

Gebelerde Profilaktik Olarak Verilen Magnezyumun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Uzm.Dr. Kenan YALTA*, Uzm.Dr. O.Devrim YARDIMCI**, Dr. Ö. Lütfi TAPISIZ**,
Uzm.Dr. Ersin SARIÇAM*, Uzm.Dr. Ergün TOPRAK**, Uzm.Dr. Murat ÖZER**,
Uzm.Dr. Cemal ÖZBAKIR*, Uzm.Dr. Seher BOZBOĞA*, Dr. Arslan ÖCAL*

*Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

**Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Tedavi amacıyla magnezyum (Mg) kullanımı, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkta ve erken ağrı faaliyetinin durdurulmasında uzun süreden beri kullanılmaktadır. Magnezyumun gebelerdeki kardiyovasküler değişimler açısından profilaktik yaklaşımdaki yeri açıklığa kavuşmamış bir konudur. Bu çalışmada, gebelerde profilaktik dozda verilen magnezyumun ventriküler ve supraventriküler ektopik atımlar ve kan basıncı üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastalar Mg profilaksisi verilenler 'profilaksi grubu' ve Mg verilmeyenler 'kontrol grubu' olarak adlandırıldı. Hipertansif olan ve kronik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Profilaksi grubuna (50 gebe) en geç 10. gebelik haftasında profilaktik magnezyum tedavisi başlandı. Mg profilaksisi verilen gruba profilaksi başlamadan hemen önce (ilk kayıt) ve gebeliğin 30. haftasında (ikinci kayıt) 24 saatlik holter analizi yapıldı. Kontrol grubundaki (50 gebe) gebelere de aynı haftalarda holter analizi yapıldı.

Bulgular: Mg profilaksisi başlanmayan gebelerde ilk Holter analizinde ortalama atriyal ektopik atım (AEA) sayısı 14.7 ± 12.5 ikinci analizde 19.0 ± 17.5 olarak bulundu. AEA sayısında anlamlı bir artış gözlemedi ($p < 0.01$). Ortalama ventriküler erken atım (VEA) sayısında ise anlamlı bir artış gözlenmedi ($p > 0.05$). Mg profilaksisi alan gebelerde ortalama atriyal ve ventriküler atım sayıları açısından ilk ve ikinci Holter analizleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ventriküler ektopilerin hepsi monomorfikti. Polimorfik olanlar, kronik hastalığı olanlar grupların homojenizasyonu açısından başlangıçta çalışma dışı bırakılmıştı. Kan basıncı açısından ise her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Magnezyum profilaksisi gebeliğin tetiklediği supraventriküler aritmiler üzerine etkili olabilir. Gebelerdeki profilaktik kullanım için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Magnezyum, Ventriküler aritmi, Atriyal aritmi

SUMMARY

A Search for the Effect of Prophylactic Dose of Magnesium on Cardiovascular System of Pregnant Women

Aim: Magnesium (Mg) treatment has long been considered as a golden standart in management of gestational hypertension and termination of uterine preterm contractions during gestational period but Mg prophylaxis in pregnant women is an inchoate point that needs to be clarified in many aspects. In this study, the effect of Mg given prophylactically to pregnant women was investigated in terms of arterial pressure, atrial and ventricular ectopic beats in comparison with control group.

Material and Method: Patients were grouped into a "prophylaxis group" (n=50)-those receiving Mg prophylaxis, and a "control group" (n=50)-those to whom no Mg prophylaxis was given. Patients having hypertension and a chronic disease were not included into the study. Prophylactic Mg therapy was started to the patients from the "prophylactic group" not later than their 10th week of pregnancy. A Holter monitoring was performed prior to the Mg prophylaxis (basic record) and at the 30th week of pregnancy (second comparative record). The same Holter monitoring timing was applied to the "control group" patients.

Results: The Holter monitoring analysis of the "control group" revealed a basic mean ectopic atrial beat (EAB) number of 14.7 ± 12.5 and a comparative mean ectopic atrial beat (EAB) number of 19.0 ± 17.5 . The increase in the

EAB number was found to be statistically significant ($p<0.01$). The increase in the number of the premature ventricular contractions (PVC) was statistically insignificant ($p>0.05$) and all of them were monomorphic. The patients having polymorphic PVC's and a chronic condition (s) were not included into the study in order to achieve homogenization of the groups. There was no statistically significant blood pressure difference between the groups ($p>0.05$).

Conclusion: Mg prophylaxis may aid in suppression of gestationally triggered supraventricular arrhythmias but widespread approval of prophylaxis requires further investigations.

Key Words: Pregnancy, Magnesium, Ventricular Arrhythmia, Atrial Arrhythmia

GİRİŞ

Gebelerde bilindiği gibi özellikle supraventriküler aritmiler olmak üzere aritmi insidansında genel bir artış söz konusudur. Gebelikte indüklenen aritmilerin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber artmış hormonal düzeyin bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.¹⁻⁴ Tedavi amacıyla magnezyum (Mg) kullanımı ise, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkta ve erken ağrı faaliyetinin durdurulmasında da uzun süreden beri standart yaklaşımın önemli bir parçası olmuştur. Magnezyumun gebelerdeki kardiyovasküler değişimler (aritmi) açısından profilaktik yaklaşımdaki yeri açıklığa kavuşmamış bir konudur. Bu çalışmada, profilaktik dozda verilen magnezyumun gebelerdeki ventriküler ve supraventriküler ektopik atımlar üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesine Mayıs 2002-Temmuz 2002 tarihleri arasında başvuran gestasyonel yaşı 10 haftanın altında olan 100 gebe (yaş aralığı 20-40 yıl) alındı. Bilinen kronik bir hastalığı olan (hipertansiyon, hipertiroidi, hipotiroidi, diabetes mellitus), serum biyokimya parametrelerinde özellikle iyonik açıdan dengesizlik bulunan gebeler (hiponatremi, hipopotasemi) çalışma dışında tutuldu. Gebelikte hipertansiyon sistolik kan basıncı $>$ veya $=$ 140 mm Hg ve a diastolik kan basıncı $>$ veya $=$ 90 mm Hg veya sistolik kan basıncında $>$ veya $=$ 30 mm Hg ve diastolik $>$ veya $=$ 15 mm Hg'lık bir yükselme olarak tanımlandı.⁵ Sol ventrikül hipertrofinin aritmi ile sıkı korelasyonu olduğu⁶ bilindiğinden, bütün hastalara Transtorasik Ekokardiyografi yapıldı. Sol ventrikül hipertrofisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansif hastalar sol ventriküler hipertrofinin derecesine bağlı olarak daha yüksek atriyal ve ventriküler aritmi riski taşırlar. Atriyal aritmiler hipertansiyonda sol

ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir.⁷ Bu nedenle hipertansif hastalar çalışmaya alınmadı. Profilaksi grubunda ve kontrol grubunda 50'şer gebe vardı.

Elli kişilik profilaksi grubuna 10. gebelik haftasından önce magnezyum (1830 mg magnezyum sitrat veya 295.7 mg=12 mmol magnezyum) günde bir kere olmak üzere başlandı.^{8,9} Kontrol grubundaki 50 adet gebeye ise magnezyum profilaksisi başlanmadı. Mg profilaksisi başlanan gruba tedaviden önce olmak üzere, her iki gruba da 10. gebelik haftasından önce (ilk kayıt) ve 30. gebelik haftasında (ikinci kayıt) 24 saatlik Holter izlemi ile 3 kanaldan monitörize edildiler (Biomedical systems DR-512 Series C). Aynı zamanda kayıtlar sırasında en az 30 dakika istirahat sonrasında, sol koldan, kol kalp seviyesinde olmak üzere analogtansiyon aleti ile kan basıncı ölçüldü. Veriler atrial ektopik atım (AEA) ve ventriküler ektopik atım (VEA) ve kan basıncı açısından analiz edildi. Elde edilen veriler kaydedildi ve değişkenler iki grup arasında karşılaştırıldı.

İstatistik: Herbir grubun değişken değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Nicelikli verilerin karşılaştırılmasında Independent Samples T testi kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS 10.0 programı kullanılarak elde edildi. P değeri ≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Profilaksi grubunda 44, kontrol grubunda 48 hasta çalışmada öngörülen programı tamamladı. Profilaksi grubunda 4 hasta gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler (bulantı, kusma, diyare), 2 hasta ise ailesel problemler sebebiyle çalışmadan ayrıldı. Kontrol grubundaki 2 hasta ise yine ailesel sebeplerden dolayı çalışmadan ayrıldı.

Holter analizinde Mg almamış gebelerde AEA sayısı ilk kayıtta 14.7 ± 12.5 , ikinci holter kaydında 19.0 ± 17.5 olarak bulundu (Tablo 1). Atriyal ektopilerde anlamlı bir

artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.01$). Mg almış gebelerde ise AEA sayıları ilk kayıta 16.9 ± 10.3 ve son kayıta 18.7 ± 11.2 saptandı. Bu grupta AEA sayısında anlamlı bir artış izlenmedi ($p > 0.05$). Profilaktik Mg tedavisi almayan gebelerde monomorfik VEA sayısı ilk kayıta 27.9 ± 19.7 , ikinci holter kaydında 25.8 ± 14.9 saptandı ve anlamlı bir artış gözlenmedi ($p > 0.05$). Mg tedavisi almış gebelerde VEA ilk kayıta 30.2 ± 14.5 , son kayıta 27.2 ± 14.3 bulundu, anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo 2). Aritmilerde gün içerisinde sirkadiyen varyasyon izlenmedi.

Tablo 1. Magnezyum verilen ve verilmeyen gruplarda ilk kayıta ve ikinci kayıta atriyal ektopik atımların karşılaştırılması

	AEA (ilk kayıt)	AEA (ikinci kayıt)	p
Magnezyum verilen (n=44)	16.9 ± 10.3	18.7 ± 11.2	>0.05
Magnezyum verilmeyen (n=48)	14.7 ± 10.7	19.0 ± 13.2	<0.01

A.E.A: Atrial ektopik atım sayısı. İlk kayıt: 10. gebelik haftasından önce holter analizi, İkinci kayıt: 30. gebelik haftasında holter analizi

Tablo 2. Magnezyum verilen ve verilmeyen gruplarda ilk ve ikinci holter kaydında ventriküler erken atımların karşılaştırılması

	VEA (ilk kayıt)	VEA (ikinci kayıt)	p
Magnezyum verilen (n=44)	30.2 ± 14.5	27.2 ± 14.3	>0.05
Magnezyum verilmeyen (n=48)	27.9 ± 19.7	25.8 ± 14.9	>0.05

V.E.A: Ventriküler ektopik atım sayısı. İlk kayıt: 10. gebelik haftasından önce holter analizi, İkinci kayıt: 30. gebelik haftasında holter analizi

Tablo 3. Magnezyumun kan basıncı üzerine etkisi

Kan basıncı	Profilaksi grubu (n=44)	Kontrol grubu (n=48)	p
Sistolik (mmHg)	122 ± 10	123 ± 11	>0.05
Diastolik (mmHg)	75 ± 7	75 ± 8	>0.05

Profilaksi grubu: Magnezyum verilen gebeler, Kontrol grubu: Magnezyum almayan gebeler

Gruplar kan basıncı normal hastalardan oluşturulmuştu. Kan basıncı açısından magnezyum alan grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Gebelik döneminde özellikle supraventriküler aritmilerin insidansında artış meydana gelmektedir.^{12,10,11} Yapılan çalışmalarda gebelerin bir çoğunda istirahat elektrokardiogramlarında (EKG); erken atriyal ve ventriküler atımlar, sinoatrial arrest, sinüs taşikardisi gibi bulgulara rastlanmıştır.¹²

Gebelik döneminde bilindiği üzere renin anjiyotensin aldoesteron (RAA) sisteminde aktivasyon meydana gelir. Artmış anjiyotensin II seviyesinin, artmış su ve tuz retansiyonunun yarattığı atriyal gerilme etkisi atriyal ektopileri artırıcı rol oynayabilir.^{12,4} Ayrıca gebelikte gözlenen hormonal değişimlerin atrial aritmiler üzerinde artırıcı etkileri olabilir. Östrojenlerin ve progesteronun in vitro ortamda miyosit uyarılabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir.^{12,4}

Mendelson¹³ gebelik esnasında supraventriküler taşikardilerin oluşabildiğini bildiren ilk araştırmacıdır. Gebelik esnasındaki supraventriküler taşikardilerin prevalansını gösteren bir çok çalışma yapılmıştır.¹³⁻¹⁷ Tausam ve arkadaşları¹⁴ supraventriküler taşikardilerin (SVT) ilk kez gebelik esnasında ortaya çıkabileceğini veya gebeliğin eski SVT'leri tetikleyebildiğini göstermiştir. Gebeliğin SVT'ler üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamışsa da, gebelik esnasındaki hemodinamik değişiklikler kısmen sorumlu tutulmuştur.

Gebelikte ortaya çıkan aritmilerle ilişkili olarak Wolf-Parkinson-White (WPW) sendromuna bağlı SVT'ler ilk kez gebelikte ortaya çıkabilir veya bu atakların sıklığı gebelik esnasında artış gösterebilir. Widerhom ve arkadaşları¹⁵ WPW ye bağlı SVT ataklarında gebelik esnasında artış gösteren vakalar bildirmişlerdir. Lee¹⁶ gebelik sırasında aksesuar yola bağlı SVT lerin AV node resiprokan taşikardilere (AVNRT) göre daha çabuk tetiklenebildiğini göstermiştir. Siu ve arkadaşları¹⁷ SVT hikayesi olan 25 adet gebenin 9 tanesinde gebelik esnasında SVT atağı bildirmiştir.

Yapısal kalp hastalığı yokluğunda gebelik esnasında ventriküler taşikardi (VT) atakları gösteren vakalar nadir de olsa bildirilmiştir.^{18,19} Gebeliğe bağlı VT'lerin büyük çoğunluğunda fiziksel ve psikolojik stres önemli rol oynar. Gebeliğe bağlı VT'lerin büyük çoğunluğu monomorfiktir ve beta-blokerlere iyi yanıt verir.^{18,19} Gebeliğin son haftalarında ve doğumdan sonraki ilk 6 aydaki VT lerde peripartum kardiyomiyopati de olasılık dahilinde düşünülmelidir.

Klinik tıp, beslenme ve fizyolojide Mg iyonlarına artan bir ilgi vardır. Magnezyum enerji metabolizması ve hücre proliferasyonu, sinyal iletimini düzenleme kalsiyum ve potasyum iyonları transportunu içeren birçok hücresel

fonksiyonları etkiler.²⁰ Magnezyum birçok fizyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynayan esansiyel bir katyondur. Energy gerektiren metabolik proseslerde, protein sentezinde, membran bütünlüğünde, sinir dokusu iletiminde, nöromusküler eksitabilitede, kas kontraksiyonu, hormon sekresyonu, ve ara metabolizmada kritik rol oynar.²¹ Deneyisel çalışmalarda magnezyumun vasküler tonusun önemli bir regülatörü olduğu belirtilmiştir. Magnezyum eksikliği olan ratlarda hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Magnezyum sülfat ile parenteral tedavi preeklemside hipertansiyonu başarılı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Oral Mg desteği esansiyel hipertansiyonda daha düşük kan basıncını sağlayabildiği çalışmalarda belirtilmiştir. Magnezyum eksikliği antihipertansif ilaçların etkilerine rezistansı arttırabilir.²²

Bu çalışmada gebelik esnasında profilaktik olarak verilen magnezyumun özellikle kardiyak ritim (supraventriküler ve ventriküler aritmi) ve tansiyon arteriyel üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Holter kayıtları ile Mg verilen tedavi grubu ve kontrol grubu arasında 24 saatlik ortalama AEA ve VEA sayıları karşılaştırıldı. Magnezyum verilen grupta gebelik başı ve sonunda uygulanan 24 saatlik holter analizlerinde ortalama AEA sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mg tedavisi almayan kontrol grubunda ise ortalama AEA sayısı anlamlı olarak artmıştı. Bu durum magnezyumun supraventriküler aritmiler üzerindeki baskılayıcı etkisini dolaylı olarak gösterebilir.

Magnezyum verilen ve verilmeyen grupta ortalama VEA sayısı açısından anlamlı farklılık yoktu. Bu durumun sebebi ventriküllerin artmış volüm yükünün yarattığı gerilim etkisine atriyumlar kadar duyarlı olmaması olabilir. Magnezyumun düz kaslar üzerinde kontraktile üzerine deprese edici etkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir.

Serumda yüksek magnezyum konsantrasyonları santral depresan etkiye sahiptir. Motor son plakta asetilkolin salınımını ve sensitivitesini etkiler. Sinir dokusunda kalsiyum ile yer değiştirerek impulsların geçişini yavaşlatır. Bununla birlikte kardiyak myositler ve myometrial liflerin kontraktilesini doz bağımlı olarak deprese eder.²³ Çalışmamızda da özellikle gebeliğin indüklediği atrial prematüre kontraksiyonlarda magnezyum tedavisiyle anlamlı azalma

saptanmıştır. Bu etkilere rağmen profilaktik magnezyum tedavisinin sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı bir düşüşe sebep vermemesi dikkat çekicidir.

Mg profilaktik amaçla verildiğinde anormal kontraksiyonları (APS, preterm eylem tehdidi) gibi durumları önlemede ancak bazal kardiyovasküler tonus ve kontraktilede anlamlı bir düşüşe yol açmamaktadır (Tansiyon arteriyel farklılığı yok).

Çalışmamızda AEA sayısında gebelik süresince magnezyum alan grupta artış gözlenmedi. Vakalarımızda gebelik süresince ortalama VEA sayısında belirgin bir artış saptanmadığı için magnezyumun VEA'ler üzerindeki etkisi net olarak değerlendirilemedi. Tedavi grubunda ilk Holter analizine göre gebelik sonu Holter analizinde ortalama VEA sayısında düşüş gözlenmedi. Ayrıca tüm bu etkilere rağmen tansiyon arteriyel üzerinde de belirgin bir düşme saptanmadı. Bu bilgilerin ışığında, magnezyumun supraventriküler ektopler üzerindeki etkisi gözönüne alındığında önceden teşhis edilmiş WPW ve diğer aksesuar yollara bağlı aritmilerde, ayrıca ilk kez gebelik esnasında ortaya çıkan supraventriküler aritmilerde tek başına veya diğer antiaritmik medikasyonlara ek olarak profilaktik Mg kullanımı gündeme gelebilir.

Sonuç olarak, iyonik dengede önemli bir role sahip olan magnezyum profilaktik dozlarda verildiğinde gebeliğin indüklediği özellikle supraventriküler aritmiler üzerine etkili olabilir. Magnezyumun antiaritmik etkileri açısından gebelerdeki profilaktik kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. J Colin Reig, Janed M, Mc Comb, Douglas S Reid: Incessant atrial tachycardia accelerated by pregnancy. Br Heart J 1992;67.
2. Cox JL, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. Prog Cardiovasc Dis 1993; 36:137-78.
3. Page RL, Hamdan MH, Joglar JA. Arrhythmias occurring during pregnancy. Card Electrophysiol Rev 2002; 6:136-9.
4. McAnulty JH, Morton MJ, Ueland K. The heart and pregnancy. Curr Probl Cardiol 1988; 13:589-665.
5. Durig P, Ferrier C, Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy. Ther Umsch 1999; 56:561-71.

6. Palmiero P, Maiello M. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Minerva Cardiol*. 2000; 48:427-34.
7. Schannwell CM, Schoebel FC, Badiian M, et al. Diastolic function parameters and atrial arrhythmias in patients with arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123:957-64.
8. Spatling L, Spatling G. Magnesiumsupplementation during pregnancy, *Br. J. Obstetricsand Gynecology* 95 1998:120-5.
9. Sbai BM, Villar MA, Bray E. Magnesiumsupplementation during pregnancy, A double-blind randomised controlled clinical trial. *Am J. ObstetricsGynecology* HS 1989 161.
10. Ferrero S, Colombo BM, Ragni N. Maternal arrhythmias during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 269:244-53.
11. İbrahim D, Hüseyin Y. Gebelikte Ritim ve İleti Bozukluklarının Tedavisi. *Medical Network Kardiyoloji Dergisi*. 2002; 9.
12. Upshaw C. A study of maternal electrocardiograms recorded during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107:17-27.
13. Mendelson C. Disorders of the heartbeat during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72:838-40.
14. Tawam M, Levine J, Mendelson M, Goldberger J, Dyer A, Kadish A. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 72:838-40.
15. Widerhorn J, Widerhorn ALM, Rahimtolla SH, Elkayam U. WPW syndrome during pregnancy: increased incidence of supraventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1992; 123:796-8.
16. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, Chiang CE, Cheng CC, Tai CT, Chiou CW, Ueng KC, Chang MS. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995; 76:675-8.
17. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997; 96:2789-94.
18. Brodsky M, Doria R, Allen B, Sato D, Thomas G, Sada M. New onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 1992; 123:933-41.
19. Wolbrette D, Patel H. Arrhythmias and women. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14:36-43.
20. Saris NE, Mervala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects *Clin Chim Acta* 2000; 294:1-26.
21. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci* 2004; 9:262-76.
22. Ryan MP, Brady HR. The role of magnesium in the prevention and control of hypertension. *Ann Clin Res* 1984; 16 Suppl 43:81-8.
23. Epub 200Jan16. Mark A Brown, Jion W, Judith A Whitworth. Departments of Renal Medicine, Medicine and Obstetrics St. George Hospital & University of MW 2217. The RAA system in preeclampsia.

Geliř Tarihi: 17.02.2004

Kabul Tarihi: 28.05.2005

Yazışma Adresi: Seher Bozboğa, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara