;63(7):465-70.
35. Boon A, Lodder J, Cheriex E, Kessels F. Mitral annulus calcification is not an independent risk factor for stroke: a cohort study of 657 patients. *J Neurol* 1997;244(9):535-41.
36. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, *et al.* M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001;87(9):1051-7.
37. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1979;66(6):967-77.

38. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003;91:3A-6A.
39. Adler Y, Zabarski RS, Vaturi M, Shapira Y, Ehrlich S, Jortner R, *et al.* Association between mitral annulus calcium and aortic atheroma as detected by transesophageal echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1998;81:784-86.
40. Roberts WC. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve. *Am J Cardiol* 1983;51:1005-28.
41. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572-4.
42. Pressman GS, Crudu V, Parameswaran-Chandrika A, Romero-Corral A, Purushottam B, Figueredo VM. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *Int J Cardiol* 2011;146(2):202-6.
43. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992;67(3):236-9.
44. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, *et al.* Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(8):2037-40.
45. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987;2(8564):875-7.
46. Rao AK, Djamali A, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Wolff MR, Stein JH. Mitral annular calcification is associated with reduced left ventricular function and inflammation in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(6):747-50.
47. Aronow WS, Kronzon I. Correlation of prevalence and severity of mitral regurgitation and mitral stenosis determined by Doppler echocardiography with physical signs of mitral regurgitation and mitral stenosis in 100 patients aged 62 to 100 years with mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 1987;60(14):1189-90.
48. Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G, Mallamaci F, Benedetto FA, Cataliotti A, *et al.* Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):479-84.
49. Osterberger LE, Goldstein S, Khaja F, Lakier JB. Functional mitral stenosis in patients with massive mitral annular calcification. *Circulation* 1981;64(3):472-6.
50. Turakhi DP, Sharma S. Mitral annular calcification-a rare cause of acquired mitral valve stenosis. *Indian Heart J* 1987;39(1):65-6.

- 51.** Mellino M, Salcedo EE, Lever HM, Vasudevan G, Kramer JR. Echographic-quantified severity of mitral annulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J* 1982;103(2):222-25.
- 52.** Muddassir SM, Pressman GS. Mitral annular calcification as a cause of mitral valve gradients. *Int J Cardiol* 2007;123(1):58-62.
- 53.** Lev M. Anatomic basis for atrioventricular block. *Am J Med* 1974;37:742-8.
- 54.** Eicher JC, De Nadai L, Soto FX, Falcon-Eicher S, Dobsak P, Zenatta G, *et al.* Bacterial endocarditis complicating mitral annular calcification: a clinical and echocardiographic study. *J Heart Valve Dis* 2004;13:217.
- 56.** Chen MA. Aging changes seen on echocardiography. In: Otto CM, ed. The practice of clinical echocardiography. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. P.952-968.
- 57.** Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008;133(6 Suppl):593-629.
- 58.** Holmes J, Kubo SH, Cody RJ, Kligfield P. Arrhythmias in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy: prediction of mortality by ambulatory electrocardiography. *Am J Cardiol* 1985;55(1):146-51.
- 59.** Zipes DP. Genesis of Cardiac Arrhythmias in Heart Disease. In: Braunwald E ed. A textbook of cardiovascular medicine. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p.581-620.
- 60.** Kostis BJ. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation* 1981;63:636-42.
- 61.** Cernpholl RWF. Treatment and prophylaxis of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;52:552.
- 62.** Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69(2):250-8.
- 63.** Miller JM, Das MK, Yadav AV, Bhakta D, Nair G, Alberte C. Value of the 12-lead ECG in wide QRS tachycardia. *Cardiol Clin* 2006;24:439-51.
- 64.** Young GD, Stiles MK, Sanders P. Ventricular Tachycardia. In: Crawford MH, DiMarco PH, Paulus WJ, eds. Cardiology. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 847-48.
- 65.** Buxton AE, Duc J, Berger EE, Torres V. Nonsustained ventricular tachycardia. *Cardiol Clin* 2000;18(2):327-36.
- 66.** Alzand BS, Crijns HJ. Diagnostic criteria of broad QRS complex tachycardia: decades of evolution. *Europace* 2011;13(4):465-72.

67. Buxton AE, Marchlinski FE, Wakman HL, Flores BT, Cassidy DM, Josephson ME. Prognostic factors in nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1984;53:1275-9.
68. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, Caceres J, Tchou PJ. Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. *Ann Intern Med* 1988;109(11):905-12.
69. Kremers MS, Black WH, Wells PJ, Solodyna M. Effect of preexisting bundle branch block on the elektrocardiographic diagnosis ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988;62(17):1208-12.
70. Eckardt L, Breithardt G, Kirchhof P. Approach to wide complex tachycardias in patients without structural heart disease. *Heart* 2006;92(5):704-11.
71. Kinwall KE, Brown J, Josephson ME. Elektrocardiographic criteria for ventricular tachycardia in wide complex left bundle block morfology tachycardias. *Am J Cardiol* 1988;61:1279-83.
72. Özin B. Nasıl yapalım? / (Aritmi) / Geniş QRS kompleksli taşikardilerin yüzey EKG ile ayırıcı tanısı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2012;40:552-6.
73. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991;83:1649-59.
74. Alzand BS, Manusama R, Gorgels AP, Wellens HJ. An 'almost wide' QRS tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(2):e1-3.
75. Steurer G, Gursoy S, Frey B, Simonis F, Andries E, Kuck K *et al*. The differential diagnosis on the electrocardiogram between ventricular tachycardia and preexcited tachycardia. *Clin Cardiol* 1994;17:306-8.
76. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm* 2008;5(1):89-98.
77. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998;98:2567-73.
78. Whalley DW, Wendt DJ, Grant AO. Electrophysiologic effects of acute ischemia and reperfusion and their role in the genesis of cardiac arrhythmias. In: Podrid PJ, Kowey PR ,eds. *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p.109-130.
79. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, Maggioni A, Mauri F, Santoro E, *et al* . One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989;63:1174-78.

- 80.** De Bakker JM, Van Capelle FJ, Janse MJ, Tasseron S, Vermeulen JT, De Jonge N *et al.* Slow conduction in the infarcted human heart. "Zigzag" course of activation. *Circulation* 1993;88:915-26.
- 81.** Kaplinsky E, Horowitz A, Neufeld HN. Ventricular reentry and automaticity in myocardial infarction. Effect of size of injury. *Chest* 1978;74:66-71.
- 82.** Jensen GV, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Kober L, Nielsen FE, Melchior T, *et al.* Does in-hospital ventricular fibrillation affect prognosis after myocardial infarction? *Eur Heart J* 1997;18:919-24.
- 83.** Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Damato AN, Fisch C, Krikler D, *et al.* "Definition of terms related to cardiac rhythm. WHO/ISFC Task Force". *Eur J Cardiol* 1978;8(2):127-44.
- 84.** Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-9.
- 85.** Davies M, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
- 86.** Eisenberg MS, Halstrom A, Bergner L. Long-term survival after out-of hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1982;306(22):1340-3.
- 87.** Cummins R, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the chain of survival concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:1832-47.
- 88.** Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, *et al.* Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;2:569-74.
- 89.** Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88:782-4.
- 90.** Hodges M, Salerno Q, Erlie D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:694.
- 91.** Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:17-34.
- 92.** Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, *et al.* Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965-70.
- 93.** Erol MK, Çapoğlu İ, Bozkurt E, Umudum Z, Ünüvar N, Alp N. QT Dispersiyonu ile Kanda İnsülin ve Glukoz İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:289-92.

- 94.** Sylven JV, Horacek BM, Spencer CA, Klassen GA, Montague TJ. QT interval variability on the body surface. *J Electrocardiol* 1984;17(2):179-88.
- 95.** Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63(6):342-4
- 96.** 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;74:1113-8.
- 97.** Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, *et al.* Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ Res* 1991;69:1427-49.
- 98.** Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le Marec H. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: evidence for the presence of M cells. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:185-92.
- 99.** Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372-9.
- 100.** Anyukhovsky EP, Sosunov EA, Rosen MR. Regional differences in electrophysiologic properties of epicardium, midmyocardium and endocardium: In vitro and in vivo correlations. *Circulation* 1996;94:1981-8.
- 101.** Sicouri S, Fish J, Antzelevitch C. Distribution of M cells in the canine ventricle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol* 1994;5:824-37.
- 102.** Antzelevitch C. Modulation of Transmural Repolarization. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1047:314-23.
- 103.** Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (I_{Kr} and I_{Ks}) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. *Circ. Res* 1995;76:351-65.
- 104.** Zygmunt AC, Goodrow RJ, Antzelevitch C. I (NaCa) contributes to electrical heterogeneity within the canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(5):H1671-8.
- 105.** Sicouri S, Moro S, Elizari MV. d-sotalol induces marked action potential prolongation and early afterdepolarizations in M but not epicardial or endocardial cells of the canine ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997;2:27-38.
- 106.** Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998;98:1928-36.

107. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko W, *et al.* The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124-52.
108. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Binu M, Green JT, *et al.* Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of Electrocardiology* 2008;41:567-74.
109. Lubinski A, Lewicka NE, Kempa M, Baczynska AM, Romanowska I, Swiatecka G. New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:172-5.
110. Guo D, Zhou J, Zhao X, Gupta P, Kowey PR, Martin J *et al.* L-type calcium channel recovery kinetics versus ventricular repolarization: preserved membrane-stabilizing mechanism across species. *Heart Rhythm* 2008;5:271-9.
111. Shimizu W, Antzelevitch C. Effects of K(+) channel opener to reduce transmural dispersion repolarization and prevent Torsades de Pointes in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation* 2000;102:706-12.
112. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1130-59.
113. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, *et al.* Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-63.
114. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: an overview. *Heart Rhythm* 2007;4:964-72.
115. Yan GX, Joshi A, Guo D, Hlaing T, Martin J, Xu X, *et al.* Phase 2 reentry as a trigger to initiate ventricular fibrillation during early acute myocardial ischemia. *Circulation* 2004;110:1036-41.
116. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 2003;108(9):1146-62.
117. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, Boden-Albala B, Homma S, Sacco RL. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multi ethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(5):617-23.
118. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, Kitagawa T, Ohashi N, Oka T, *et al.* Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;213(1):166-72.

- 119.** Boon A, Cheriex E, Lodder L, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472-74.
- 120.** Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat-Zabarski R, Fink N, *et al.* Mitral annulus calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183-6.
- 121.** Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, *et al.* Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlates in a general population-based sample (the Framingham study). *Am J Cardiol* 1983;51:1375-78.
- 122.** Labovitz AJ, Nelson JG, Windhorst DM, Kennedy HL, Williams GA. Frequency of mitral valve dysfunction from mitral annular calcium as detected by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1985; 55:133-7.
- 123.** Sauer A, Wilcox JE, Andrei AC, Passman R, Goldberger JJ, Shah SJ. Association of the ECG T-Peak to T-End Interval With Echocardiographic Markers of Diastolic Dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:537-43.
- 124.** Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: Dispersiyon of repolarisation or early afterdepolarization? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:172-7.
- 125.** Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, *et al.* The long T syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-44.
- 126.** Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, *et al.* The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:320-8.
- 127.** Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dsipersiyon: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994;71:511-4.
- 128.** Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersiyon and autonomic dsyfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:859-63.
- 129.** Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval: A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;89:1681-89.
- 130.** Taşolar H, Cansel M, Yağmur J, Baktır AO, Ermiş N, Açıkgöz N, *ve ark.* Mitral Anulus Kalsifikasyonu Olan Hastalarda P Dalga ve QT Parametrelerinin Normal Bireylerle Karşılaştırılması. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(1):9-13.
- 131.** Rautaharju PM. Why did QT dispersion die? *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:295-301.

- 132.** Somberg JC, Monar J. Usefulness of QT dispersion as an electrocardiographically derived index. *Am J cardiology* 2002;89:291-4.
- 133.** Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, *et al.* Twave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:671-6.
- 134.** Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The 347 terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality 348 after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 349, 17:85-94.
- 135.** Castro HJ, Antzelevitch C, Tornos BF, Dorantes SM, Dorticos BF, Zayas MR, *et al.* Tpeak-Tend and Tpeak- Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1828-34.
- 136.** Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, *et al.* T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002;25:335-9.
- 137.** Shu J, Li H, Yan G, Cui C. Tp-e/QT ratio as a predictive index of sudden cardiac death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Xi-an Jiaotong Univ Med Sci.* 2010;31:441-3.
- 138.** Tasolar H, Balli M, Bayramoglu A, Otlu YO, Cetin M, Altun B, *et al.* Effect of Smoking on Tp-e Interval, Tp-e/QT and Tp-e/QTc Ratios as Indices of Ventricular Arrhythmogenesis. *Heart Lung and Circulation* 2014;23(9):827-32.