

RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALARDA QT DİSPERSİYONUNUN ÖNEMİ

Banu BUNYAK*, Hüseyin OFLAZ**, Aydın TÜRKMEN*, Gürsel ACARTÜRK*, Orhan KOCAMAN*, Doğan ERDOĞAN**, Murat SEZER**, Özcan KARAMAN*, Sami UZUN*, Binnur PINARBAŞI*, Faruk ERZENGIN**, Mehmet Şükrü SEVER*

ÖZET

Renal transplantasyon yapılmış hastalar arasında kardiyovasküler hastalıklar ölüm sebepleri arasında en başta gelmektedir. QT dispersiyonu kalpte ciddi aritmi potansiyelinin bir göstergesidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile yakından ilgilidir. Bu çalışmadaki amacımız renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda bağımsızlığı baskılamada en çok kullanılan kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin A ve takrolimus'un QT dispersiyonu üzerine etkilerini araştırmaktır. Hipertansiyon ya da miyokard hipertrofisi gibi QT dispersiyonunu etkileyebilecek parametrelerin etkilerini ayırd edebilmek amacı ile çalışmaya 20 hipertansif hasta ve 20 sağlıklı kontrol de dahil edilmiştir. Tüm hastaların iki boyutlu ekokardiyografik incelemeleri yapıldı ve karşılaştırıldı. Renal transplantasyon yapılmış olan hastaların 20 tanesi siklosporin A, diğer 19'u ise takrolimus kullanmakta idi. QTc dispersiyonu değerleri siklosporin A kullananlarda 73.5 ± 32.8 , takrolimus kullananlarda 64.5 ± 28.1 , hipertansif hasta grubunda 34.3 ± 13.2 ve son olarak sağlıklı kontrollerde 21.7 ± 9.5 milisaniye bulundu. Diğer iki gruba karşılaştırıldığında renal transplantasyon yapılmış hastalarda QTc dispersiyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Sol ventrikül ekokardiyografi bulgularının, hipertansif hasta grubu ve renal transplantasyon yapılmış hastalarda benzer olduğu görüldü. Sonuç olarak renal transplantasyonlu hastalarda iyi bilinen birçok kardiyovasküler risk faktörü yanında, kardiyak aritmi gelişimi ve ani ölüm riski açısından prediktif önem taşıyabilen QTc dispersiyonu artışının da saptanmasının büyük önem taşıdığı kanaatine varıldı. Bu hastaların kardiyovasküler açıdan daha detaylı ve gerekirse invazif tetkiklerle incelenmesinin yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, kalsinörin inhibitörleri, QT dispersiyonu

SUMMARY

The importance of QT dispersion in renal transplant patients. Cardiovascular disease is the leading cause of death in renal transplant patients. QT dispersion is a predictor of serious cardiac arrhythmias and it may be related to cardiovascular morbidity and mortality. The aim of our study is to investigate the effect of two different calcineurin inhibitors namely cyclosporin A and tacrolimus, on QT dispersion in renal transplant patients. In order to rule out other factors affecting QT dispersion, such as hypertension and myocardial hypertrophy, 20 hypertensive patients and 20 healthy controls were also included in the study. Two dimensional echocardiography was performed to all the groups. Among 39 renal transplant patients, 20 of the patients were using cyclosporin A and the rest were using tacrolimus. QTc dispersion values were 73.5 ± 32.8 , 64.5 ± 28.1 , 34.3 ± 13.2 , 21.7 ± 9.5 ms. in patients using cyclosporin A, tacrolimus, hypertensives and the healthy controls respectively. It was found that QTc dispersion was significantly higher in renal transplant patients when compared to hypertensive patients and the controls. Echocardiographic parameters of the left ventricle were similar between the hypertensive patients and the renal transplant patients. As a result, increased QT dispersion is a frequent finding in renal transplant patients and in this regard, it may be concluded that patients with high QTc dispersion values are more prone to cardiac arrhythmias and that they need further cardiologic and even more invasive tests.

Key words: Renal transplantation, calcineurin inhibitors, QT dispersion.

GİRİŞ

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemidir. Son dönem böbrek yetersizliği olan hastalara daha iyi bir yaşam standardı ve uzun yaşam beklentisi sunar.

Renal transplantasyonu takiben gelişen ölümlerin yaklaşık %50'sinden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur^(6,3,15,18). Bu hasta grubunda görülen kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin artmasından öncelikle birkaç faktör sorumludur; giderek seçiciliği artırılan immunsupresif ilaçların daha uzun bir sağkalım sağlaması, giderek daha yaşlı hasta kesimine de renal transplantasyonun uygulanıyor olması, daha önceden hipertansif veya diyabetik olan hastalara da bu tedavi yönteminin büyük oranda uygulanıyor olması bu faktörlerden bazılarıdır.

Bu çalışmanın amacı; son on yılda geliştirilen kalp ile ilgili noninvazif inceleme yöntemlerinden biri olan ve ventriküler aritmi potansiyeli hakkında prediktif değerler sunan QT dispersiyonunun (herhangi bir 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda minimum QT aralığının, maksimum QT aralığından çıkartılması ile oluşan farktır) renal transplantasyon yapılmış olan hastalarda değerlendirilmesi ve böylece QT dispersiyonunun bu hasta grubundaki artmış kardiyovasküler mortaliteye katkısını araştırmaktır. İmmunsupresif ilaçların QT dispersiyonu üzerine olan etkilerini, QT dispersiyonunu etkileyebilecek diğer etmenlerden⁽¹⁷⁾ (örneğin hipertansiyon, miyokardial hipertrofi) bağımsız olarak açıklamak amacı ile hipertansif hasta grubu ile sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi, elektrolit bozuklukları gibi olumsuz etkileri de bulunan siklosporin A ve takrolimus gibi immunsupresif ilaçların QT dispersiyonu üzerine olan etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada üç grup yer almaktadır. İlk grup 1999 - 2001 yılları arasında hastane-mizde renal transplantasyon yapılmış 39 hastadan oluşmaktadır. İkinci grup hafif orta dereceli hipertansiyonu olup herhangi bir ilaç kullanmayan 20 hastadan, üçüncü grup ise hiçbir hastalığı olmayan 20 sağlıklı bireyden oluşmaktadır.

Ciddi klinik önem taşıyan kardiyovasküler, hepatolojik, hematolojik ve pulmoner bozuklukları olan renal transplantasyonlu ve hipertansiyonlu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Renal transplantasyon grubundaki tüm hastalar kalsinörin inhibitörü (siklosporin A veya takrolimus), mikofenolat mofetil ve steroidden oluşan üçlü immunsupresif tedavi almakta idi. Bu hastalardan 20'si siklosporin A, diğer 19 hasta ise takrolimus kullanmakta idi.

Her üç gruptaki bireylerin 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları 50mm /saniye hızında ve 10Mv/cm voltajında çekildi. Elektrokardiyogramlar beş dakikalık bir dinlenme süresini takiben birey yatar pozisyonda iken çekildi. Her bir derivasyonda birbirini takip eden üç kalp siklusundaki QT aralığı ölçüldü. QT aralığı QRS kompleksinin başından, T dalgasının son noktasına kadar olan süre olarak ölçüldü. U dalgası varlığında, QT aralığı T ve U dalgaları arasındaki eğrinin en alt ucunda sonlandırıldı. Her bir QT aralığı Bazett' in formülünü kullanarak kalp hızına göre düzeltildi ($QTc = QT / RR^{1/2}$). QTc dispersiyonu ise, herhangi bir derivasyondaki en kısa QTc aralığını en uzun QTc aralığından çıkararak hesaplandı. Elektrokardiyogramlar son oral kalsinörin inhibitörü alımından 12 saat sonra kaydedildi. Ölçülemeyen T dalgaları, atrial fibrilasyon, dal bloğu içeren elektrokardiyogramlar ile QT aralığını uzatan ilaç kullanan ya da klinik

açından ciddi iskemik kalp hastalığı olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

İlk iki çalışma grubundaki bireylerin sol ventriküllerinin hipertansiyona karşı geliştirdikleri uyumu araştırmak ve sağlıklı kontrollerden farkını saptamak üzere her üç grubun ekokardiyografik M mod, iki boyutlu ve Doppler çalışmaları "Vingmed system five" cihazı kullanılarak, 2.5mHz transducer ile yapıldı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, interventriküler septum, sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçüldü. Sistolik fonksiyonları değerlendirmek amacı ile fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Diyastolik disfonksiyonu değerlendirmek üzere izovolumetrik gevşeme zamanı ile deselerasyon zamanı ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül kitle indeksi Devereux ve arkadaşlarının geliştirdiği formüle göre hesaplandı.

Hastaların serum glukoz, BUN, kreatinin, ürik asid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, AST, ALT, LDH, ALP, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total protein, albumin, hematokrit, hemoglobün, lökosit ve trombosit değerleri ölçüldü. Ayrıca kalsinörin inhibitörü kullanan hastaların serum takrolimus ve siklosporin A düzeyleri de ölçüldü.

İstatistiksel açıdan değerlendirmede Mann Whitney U ve t (bağımsız örnek) testleri kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan her üç gruptaki bireyin yaş, cinsiyet ve vücut yüzey alanları karşılaştırıldığında, hipertansif hasta grubu ve kontrollerin kalsinörin inhibitörü kullanan hastalara göre anlamlı şekilde daha yaşlı oldukları görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 1.). Vücut yüzey alanı açısından ise hiçbir grup arasında fark yoktu.

Siklosporin A ve takrolimus kullanan hastaların transplantasyon süreleri ve diyalizde geçirdikleri süreler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir anlam olmadığı saptandı (Tablo 1.).

Tüm gruplar için incelenen serum glukoz, BUN, ürik asid, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, AST, ALT ve kolesterol değerlerine bakıldığında aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 2.).

İncelenen biyokimyasal parametrelerden serum kreatinin düzeyi, renal transplantasyonlu hastalarda, kontrol ve hipertansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlılık gösteren yüksek değerdeydi (Tablo 2.).

Hipertansif hasta grubunun hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı değerleri diğer iki gruptan anlamlı derecede yüksek saptandı. Kalsinörin inhibitörü kullanan hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemekteydi (Tablo 3.).

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik verileri. *= $p < 0.05$. BSA = Body surface area: Vücut yüzey alanı

	Siklosporin A	Takrolimus	Hipertansifler	Kontrol
Yaş	34.7 ± 7.4	28.8 ± 6.3	44.6 ± 6.4*	40.9 ± 2.0*
BSA	1.78 ± 0.19	1.65 ± 0.27	1.84 ± 0.19	1.82 ± 0.15
Transplantasyon süresi (ay)	14.65 ± 11.15	13.42 ± 7.08		
Diyaliz süresi (ay)	20.73 ± 14.61	27.61 ± 23.73		

Tablo 2. Çalışma gruplarının biyokimyasal verileri. *= p<0.05

	Siklosporin A	Takrolimus	Hipertansifler	Kontrol
Sodyum (mmol/lt)	141.5 ± 3.2	139.9 ± 3.6	140.1 ± 2.0	139.8 ± 1.3
Potasyum (mmol/lt)	4.11 ± 0.63	4.32 ± 0.70	4.2 ± 0.27	4.25 ± 0.29
Kalsiyum (mg/dl)	9.76 ± 0.70	9.71 ± 0.70	9.5 ± 0.31	9.45 ± 0.28
Magnezyum(mg/dl)	0.76 ± 0.09	0.71 ± 0.09	0.77 ± 0.07	0.74 ± 0.08
Glukoz (mg/dl)	78.7 ± 10.0	89.5 ± 25.4	89.0 ± 9.8	89.0 ± 5.1
Kreatinin (mg/dl)	1.54 ± 0.66*	1.53 ± 0.44*	1.06 ± 0.08	1.06 ± 0.09
T.Kolesterol (mg/d)	195.6 ± 36.6	204.7 ± 52.8	194.4 ± 15.1	191.4 ± 34.4
Trigliserid (mg/dl)	159.0 ± 64.7	209.9 ± 95.3	160.2 ± 35.3	165.2 ± 54.5

Renal transplantasyonlu hastaların kendi aralarında karşılaştırıldıklarında sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarının siklosporin A kullananlarda daha yüksek olduğu bulundu. Siklosporin A kullanan hastaların sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, hipertansif hastalarinki ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanmadı .

Sol ventrikül kitle indeksi kalsinörin inhibitörü kullanan hastalar ile hipertansif hasta grubunda benzerken her iki grupta kontrol grubuna göre istatistiki anlam taşıyacak derecede yüksekti (Tablo 3.).

Bu çalışmada renal transplantasyonlu hastalarda QTc dispersiyonu kontrol ve hipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak uzun bulundu (Tablo 4.).

TARTIŞMA

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemi olmasına karşın birçok komplikasyonun da nedenidir. Renal transplantasyon sonrası en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak kardiyovasküler olaylar en ön sıralarda yer almaktadır^(6,3,15,18). Bu nedenle kardiyovasküler olaylara ilişkin erken tanı ve tedavi girişimlerinin renal transplantasyonlu hastalarda yaşam süresini uzatmaya yönelik etkinliği yadsınamaz. Bu hastalar için ciddi aritmi potansiyelini ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirlemeye yönelik noninvazif bir test olarak QT dispersiyonu ile ilgili çalışmalar son senelerde gündeme gelmeye başlamıştır.

Tablo 3. Çalışma gruplarının kan basıncı ve sol ventrikül kitle indeksi (left ventricular mass index=LVMI) değerleri *=p<0.05

	Siklosporin A	Takrolimus	Hipertansifler	Kontrol
Sist. kan basıncı (mmHg)	130.2 ± 17.6	130.2 ± 17.8	156.6 ± 22.3*	124.7 ± 7.1
Diyast.kan basıncı (mmHg)	84.1 ± 10.0	84.1 ± 11.7	103.5 ± 17.4*	73.2 ± 4.0
LVMI (g/m ²)	139.25 ± 24.44	131.47 ± 32.52	135.30 ± 19.52	99.38 ± 13.38

Tablo 4. Çalışma gruplarının QT ve QTc dispersiyonu değerleri . *=p<0.05

	Siklosporin A	Takrolimus	Hipertansifler	Kontrol
QT dispersion (ms.)	63.7 ± 22.5*	56.8 ± 27.6*	35.0 ± 13.5	19.5 ± 8.8
QTc dispersion (ms.)	73.5 ± 32.8*	64.5 ± 28.1*	34.3 ± 13.2	21.7 ± 9.5

QT dispersiyonu ventrikül duvar stresindeki farklılıkları, miyokard uyarı iletim düzensizlikleri ve reentry mekanizması tetiklenişini yansıtır^(1,7,20).

Renal transplantasyon yapılmış hastalar dışındaki değişik hasta gruplarında artmış QT dispersiyonuna ilişkin sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrası⁽¹³⁾, hipertrofik kardiyomyopati, konjestif kalp yetersizlikli, diyabetes mellituslu ve hipertansif^(17,4,19) hastalarda QT dispersiyonunun arttığı gösterilmiştir. Değişik böbrek yetersizliği olan hasta gruplarından hemodiyalize girenlerde hemodiyaliz sürecindeki biyokimyasal değişikliklere bağlı QT dispersiyonu değişimleri bildirilmiştir^(5,2,16).

Graftleri iyi fonksiyone eden renal transplantasyonlu hastalarda aneminin, üremik ortamın tamamen ortadan kalktığı, hemodinami ve biyokimyasal parametrelerdeki ani değişikliklerin artık görülmediği bilinmektedir^(12,14). Etyolojisinde bir çok faktörün olduğu posttransplant hipertansiyon ise sık karşılaşılan ve QT dispersiyonunu etkilediği bilinen önemli bir faktördür. Bununla birlikte birçok çalışmada kan basıncı değerlerinin transplantasyon öncesi döneme göre düzeldiği ya da ilaç gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir.

Renal transplantasyon sonrası QT dispersiyonu değişimine ilişkin çalışma sayıları son derece kısıtlıdır. Galiatsu⁽⁸⁾ ve arkadaşlarının çalışmaları ile Gerhardt⁽⁹⁾ ve arkadaşlarının 2000 ve 2001 yıllarında yayınladıkları çalışmalarda kalsinörin inhibitörlerinin de QT dispersiyonu artışından sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Biz bu çalışmada hem renal transplantasyonlu hastalarda QT dispersiyonu artış sıklığını belirlemek hem de iki farklı kalsinörin inhibitörünün QT dispersiyonu üzerine etkilerini kontrol ve hipertansiyonlu gruplarla karşılaştırarak incelemeye çalıştık.

Çalışma sonunda QTc dispersiyon değerleri renal transplantasyonlu hastalarda gerek hipertansiyon gerekse sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu.

QT dispersiyonu artışına neden olabilecek önemli bir faktör olan sol ventrikülün yapısal parametrelerinin incelenmesi de renal transplantasyon ve hipertansiyon grubu arasında anlamlı bir fark göstermedi. Anemi ve diğer biyokimyasal parametrelerin düzeldiğini gösterdiğimiz renal transplantasyonlu hastalarda bu değişkenlerin de QT dispersiyonu artışından sorumlu tutulabilmeleri güç gözükmemektedir. Önem arzeden diğer bir faktör de bakılan potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum değerlerinin gruplar arasında farklılık göstermediğinin gözlemlenmesidir.

Bu değerlendirmelerden sonra hipertansiyon ve diğer faktörlerin QT dispersiyonu artışındaki farklılığı açıklayamaması gerçekten kalsinörin inhibitörlerinin bu farklılıkta etkin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin A'nın fibrozis'e neden olan sitokin, TGF-beta ekspresyonunu artırarak fibrozis'e yol açtığı bilinmektedir^(10,11). Bu etki mekanizması ile böbrekte yol açtığı skleroza benzer şekilde , miyokardiyal sklerozisin de gelişebileceği muhtemeldir. Ancak bu yönden bakıldığında takrolimus ile arasında önemli bir farklılık görülmemiştir. Yine her iki kalsinörin inhibitörünün endotelin üretimi artışı ve nitrik oksid üretiminde azalmaya yol açarak endotelial disfonksiyon ve hipertansiyon yapıcı etkileri bilinmektedir. Bu etki mekanizmaları ile kalsinörin inhibitörlerinin dolaylı yolla da olsa QTc dispersiyonunu artırması beklenebilir. Ancak hipertansiyon grubuna kıyasla QTc dispersiyonunun transplantasyonlu hastalarda artmış olması hipertansiyonun tek başına etken olamayacağını ilave bazı faktörlerin de bu gelişimde katkısı olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak, renal transplantasyonlu hastalarda QTc dispersiyonu artmış olarak bulunmuştur. Siklosporin A ve takrolimus'un QTc dispersiyonu uzamasına etkisi olmakla birlikte bu konuda birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır. Renal transplantasyonlu hastalarda iyi bilinen birçok kardiyovasküler risk faktörünün yanında, kardiyak aritmi gelişimi ve ani ölüm riski açısından prediktif önem taşıyan QTc dispersiyonu artışının saptanması önem taşır ve hastaların kardiyovasküler açıdan daha detaylı ve gerekirse invaziv tetkiklerle incelenmesinin yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by after depolarizations: the role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*; 23:259 (1994)
2. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Sruthers AD; QT dispersion and sudden unexpected death in chronic renal failure. *Lancet*; 343:327 (1994).
3. Briggs J. D. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 16: 1545 (2001).
4. Buğra Z, Koylan N, Vural A, Erzenin F et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in untreated essential hypertension. *AJH*,11, 1164 (1997)
5. Cupisti A, Galetta F, Morelli E et al. Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval. *Nephron* 78:y 429 (1998).
6. Donavitch G. M: Handbook of kidney transplantation. Third edition (2001).
7. El Sherif N, Caref EB, Yin H. The electrophysiological mechanism of ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome: tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res*; 79: 474 (1996).
8. Galiatsou E, Scott T.W. Morris, Jardine A G et al. Cardiac and vascular abnormalities in renal transplant patients: differential effects of cyclosporin and azathioprine. *J Nephrol*; 13: 185 (2000).
9. Gerhardt U, Suwalek B, Pawolka A. High QT dispersion in tacrolimus treated kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 33: 2148 (2001)
10. Khanna A, Li B, Sehajpal PK, Sharma VK, Suthanthian M: Mechanism of action of cyclosporine: a new hypothesis implicating transforming growth factor beta. *Transplantation Reviews* 9: 41 (1995).
11. Kola F, Paposk F, MacNaughton C et al. Myocardial fibrosis and right ventricular function of heterotopically transplanted hearts in rats treated with cyclosporine. *Moll Cell Biochem*. 163: 253 (1996).
12. Mc Gregor E, Stewart G, Rodger RSC et al. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*; 15: 93 (2000).
13. Mirvis DM: Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*; 5: 625 (1985).
14. Parfrey PS, Harnett JD, Foley N et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation*; 60: 908 (1995).
15. Patrick S, Parfery, Robert N Foley. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 10: 1606 (1999).
16. Scott T. Morris, Galiatsou E, Stewart G. A et al. QT dispersion before and after hemodialysis. *Am Soc Nephrol*; 160 (1999).
17. Singh JP, Johnston J, Sleight P et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients is associated with abnormal rate adaptation of QT interval. *J Am Coll Cardiol*; 29: 778 (1997).
18. Stewart G A. Ischemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15: 269 (2000)
19. Umman B, Buğra Z, Öncül A et al. QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Medical Bulletin of İstanbul Medical Faculty* 30: 46 (1997)
20. Viskin S. Long QT syndromes and Torsades de pointes. *Lancet* Vol:354: 6 (1996).