

## بررسی تاثیر کوتاه مدت مصرف سیگار بر میزان همگنی ریپولاریزاسیون بطنی در بیماران نارسایی احتقانی قلب

دکتر محمد اسد پورپیرانفر

گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** در حال حاضر نقش سیگار بر همگنی ریپولاریزاسیون بطنی مورد بحث و اختلاف نظر است. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی نقش تاثیر مصرف کوتاه مدت سیگار بر  $QTd$   $QT$  dispersion) به عنوان معیاری برای ارزیابی میزان همگنی ریپولاریزاسیون بطنی در بیماران دچار نارسایی احتقانی قلب (CHF) و افراد سالم که عادت به مصرف سیگار داشتند، بود.

**روش بررسی:** تحقیق با طراحی تجربی انجام گرفت. در این مطالعه ۴۰ بیمار دچار CHF و ۴۰ فرد سالم (گروه شاهد) که از لحاظ سن و جنس همسان سازی شده بودند که همگی عادت به مصرف سیگار داشتند شرکت داده شدند. میزان  $QTd$  قبل و بلافاصله پس از مصرف یک عدد سیگار حاوی ۱/۷ mg نیکوتین در دو گروه اندازه گیری و بین دو گروه مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** مقدار  $QTd$  در بیماران دچار CHF قبل از مصرف سیگار،  $133/7 \pm 64/2$  msec و پس از آن  $133/7 \pm 55/1$  msec و در گروه شاهد به ترتیب  $142/2 \pm 42/6$  msec و  $117/1 \pm 47/3$  msec بود. اختلاف در مقدار  $QTd$  در هر دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/001$ ). همچنین مقدار  $QTd$  قبل و پس از مصرف سیگار در گروه CHF به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود (به ترتیب  $p=0/001$  و  $p=0/032$ ). در نهایت مشاهده نمودیم که مقدار افزایش  $QTd$  در گروه بیماران دچار CHF ( $4 \pm 9/1$  msec) به طور معنی‌داری از میزان افزایش در گروه سالم ( $2/5 \pm 4/7$  msec) بیشتر بود ( $p=0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** احتمالاً مصرف سیگار در کوتاه مدت می‌تواند با افزایش مقدار  $QTd$  و به تبع آن افزایش احتمال بروز آریتمی‌های بطنی و مرگ ناگهانی قلبی در افراد سالم و بیماران دچار CHF همراه باشد. میزان این تاثیر در بیماران دچار CHF بسیار بیشتر از افراد سالم است و احتمال بروز آریتمی و مرگ ناگهانی در اثر مصرف سیگار در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب بسیار بیشتر از افراد سالم است و به بیماران دچار CHF توصیه می‌شود که از مصرف سیگار و قرار گرفتن در فضای آلوده به دود سیگار خودداری نمایند.

**واژگان کلیدی:**  $QT$  dispersion، سیگار، نارسایی احتقانی قلبی، نیکوتین.

### مقدمه

بطنی (ventricular fibrillation)، انفارکتوس میوکارد (myocardial infarction) و مرگ ناگهانی به علت قلبی به ویژه در مواردی که بیماری کرونری نیز وجود داشته باشد، بشود (۹-۲). اگرچه مکانیسم‌های اعمال تاثیرات مخرب سیگار به درستی شناخته نشده‌اند (۸، ۱۰)، اما بروز اختلال در عملکرد اندوتلیال (endothelial dysfunction)، تسریع آترواسکلروز، افزایش تجمع پلاکت، افزایش سطح فیبرینوژن، تنگ شدن عروق کرونری

تاثیرات مخرب مصرف سیگار بر سیستم قلبی عروقی در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است (۱) و نشان داده شده است که سیگار می‌تواند باعث بروز مشکلات حادی مانند فیبریلاسیون

معیاری برای بررسی میزان همگنی ریپولاریزاسیون بطنی در بیماران دچار نارسایی مزمن قلبی (Congestive heart failure; CHF) و افراد سالمی که همگی عادت به مصرف سیگار داشته‌اند، بوده است.

## مواد و روشها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی در دو گروه انجام گرفت، اول بیماران دچار CHF ( $EF \leq 40\%$ ) و سیگاری و دوم افراد سالمی (گروه شاهد) که عادت به مصرف سیگار داشتند و در ۶ ماهه اول سال ۱۳۹۰ به بیمارستان آیت الله طالقانی مراجعه نموده بودند، شرکت داده شدند. قبل از انجام مطالعه، اندازه‌گیری فشار خون، آزمایش‌های خونی معمول رادیوگرافی سینه، اکوکاردیوگرافی، ECG و آنالیز گازهای خون (ABG) انجام شد تا وضعیت سیستم کاردیوواسکولار بیماران مورد بررسی، ارزیابی شود. معیار ورود افراد گروه شاهد ECG نرمال بود. معیارهای خروج عبارت بودند از نارسایی مزمن کلیوی کلاس ۴ و ۵ ( $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73}$ )، acute coronary syndrome، بیماری درجه‌ای متوسط و شدید، بارداری، عدم تحرک، فیبریلاسیون دهلیزی و سایر آریتمی‌ها، بلوک هدایتی شاخه‌های راست و چپ (RBBB و LBBB)، بلوک دهلیزی-بطنی. همچنین بیماران دچار سردرد صبحگاهی، بیماری نورولوژیک یا تنفسی مهم و انفارکتوس میوکارد در سه ماه گذشته از مطالعه خارج شدند. بدین ترتیب در نهایت ۸۰ نفر (۴۰ بیمار سیگاری دچار CHF و ۴۰ فرد سیگاری سالم) در مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند.

دو گروه از نظر سن، جنس و BMI با یکدیگر همسان شدند. تمام بیماران گروه مورد دچار محدودیت در فعالیت‌های خود بودند و نقص عملکرد سیستولیک ( $EF \leq 40\%$ ) آنها با استفاده از اکوکاردیوگرافی دو بعدی تایید شده بود. هیچ یک از آنان دچار آریتمی نبودند و از داروهای آنتی آریتمیک کلاس I و III استفاده نمی‌کردند.

از ۴۰ بیمار گروه مورد، ۱۱ نفر دچار فشار خون بالا (hypertension) بودند که البته با استفاده از داروهای مناسب از یک ماه قبل از انجام مطالعه کنترل شده بودند.

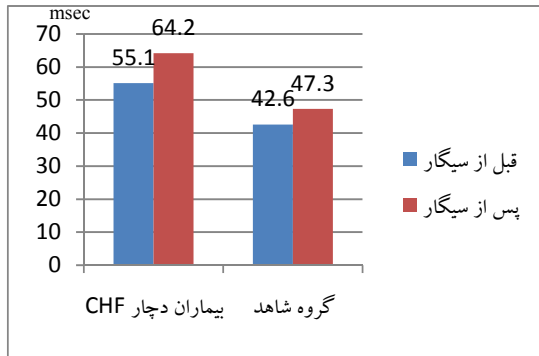
محاسبه QTd دو بار انجام شد. در نوبت اول، افراد مورد بررسی حداقل یک ساعت قبل از الکتروکاردیوگرافی نباید سیگار مصرف می‌نمودند. این افراد صبحانه سبک میل می‌نمودند و الکتروکاردیوگرافی در ساعات ۱۲-۱۰ صبح انجام می‌گردید. در نوبت دوم، نمونه‌ها ابتدا یک نخ سیگار حاوی

(coronary vasoconstriction) و افزایش سطح منوکسید کربن (CO) را در این امر دخیل دانسته‌اند (۷، ۱۱، ۱۲). تاثیرات حاد مصرف سیگار اساساً به نیکوتین که بلوکر غیراختصاصی کانال کلسیم است، مربوط می‌شود (۱۳، ۱۴). نیکوتین تاثیرات پاتوفیزیولوژیک متعدد و شناخته شده‌ای شامل تاکی کاردی، افزایش ضربان قلب، افزایش فشار خون، آزادسازی catecholamine ها به ویژه در فاصله کوتاهی پس از مصرف سیگار دارد (۱۷-۱۴). به دلیل اینکه این تغییرات همودینامیکی شامل افزایش ضربان قلب و فشار خون با بلوکرهای آلفا و بتا همانند نیکوتین تشدید می‌شود و با افزایش اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین پلازما همراه است (۱۸)، پیشنهاد شده است که سیگار باعث از دست رفتن تونیسیت سیستم عصبی اتونوم و افزایش فعالیت سمپاتیکی می‌گردد (۷، ۱۵، ۱۹-۲۵). نشان داده شده است که فعالیت سیستم سمپاتیک در زمان استراحت در افراد سیگاری بالاتر است و قرار گرفتن کوتاه مدت در معرض سیگار نیز تاثیرات قوی در زمینه تحریک سمپاتیک دارد (۲۶). همچنین گفته می‌شود که بالا رفتن فعالیت سمپاتیک در افراد سیگاری علت افزایش احتمال بروز مشکلات قلبی عروقی در این افراد است و به شدت با افزایش خطر مورتالیتیه همراه است (۷، ۸، ۱۰). تونیسیت سیستم عصبی اتونوم یکی از تعیین کننده‌های (Determinant) مهم در تعیین QT interval است و افزایش فعالیت سمپاتیک می‌تواند مدت پتانسیل عمل را طولانی نموده و غشاء را دپولاریزه کند که با افزایش مدت زمان QT interval همراه خواهد بود. از سوی دیگر طولانی شدن QT interval با پایین آمدن آستانه فیبریلاسیون بطنی و افزایش احتمال مرگ ناگهانی همراه است (۲۵-۲۲).

QTd به صورت اختلاف در مدت QT interval در الکتروکاردیوگرافی با ۱۲ لید اندازه گیری می‌شود و از سال ۱۹۹۰ که توسط Day و همکارانش QT dispersion به عنوان اندیکاسیون خطر برای آریتمی در بیماران مبتلا به Long QT interval معرفی شد، به عنوان معیاری که می‌تواند در پیش بینی خطر آریتمی در بیماران با QT طولانی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اگرچه تاثیر سیگار بر گردش خون و میزان موربیدیتیه و مورتالیتیه ناشی از آن به طور گسترده‌ای مطالعه شده (۳۹)، اما تاثیر آن بر میزان همگنی ریپولاریزاسیون بطنی به خوبی بررسی نگردیده است (۲۲، ۴۰، ۴۱). به طور کلی مطالعات قبلی در زمینه تاثیر سیگار بر ریپولاریزاسیون بطنی نتایج متناقض و گیج کننده‌ای به دست آورده‌اند (۲۲، ۴۲-۴۰). هدف ما از انجام مطالعه حاضر نقش تاثیر کوتاه مدت مصرف سیگار بر میزان QTd به عنوان

گروه بیماران دچار CHF ( $9/1 \pm 4$  msec) به طور معنی داری از میزان افزایش در گروه سالم ( $4/7 \pm 2/5$  msec) بیشتر بود ( $p=0/001$ ).



نمودار ۱- میزان QTd ۸۰ بیمار مبتلا به CHF و گروه شاهد آنها به تفکیک قبل و پس از مصرف سیگار

## بحث

تحقیق نشان داد که مصرف سیگار در کوتاه مدت موجب افزایش مقدار QTd بیماران مبتلا به CHF و افراد سالم می شود، ضمن اینکه در گروه بیماران میزان تاثیر آن بیشتر بود. اگرچه مصرف سیگار به عنوان یک عامل خطر ساز در بروز مشکلات قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آنها معرفی شده است (۳۹)، اما تاثیر سیگار بر همگنی ریپولاریزاسیون بطنی به خوبی بررسی و مطالعه نگردیده است (۴۰، ۴۱). مطالعات انجام شده در زمینه بررسی تاثیر مصرف سیگار بر ریپولاریزاسیون بطنی نیز نتایج مبهم و متناقضی به دست آورده اند (۲۲). برخی از محققین این اختلاف در نتایج را به عدم وجود یک معیار استاندارد برای بررسی میزان همگن بودن ریپولاریزاسیون نسبت داده اند و بیان نموده اند که نه تنها دقت و تکرار پذیری معیارهای مربوط به dispersion، بلکه حتی وجود ارتباط مستقیم بین همگنی ریپولاریزاسیون بطنی و QTd مورد تردید قرار دارد (۴۳، ۴۴). البته در مقابل برخی دیگر QTd را معیار قابل اعتمادی برای بررسی ناهنجاری های ریپولاریزاسیون میوکارد می دانند که قابلیت پیش بینی آریتمی های شدید پس از انفارکتوس میوکارد و نیز مورتالیتی ناشی از مشکلات قلبی عروقی در افراد سالم را دارد (۴۵). به هر حال از آنجا که QTd در مطالعات مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است، در این مطالعه برای بررسی تاثیر سیگار بر میزان همگنی ریپولاریزاسیون بطنی از این معیار استفاده شد. همچنین باید گفت که مطالعات انجام شده در این زمینه

۱/۷ mg نیکوتین مصرف می نمودند و سپس در فاصله زمانی ۱۰-۵ دقیقه پس از آن، الکتروکاردیوگرافی انجام می شد. انجام ECG و محاسبه QTd بر عهده فردی بود که از نحوه انجام مطالعه اطلاعی نداشت.

در نهایت، مقدار QTd قبل و پس از مصرف سیگار در هر گروه با استفاده از آزمون t زوج (paired t-test) و مقدار QTd قبل و بعد بین دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل در نرم افزار آماری SPSS مقایسه گردید. همچنین مقدار اختلاف در دو بار اندازه گیری QTd با استفاده از آزمون t مستقل بین دو گروه مقایسه شد. سطح معنی داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته ها

تحقیق روی تعداد ۸۰ نفر انجام گرفت سن افراد گروه CHF برابر  $54/9 \pm 11/4$  سال و در گروه شاهد برابر  $56/3 \pm 9/1$  سال بود. آزمون t مستقل نشان داد که دو گروه از این نظر اختلاف معنی داری با هم ندارند ( $p=0/42$ ). در گروه CHF، ۳۶ مرد و ۴ زن و در گروه شاهد، ۳۸ مرد و ۲ زن وجود داشتند. آزمون کای دو نشان داد که اختلاف بین دو گروه از این نظر نیز معنی دار نیست ( $p=0/675$ ). میزان BMI در گروه CHF برابر  $28/5 \pm 7/2$  kg/m<sup>2</sup> و در گروه شاهد برابر  $27/9 \pm 5/6$  بود که بر اساس آزمون t مستقل بین دو گروه اختلاف معنی داری دیده نشد ( $p=0/76$ ).

به علاوه افراد دو گروه از لحاظ اقتصادی و اجتماعی و هم زمانی بعلاوه مراجعه به یک مرکز نیز مشابه بودند. میزان تغییرات QT interval مقدار QTd در گروه بیماران دچار CHF قبل از مصرف سیگار،  $55/1 \pm 13/7$  msec و پس از آن  $64/2 \pm 13/7$  msec و در گروه شاهد قبل از مصرف سیگار،  $42/6 \pm 14/2$  msec و پس از آن  $47/3 \pm 17/1$  msec تعیین گردید. آزمون t زوجی نشان داد که اختلاف در مقدار QTd در هر دو گروه از نظر آماری معنی دار است و پس از مصرف سیگار مقدار QTd به طور معناداری افزایش یافته است ( $p=0/001$ ) (نمودار ۱). در مقایسه مقدار QTd دو گروه قبل و پس از مصرف سیگار، مشاهده شد که QTd در بیماران دچار CHF به طور معنی داری بالاتر از افراد سیگاری سالم بود (به ترتیب  $p=0/001$  و  $p=0/032$ ). با توجه به اینکه مقدار QTd اولیه در دو گروه اختلاف آماری معنی داری داشت، مقایسه میانگین اختلاف در QTd قبل و پس از سیگار در دو گروه انجام شد. بدین ترتیب مشاهده شد که مقدار افزایش QTd در

همکارانش بیان نمودند که مصرف سیگار تاثیری بر QT interval ندارد (۴۷، ۴۸). در برخی مطالعات نیز نتیجه بسیار متفاوت تر از آنچه که تصور می‌شود، است. به عنوان مثال، Karjalainen و همکارانش بیان نمودند که مصرف سیگار با کوتاه‌تر شدن QT interval همراه است (۴۹). البته باید گفت که احتمالاً علاوه بر مشکلات مربوط به روش‌های مختلف محاسبه QTd، تفاوت در روش انجام کار مانند استفاده از دوزهای متفاوت نیکوتین یا الکتروکاردیوگرافی در ساعات متفاوتی از روز، تفاوت در نمونه‌های مورد بررسی و نیز وجود عوامل مداخله‌گر ناشناخته می‌توانند باعث بروز تورش‌ها و خطاهای متعددی در نتیجه‌گیری‌های مطالعات مختلف شده باشند.

همانطور که مشاهده می‌شود بررسی‌های انجام شده در این زمینه به هیچ عنوان نتایج کاربردی و روشنی ارائه نمی‌دهند و همچنان برای شناخت تاثیرات سیگار بر ریولاریزاسیون بطنی و نیز مکانیسم‌های اعمال این تاثیرات نیازمند انجام مطالعات بیشتر است. مطالعه حاضر نیز مانند تمام مطالعات دیگر محدودیت‌هایی داشت، از جمله اینکه مقدار QTd در دو گروه مورد بررسی در ابتدا یکسان نبود. البته برای مقایسه تاثیر مصرف سیگار در دو گروه، میزان اختلاف در QTd قبل و پس از سیگار بین دو گروه مقایسه شد و تا حدود زیادی این مشکل برطرف شد. همچنین در این مطالعه، تاثیر سیگار بر QTd در افرادی که خود سیگاری نیستند اما در معرض دود سیگار قرار می‌گیرند (passive smoker) بررسی نشد که پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی این افراد نیز مورد بررسی قرار بگیرند.

به نظر می‌رسد که QTd در افراد سیگاری سالم و مبتلا به نارسایی قلبی با کشیدن یک نخ سیگار در کوتاه مدت افزایش می‌یابد و این افزایش در مبتلایان به نارسایی قلب سیگاری نسبت به افراد سالم سیگاری بیشتر می‌شود و به بیماران دچار CHF توصیه شود که از مصرف سیگار و قرار گرفتن در فضای آلوده به دود سیگار خودداری نمایند.

عمدتاً به بررسی تاثیر مصرف سیگار در افراد با ECG نرمال پرداخته‌اند و این مساله در بیماران دچار CHF مورد بررسی قرار نگرفته است. همان گونه که انتظار می‌رفت و در مطالعات انجام شده در زمینه بررسی تاثیر مشکلات قلبی مختلف بر مقدار QTd مشاهده گردیده بود (۲۶-۱۸)، در این بررسی نشان داده شد که مقدار QTd در بیماران دچار CHF نسبت به افراد سالمی که از نظر سن و جنس با آن‌ها همسان شده بودند و همگی عادت به مصرف سیگار داشتند، بالاتر بود که نشان دهنده افزایش احتمال بروز آریتمی و مرگ ناگهانی در این بیماران می‌باشد. به علاوه ما مشاهده کردیم که مصرف سیگار در بیماران دچار CHF نسبت به افراد سیگاری نرمال، تاثیرات شدیدتری در پی دارد و احتمال بروز آریتمی و مرگ ناگهانی در اثر سیگار در این افراد به طور قابل توجهی بالاتر است. همان گونه که پیشتر ذکر شد، مطالعات فراوانی به بررسی تاثیر مصرف سیگار بر مقدار QTd پرداخته‌اند و مطالعه ما نتایج برخی از آنها را تایید می‌نماید، در حالی که برخی دیگر نتایج متفاوتی به دست آورده‌اند. از جمله خسروپناه و برکت به بررسی تاثیر کوتاه مدت مصرف سیگار بر QTd در افراد سیگاری و غیر سیگاری پرداختند و بیان نمودند که حتی مصرف یک عدد سیگار می‌تواند باعث بالا رفتن مقدار QTd در افراد سیگاری و غیر سیگاری شود (۶). پیشتر، Mehta و همکارانش نیز در مطالعه‌ای بر روی حیوانات آزمایشگاهی مشاهده کرده بودند که تزریق مقداری نیکوتین که معادل مصرف دو عدد سیگار بود، باعث بروز مشکلات مختلف از جمله آریتمی می‌گردد (۴۶). همچنین Ileri و همکارانش به بررسی تاثیر مصرف طولانی مدت سیگار بر QT interval و QTd در افراد سالم پرداختند و مشاهده نمودند که سیگار در طولانی مدت باعث طولانی‌تر شدن QT interval و افزایش QTd می‌گردد (۱۰). Singh و همکارانش نیز نتایج مشابهی به دست آوردند و بیان نمودند که مصرف سیگار با طولانی‌تر شدن QT interval و افزایش QTd و در نتیجه افزایش احتمال فیبریلاسیون و مرگ قلبی ناگهانی همراه است (۹). در مقابل این مطالعات، Romero Mastre و همکارانش و Dilaveris و

## REFERENCES

1. Burn JH, Rand MJ. Action of nicotine on the heart. *BMJ* 1958;1:137-39.
2. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986 30;314:271-75.
3. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966;19:1-125.
4. Miettinen OS, Neff RK, Jick H. Cigarette-smoking and nonfatal myocardial infarction: rate ratio in relation to age, sex and predisposing conditions. *Am J Epidemiol* 1976;103:30-36.

5. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H. Separate and combined effects of smoking and alcohol abuse in middle-aged men. *Acta Med Scand* 1988;223:111-18.
6. Khosropanah S, Barkat M. The Acute Effect of Cigarette Smoking on QT Dispersion. *IJMS* 2002;27:56.
7. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:137-44.
8. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Eryasar N, Kaya V, Canga A. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009;14:327-32.
9. Singh K. Effect of smoking on QT interval, QT dispersion and rate pressure product. *Indian Heart J* 2004;56:140-42.
10. Ileri M, Yetkin E, Tandoğan I, Hisar I, Atak R, Senen K, et al. Effect of habitual smoking on QT interval duration and dispersion. *Am J Cardiol* 2001 1;88:322-25.
11. Celermayer DS, Sorensen KE, Georgeakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
12. FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J. Cigarette smoking and hemostatic function. *Am Heart J* 1988;115:267-71.
13. Robertson D, Tseng CJ, Appolsamy M. Smoking and mechanism of cardiovascular control. *Am Heart J* 1988;115:258-62.
14. Wang H, Shi H, Wang Z. Nicotine depresses the function of multiple cardiac potassium channels. *Life Sci* 1999;65:143-49.
15. Grassi G, Seravalle G, Calhoun D. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90: 248-53.
16. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y. Short- and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;65: 84-88.
17. Benowitz NL, Jacob III P, Jones RT. Inter-individual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in men. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:368-72.
18. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JW, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated and haemodynamic metabolic events. *N Engl J Med* 1979;295:573-77.
19. Levin FR, Levin HR, Nagoshi C. Autonomic function and cigarette smoking: Heart rate spectral analysis. *Biol Psychiatry* 1992;31:639-43.
20. Frasure Smith N, Lesperance F, Gravel G. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919-24.
21. Denoillet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and the risk of long term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:167-73.
22. Andrassy G, Szabo A, Dunai A, Simon E, Nagy T, Trummer Z, et al. Acute effects of cigarette smoking on the QT interval in healthy smokers. *Am J Cardiol* 2003;92:489-92.
23. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, Blumenthal JA, Califf RM, Haney TL. Depression and long term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:613-17.
24. Carney RM, Rich MW, Freedland KE, Saini J, Tevelde A, Simeone C. Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1988;50:627-33.
25. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Chaudhary BS. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:552-59.
26. Algra A, Tijssen JGP, Roeland JRTC, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 1991;83:188-94.
27. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:428-34.
28. Ladwig KH, Kieser M., Konig J, Breithardt G. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. Results from the post-infarction late potential study. *Eur Heart J* 1991;12:959-64.
29. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.

30. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT interval. *Br Heart J* 1990;63: 342-44.
31. Schmidt M, Schneider C, Theissen P, Erdmann E, Schicha H. QT dispersion in comparison to TI-201-SPECT for detection of myocardial ischaemia. *Int J Cardiol* 2006 18;113:327-31.
32. Lazar J, Busch D, Wirkowski E, Clark LT, Saliccioli L. Changes in QT dispersion after thrombolysis for stroke. *Int J Cardiol* 2008;125:258-62.
33. Jain H, Avasthi R. Correlation between dispersion of repolarization (QT dispersion) and ventricular ectopic beat frequency in patients with acute myocardial infarction: a marker for risk of arrhythmogenesis? *Int J Cardiol* 2004;93:69-73.
34. Haseroth K, Seyffart K, Wehling M, Christ M. Effects of progestin-estrogen replacement therapy on QT-dispersion in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2000;75:161-66.
35. Chauhan VS, Tang AS. Dynamic changes of QT interval and QT dispersion in non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2001;34:109-17.
36. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:323-32.
37. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-29.
38. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, Ignatowicz A, Hanzlik J. Circadian rhythm of the QT interval dispersion in healthy subjects. Correlation with heart rate variability circadian pattern. *J Electrocardiol* 2005;38:36-42.
39. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, et al. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:2107-14.
40. Hinkle LE Jr, Thaler HT, Merke DP, Renier-Berg D, Morton NE. The risk factors for arrhythmic death in a sample of men followed for 20 years. *Am J Epidemiol* 1988;127:500-15.
41. Ioannidis PJ, Aravanis C, Lekos D. Ventricular repolarization during smoking. *Cardiology* 1973;58:139-49.
42. Alexopoulos D, Christodoulou J, Toulgaridis T. Repolarization abnormalities with prolonged hyperventilation in apparently healthy subjects: incidence, mechanisms and affecting factors. *Eur Heart J* 1996;17:1432-37.
43. Andrassy G, Biliczky P, Lengyel C, Szabo A. Duration and dispersion of QT interval in smokers. *Am J Cardiol* 2002;89:249-50.
44. Savelieva I, Yap YG, Gang Y.. Comparative reproducibility of QT, QT peak, and T peak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pace* 1998;21:2376-81.
45. Malik M, Acar B, Gang Y.. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:835-43.
46. Okin PM, Devereux RB, Howard BV.. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:61-66.
47. Mehta MC, Jain AC, Mehta A. Cardiac arrhythmias following intravenous nicotine: experimental study in dogs. *J Cardiovas Pharmacol Ther* 1997;2:291-98.
48. Romero Mestre JC, Licea Puig M, Faget Cepero O, Perich Amador P, Marquez-Guillen A. Studies of cardiovascular autonomic function and duration of QTc interval in smokers. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:259-63.
49. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E, Triposkiadis F, Gialafos J. The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am Heart J* 2001;142:833-37.
50. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, Viitasalo M. QT interval as a cardiac risk factor in middle aged population. *Heart* 1997;77:543-48.