

2027

1
86

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VERAPAMILİN HİPERTANSİF OLGULARDA
SOL VENTRİKÜL KİTLE VE FONKSİYONLARINA ETKİSİ.

UZMANLIK TEZİ

DR. CEMAL MIZRAK

ESKİŞEHİR - 1986

Anadolu Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Morfoloji Anabilim Dalı

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa no:

GİRİŞ - AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-18
YÖNTEM VE GEREÇLER	19-23
BULGULAR	24-36
TARTIŞMA	37-50
SONUÇ	51-52
ÖZET	53-54
KAYNAKLAR	55-65
EKLER	66-70

G İ R İ Ő v e A M A Ç

Esansiyel hipertansiyon çeşitli nedenlerle oluşan bir hastalıktır. Bu hastalıkta ana hedef organlar, beyin, kalp, böbreklerin damarsal yapıları ile periferik damar sistemidir. Miyokard da hedef olmaktan kendini kurtaramaz¹. Esansiyel hipertansiyonda başlangıçta kalp debisinin arttığı hemodinamik çalışmalarla gsterilmiŐtir². Kalp debisi artıŐındaki en önemli nedenler venöz dönüŐ ile kalp hızındaki artıŐlardır. Hipertansiyon yerleştikçe diyastolik basıncı daha da artar. Birlikte oluşan arteriyoller konstriksiyonla total periferik rezistans artarken, plazma volümü azalır. Sonuç olarak kalbe daha az kan gelirken, kalp debisi normale dner³.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar değişik etki mekanizmalarına sahiptir. Özellikle hipertrofi ile birlikte seyreden hipertansiyonda antihipertansif ilacın arter basıncını düŐürürken diğer taraftan hipertrofik sol ventrikül üzerine de olumlu etki etmesi ista-

nir. Verapamil gibi bazı kalsiyum kanal blokerleri modern hipertansiyon tedavisinde yerini alırken bunların miyokard üzerine olumlu etkileride bilinmektedir⁴. Böylece aşırı hiperkontraktilite azalırken, debi artışları da önlenecektir. Tip I kalsiyum kanal blokeri verapamilin kalp üzerine bu yöndeki etkilerinden istifade edilerek miyokard hipertrofisinin gerilediği düşünülmektedir⁵.

Miyokard hipertrofisinin hipertansiyonun seyrindeki olumsuz etkileri açıkça bilindiğine göre antihipertansif ilaçların miyokarddaki hipertrofiyi geriletmesi istenilen bir etki olarak ortaya çıkmaktadır⁶.

Ventrikül hipertrofisi EKG kriterleri ile nitel olarak ortaya konabilir. Nicel olarak da M-mode ekokardiyografi yöntemi ile hesap edilmesi mümkündür. Bu hesaplamada esas olarak sol ventrikül arka duvar kalınlığı alınır⁷.

Çalışmamızda verapamilin vazodilatatör özelliğinden oluşan antihipertansif etkisi yanında, üç aylık izlem süresinde sol ventrikül hipertrofi-kitlesi üzerine etkisini inceledik. EKG'deki hipertrofi kriterleri ile birlikte, M-mode ekokardiyografideki arka duvar kalınlığını hipertrofi ve bunun gerilemesini göstermede ölçüt

olarak kullandık.

Verapamil hafif negatif inotropik bir ajan gibi görünmekle beraber, hipertansif hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarla kalp performansını değiştirmediği ortaya çıkmıřtır⁸. Bunun nedeni kasılma gücü azalsa bile "preload" ve "after load" ta oluşan azalma ile net etkinin performans lehine oluřudur⁹. Çalışmamızda egzersiz kapasite yöntemi ile verapamilin kalp performansı üzerine olan etkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

ESANSİYEL HİPERTANSİYON

Sistolik ve diyastolik arter basıncının normalden yüksek olarak bulunduğu ve bu yüksekliği izah edecek sekonder nedenlerin bulunmadığı hipertansiyona esansiyel hipertansiyon denir. Hipertansiyon için birçok sınıflama ve tanımlamalar içinde halen en çok kullanılan bir sınıflama şekli (Tablo:1 deki) gibidir¹⁰.

HAFİF HİPERTANSİYON	Diyastolik basınç 90-104 mmHg
ORTA HİPERTANSİYON	Diyastolik basınç 104-114 mmHg
ŞİDDETLİ HİPERTANSİYON	Diyastolik basınç 115 mmHg

(Tablo:1)

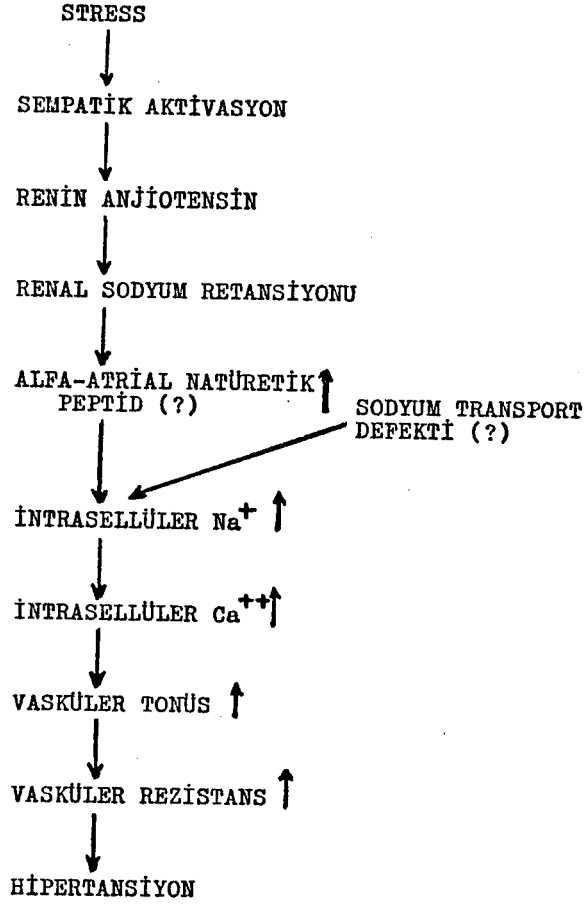
Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda başlangıçta genellikle kalp debisi normal değildir. Erken devrede kalp debisi artmıştır: Bu ilk devredeki debi artışı büyük venlerin konstrikasyonu ve kalp hızında oluşan artış nedeniyledir. Kalp indeksindeki artma genellikle kalp hızında % 15 e varan artma ile birlikte. Bu süredeki dolaşımdaki görünüm "lüks perfüzyonlu hiperkinetik dolaşım" kavramını ortaya çıkarmıştır. Erken devredeki kalp debisindeki artışa rağmen periferik rezistans normal bulunur. Hipertansiyon yerleştikçe periferik rezistans artarken kalp debisi normale gelir. Tedavi edilmemiş sabit ve yüksek diyastolik basınçlı hastalarda kalp debisi giderek azalırken, total periferik rezistans artar. Bu durum esansiyel hipertansiyondaki kardinal hemodinamik bozukluktur ve 2-10 yıl arasında gelişir¹¹.

Esansiyel hipertansiyonda PRA (plazma renin aktivitesi) çoğunlukla normal olmakla birlikte, bazılarında % 15 e varan azalmalar, bazılarında da % 25 artış saptanır. Hipertansiyonun malign fazında ise PRA daima yüksek olarak bulunur¹².

Kan basıncı artarken bazı hastalarda aksine plazma volümü artabilir. Sonuç olarak hipertansiyon fizyopatolojisinde değişik mekanizmaların rol oynadığı ortaya çık-

maktadır. Bütün bu zıtlıklara karşın bugün esansiyel hipertansiyonun başlangıcında arter içindeki duvar gerginliğinin duvarda muskuler tabaka hipertrofini başlattığı, bunun da total periferik rezistansı artırdığı kabul edilmektedir¹³.

Johansen'e göre¹⁴; stress sonunda meydana gelen sodyum retansiyonu hipertansiyona neden olabilir. Stress ile sempatik sinir aktivitesi artarak ya doğrudan ya da renin-anjiotensin-aldosteron sistemi yoluyla böbreklerde sodyum retansiyonuna neden olur. Böylece vücut sıvı volümü artar. Daha sonra α -atrial natüretik peptid açığa çıkarak "Na⁺ - K⁺ - ATP ase" pompasını inhibe eder. Sonuç olarak hücre içinde çoğalan sodyumun dışarı atılması için kalsiyumun hücre içine girmesi gerekir. Hücre içinde çoğalan kalsiyum iyonları düz adalenin tonüsünü artırarak periferik vasküler rezistansın yükselmesine neden olur. Yukarıdaki açıklamalar henüz kesinlik kazanmamakla beraber, esansiyel hipertansiyonun patogenezinin açıklanmasında üzerinde en fazla durulan konuyu teşkil etmektedir (Şekil:1).



Şekil: 1.

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ:

Sol ventrikül hipertrofisi fonksiyon gören miyokard kitlesindeki artma demektir. Bu durumda total vücut ağırlığına göre sol ventrikül kitlesi % 0.5 i aşmıştır. Sol

ventrikül hipertrofisi idiyopatik gelişebileceği gibi, "pre load", "after load" artışına sekonder olarak da gelişir. Miyokard nekroz ve infiltrasyonuna bağlı pompa bozulması sonrası sağlam kalan miyokarda da kompensatris bir hipertrofi oluşabilir¹⁵.

Şişmanlık, yüksek kalp debisi ve ağır izotonik egzersiz, sol ventrikül volümünü artırarak eksantrik hipertrofiye neden olurken; hipertansiyon, yaşlılık, izometrik egzersiz ve sempatik stimülasyon konsantrik tipte sol ventrikül hipertrofisine neden olur¹⁶.

Esansiyel hipertansiyonda total periferik rezistans ile oluşan "after load" ı yenmek için hipertrofi şarttır. Böylece miyokard hipertansiyona karşı giderek uyum gösterir. Miyokardın görülen bu adaptasyonunda üç mekanizma rol oynar¹⁷:

1. Homeometrik otoregülasyon
2. Miyokard kontraktilesinin artması
3. Miyokard da yapısal değişiklik-hipertrofi

Yatışkinda kan basıncı seviyeleri ile sol ventrikül kitlesi arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon üzerine çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar ile ortalama sistolik basınçta 10 mmHg

lık artışa karşı sol ventrikül kitle indeksinde 20 g/m^2 lik bir artış gösterilmiştir. Korelasyon diyastolik basınç artışı ile daha da anlamlı bulunmuştur.

Başlangıçta hipertansiyona bir adaptasyon olarak gelişen hipertrofi hafif ve orta seviyelerdeki hipertansiyonda sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemez.

Eğer hipertansiyon tedavi edilmez ise hipertrofi daha da şiddetlenir. Belli bir kritik seviyeyi aşan sol ventrikül kitlesinden sonra hipertansif kalp hastalığı gelişir. Klinik açıdan bu kritik seviye herhangi bir semptom ve belirti ile ortaya konamaz. Linzbach¹⁸ ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda bu kritik kitle seviyesinin 300 gram olabileceği hesaplanmışsa da bunun hastaların metabolik ve demografik özellikleri ile değişebileceği aşikardır. Yine de EKG de repolarizasyon anormallikleri gösteren sol ventrikül hipertrofisinin kritik kitle seviyesini aştığını ortaya koyan çalışmalar vardır. Kritik kitle sınırının aşılması ile hipertansif kalp hastalığının belirtileri görülmeye başlar¹⁹.

Sol ventrikül dolma hızının azalması eko ile belirlenebilir. Bu sol ventrikül hipertrofisi ile oluşan komplians azalması anlamına gelir. Eğer böyle bir bulgu elde

edilirse sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmaya başladığını söyleyebiliriz. Bazıları ise sol atrial anormalliklerin sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun hipertrofi ile ilgili olan ilk belirtilerinden olduğunu bildirmişlerdir²⁰.

Sol ventrikül hipertrofilerinde aritmilere sık rastlanır. Bu olgularda rastlanan ağır ventrikül ektopileri ise ani ölümlerle sonuçlanır. Bu yüzden sol ventrikül hipertrofisi olgularında aritmi riskinin çok yakından izlenmesi gerekir.

Sol ventrikül hipertrofisinde kalbin kullanacağı oksijen miktarı hidrodinamik kanunlara göre artacaktır. Ayrıca hipertrofi ile birlikte koroner damar rezervide azalacağı için miyokarda büyük sıklıkla EKG de strain görünümü veren iskemi tablosu ortaya çıkar.

Uzun süren hipertansiyonda koroner ateroskleroz da eklenerek sol ventrikül fonksiyonları daha da bozulur. Neticede konjestif kalp yetmezliği gelişir. U.S.A. da konjestif kalp yetmezliği en çok hipertansiyonun neden olduğu sol ventrikül hipertrofisiyle oluşur. Kliniklerimizde bunun az görülmesinin nedeni tansiyon yüksekliğini ve oluşan hipertrofiyi gözden kaçırmamızdır.

HİPERTANSİYON VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI:

Hipertansiyon olgularında kalp fonksiyon bozukluğunun ilk belirtisi olan S_4 duyulduğu zaman hipertansif kalp hastalığı sözü edilebilir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu ölçümleri hem çok güç hem de duyarlılık ve özgülüğü az olan sonuçlar vermektedir. Bu yüzden hipertansiyon ve bunun sonucu olan hipertrofi olayının daha sonraki safhalarında meydana gelen kalp performans-kontraktilite bozukluğu hesaplanması yönüne gidilmiştir. Ekokardiyografik olarak; koroner tutulumu görülen, segmental duvar bozuklukları göstermeyen olgularda sistolik ve diyastolik çap ya da volümlerin ölçülmesi ile çeşitli ejeksiyon faz indekslerinin ortaya konulması ile kalbin fonksiyonel durumu değerlendirilebilir. M-mode eko ile böyle olgularda sistolik ve diyastolik küçük çapı ölçerek ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (=küçük çapın değişim yüzdesi) (FS) ve ortalama sirkumferansiyal fibril kısalma hızı (Vcf) hesaplanabilir²¹.

Hipertansif olgularda bu ölçümlerin "pre load" ve "after load" a daha az bağımlı olmaları dolayısıyla çok değerli oldukları kabul edilmektedir. Normal sınırlar içinde bile olsa antihipertansif tedavi ile bu paramet-

relerdeki değişiklikler kullanılan ilaç hakkında belli bir değerlendirme imkanı verecektir. Özellikle anjiyografik ve radyonüklid çalışma sonuçlarıyla M-mode eko ölçüm sonuçlarının birbirine paralellik göstermesi ejeksiyon faz indeksleri ölçümlerinin değerini ortaya koymaktadır²².

SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ EKG ve EKO

Birçok araştırmacı açık kalp ameliyatı, otopsi ve invaziv yöntemlerle yapılan ölçüm sonuçları ile ekokardiyografik ölçümler arasında tam bir ilişki bulmuşlardır²³. Bu araştırmacılara göre sol ventrikül arka duvar kalınlık artışı, sol ventrikül hipertrofisini dolayısıyla sol ventrikül kitlesindeki artmayı yansıtır. Bu nicel hesaplama için arka duvarın görüldüğü pozisyonda; sol ventrikül arka duvar endokardından, sol ventrikülün pre-sistolik incelmesinden hemen önceki noktada diyastol sonu epikarda olan düşey uzaklık ölçülür. Sol ventrikül arka duvar kalınlığının normal erişkin değerleri 7-11 mm dir²⁴.

Ekokardiyografi "borderline" hipertansif olgular-
da bile kalp değişikliklerini erken dönemde saptamak

için en duyarlı ve en özgül non invaziv yöntemdir. Kompansiyon azalmasını gösteren diastolik dolmanın bozulması erken devrede önemli bir hipertrofi göstergesidir.

Hipertansif olgularda bazen EKG ve göğüs röntgeni tamamen normal bulunduğu halde, bu hastaların yapılan ekokardiyografik incelemelerinde büyük bir sıklıkla sol ventrikül kitlesinde artma ile sol atriumda genişleme bulgularına sıklıkla rastlanmaktadır²⁵.

Sol ventrikül hipertrofisi nitel olarak EKG kriterleriyle ortaya konabilir. Kalp kasının kitlesi, göğüs duvarının kalınlığı, kalbin elektroda olan uzaklığı, ventrikülün göğüs boşluğundaki pozisyonu, kişinin kan protein değerleri gibi birçok değişkenin elektrokardiogramdaki voltajları etkilemesi ventrikül hipertrofisi konusunda tek başına voltaj kriterleri ile sol ventrikül hipertrofisi tanısı konulmasını zorlaştırır. Erişkinde sol ventrikül hipertrofisi için saptanan kriterlerin duyarlılıkları az, özgüllükleri ise çok fazla değildir. Bu yüzden puanlama sistemi yeğlenir. Bu sisteme göre¹²⁻²⁶:

1. Ekstremitte derivasyonlarında R ya da S dalgasının 20 mm den, V_1 veya V_2 deki S dalgasının ya da V_5 veya V_6 daki R dalgasının 30 mm den fazla olması (3) puan alır.

2. Straine uyan ST değişikliği (bilhassa V_5 veya V_6 da) digital almayanlarda (2), alanlarda (1) puan alır.

3. Sol atrial genişleme (3) puan alır.

4. 0.09 sn yi geğen QRS veya intrinskoid defleksiyon 0.05 sn yi aşarsa (1) puan alır.

5. -30^0 yi aşan sol aks deviasyonu ise (2) puan almaktadır.

Bir EKG trasesinde bu belirtilerin toplamı (4) puan ediyorsa muhtemel, (5) puan ediyorsa kesin nitel sol ventrikül hipertrofisi tanısı konulur.

EKOKARDİYOĞRAFI:

Tıp alanında ultrasaund tanı yöntemi oldukça yeni olmasına karşın İkinci Dünya Savaşında deniz altılarının yerinin saptanmasında kullanılmıştır. İlk kez 1953 yılında Dr.Hertz ve Dr.Edler tarafından kalp incelemelerinde kullanılmaya bağlanmıştır. Amerikan Ultrasaund Enstitüsü kalbin ultrasaund incelemesine: EKOKARDİYOĞRAFI denilmesini kabul etmiştir⁷.

Ultrasaund frekansı 20.000 devir/sn den fazla olan seslerdir. Ultrasaund bir piezo-elektrik (basınç-elektrik) kristalden oluşturulur. Kırılma ve yansıma kanunlarına uyar. Piezo-elektrik kristale (=Transduser) gelen elektrik enerjisi ses dalgası-ULTRA SAUND haline dönüşerek tek yönlü olarak vücuda girer ve değişik danciteli dokularla karşılaşır. Yoğunluğu farklı dokulardan dalgaların bir kısmı yansır, bir kısmı ise yoluna devam eder. Yansıyıp geri gelen ses dalgaları transduser tarafından elektrik enerjisi haline çevrilerek bir ossiloskop aracılığıyla ekranda gösterilir. Yüksek frekanslı ultrasaund çok ufak yüzeylerden bile yansıdığından ultrasaundun büyük kısmı yansır ve vücudun derinlerine çok az bir kısmı geçer. Sesin frekansı arttıkça vücuda geçme yeteneği ve miktarı azalır. Bu yüzden standart frekans yetişkinde 2.25 mega hertz olup, bu frekanstaki dalgalar yüzeyden 20 cm derinliğe kadar kolaylıkla varabilir.

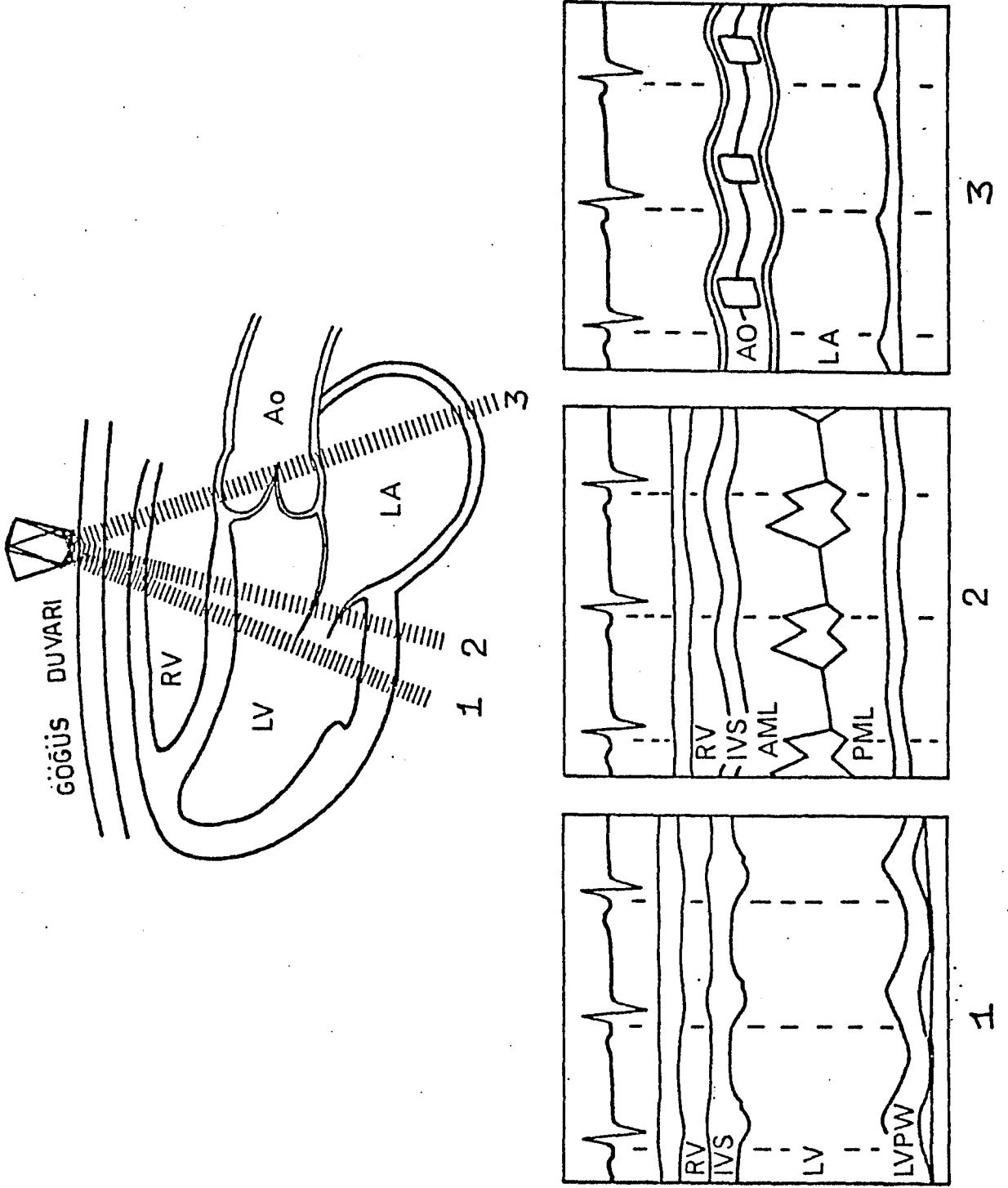
Transduserler ekokardiyografik pencere olarak tanımlanan sternumun sol kenarında 3. ve 4. interkostal aralıklardan göğüs duvarına değişik eğimler verilerek uygulanır. Ayrıca transduser subksifoid bölgeye, supra-

sternal çentiğe ya da supraklavikular bölge ile apekse yönlendirilebilir. Kalp yapılarının iyi incelenmesi için ultrasaunda dik gelmeleri gerekir.

Transduser önce apekse doğru yöneltilir. Sonra yavaş yavaş kalbin tabanına doğru eğimi değiştirilir. Önce ultrasound ışın demeti sol ventrikülün posterior papiller adale seviyesinde her iki ventrikülden de geçecektir (Şekil:2, pozisyon 1). Böylece en ön görüntü göğüs duvarı sonra sıra ile sağ ventrikül ön duvarı sağ ventrikül boşluğu ve arkasında posterior papiller adale, en arkada da sol ventrikül arka duvarı görüntülenir²¹.

Ses dalgaları apekse yakın bölgeden kalbin tabanına yönlendirildiğinde papiller adale görüntüsü mitral kapak ile yer değiştirir. Tabana daha fazla yöneldiğimizde mitral kapağın maksimal hareketi ortaya çıkar. Böylece mitral kapağın karakteristik "M" şeklindeki görüntüsü elde edilir (Pozisyon 2).

Ses dalgaları sağ omuza doğru yöneltilmeye devam edildiğinde ışın aort kökü ve sol atriumdan geçer (Pozisyon 3). Birbirine paralel ön ve arka aort duvarları içinde sistolde kutu şeklinde açılan aort yaprakcıkları görülür.



Şekil:2

Gerekli pozisyonlar verilerek zor da olsa triküs-pit ve pulmoner kapaklar da ortaya çıkarılır.

Ekokardiyografi ile kalp kapaklarının durumu, fonksiyonları, kalp boşlukları, büyük damar, semilunar kapaklar, sol ventrikül volümü, ejeksiyon fraksiyonu, küçük çapın yüzde değişimi, sirkumferensiyal fibril kısalma hızı ve ejeksiyon zamanı hesaplanarak sol ventrikül fonksiyon ve verimi hakkında doğru veriler elde edilebilir.

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ VE VERAPAMİL

Fleckenstein'e²⁷ göre kalsiyum antagonistleri doza bağımlı olarak kalsiyumun hücre içine yavaş kanallardan girişini inhibe eder. Bu inhibisyon hücre dışı kalsiyum ile ilişkilidir. Kalsiyumun hücre içine akışının selektif inhibisyonu bu ilaçların en önemli özelliği kabul edildiğinden "kalsiyum kanal blokeri" ya da "yavaş akımlı kalsiyum kanal inhibitörleri" terimleri kalsiyum antagonisti teriminden daha doğru olacaktır. Bizde kalsiyum antagonisti olarak bilinen bu ilaçlardan kalsiyum kanal blokeri (KKB) olarak bahsedeceğiz.

Kalsiyum kanal blokerleri farklı bağlanma yüzeyleri dolayısıyla değişik farmakolojik yapılar gösterir.

Ayrıca etkiledikleri hücrelerdeki kalsiyum kanallarının yapısı, dağılımı ve fonksiyonları da farklıdır. Bağlanma bölgeleri hipertansiyon ve iskemi gibi patolojik şartlarda alçak ve yüksek duyarlı adı altında değişken özellikler gösterir. Kalsiyum kanal blokerlerinde rastlanan bütün bu özellikler ilaçların her birinin etki farklılıklarını ortaya koyar²⁸.

Otuz yıla yakın bir zaman önce antianginal etkileri ile ortaya çıkan bu ilaçlar, daha sonra antiaritmik, son zamanlarda ise antihipertansif ve kardiyoprotektif etkileri ile yeni kullanım sahaları bulmuşlardır. Ayrıca sol ventrikül diyastolik sertliğini etkilemeden bu fazdaki relaksasyon ve erken diyastolik dolmayı kolaylaştırırlar. Bu özellikleri ile obstrüktif hipertrofik kardiyomyopatiye kullanılabilirler²⁹. Daha önce bahsedilen vazodilatatör özelliği dolayısıyla akut akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği, raynaud fenomeni ve serebral iskemi yeni uygulama sahaları olarak ortaya çıkmıştır³⁰.

KALSIYUM KANAL BLOKERLERİNİN SINIFLAMASI³¹:

- TİP I : Genellikle papaverin deriveleridir. Miyokardiyal, elektrofizyolojik ve damarsal etkileri vardır. Verapamil, Gallopamil, Trapamil, Diltiazem (= benzo thiazepinedir).
- TİP II : İn vivo damarsal etkileri ön planda olanlardır. Dihydropyridine deriveleridir. Nifedipine, Nitrendipine, Nisoldipine, Nimadipine, Nicardipine, Niludipine, Felodipine.
- TİP III : Selektif damarsal etkisi olanlarıdır. Piperazine deriveleridir. Cinnarizine, Flunarizine.
- TİP IV : Karmaşık farmakolojik profilleri vardır. Beprihidil, Lidoflazine, Perhexilline.

KALSIYUM VE MİYOKARD HÜCRESİ

Miyokard hücrelerinin kasılması için, ekstrasellüler ortamdan hücre içine bir miktar kalsiyum iyonu girmesi gerekir. Hücre içinde kritik düzeye ulaşan kalsiyum iyonları miyofibrillerin kasılma ve gevşemesini düzenleyen regülatör protein olan troponin ile birleşerek aktin

filamentleri üzerinde yer alan diğer bir regülatör protein olan tropomiyozini çeker. Böylece aktin filamentleri üzerinde bulunan ve miyozin filamentlerinin bağlanacağı yerler serbest kalır. Aktin filamentleri miyozin filamentleri üzerinden rölatif kayarak sarkomer kısalır ve kasılma gerçekleşir. Hücre içinde kalsiyum seviyesi yeterli düzeyde olmadığı durumlarda yukarıda açıklanan kasılma mekanizmalarında çeşitli derecelerde bozukluklar meydana gelir³².

VERAPAMILİN HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDEKİ FARMAKOLOJİK TEMELLERİ

Verapamilin hipertansiyon tedavisindeki etki mekanizması vazodilatatör özelliği ile açıklanmaktadır. Verapamil özellikle rezistansı artmış prekapiller arteriollerde (=rezistans damarlarında) düz adaleleri gevşeterek total periferik rezistansı azaltır. Venöz dilatasyona pek etkili gözükmeyen verapamil normal kan basıncına ve normal total periferik rezistansa etkisizdir.

Birçok direkt etkili vazodilatatör ajanda (=hidralazin gibi) renovasküler dilatasyon olmasına karşın verapamil ile tedavi dozlarında renal perfüzyon pek etki-

lenmez, böylece plazma renin aktivitesi normal sınırlar içinde kalır.

Hücre sel düzeyde verapamil ekstrasellüler ortama kalsiyum ilavesiyle oluşturulan vazokonstriksiyonu önler. Hücre membranından içeriye doğru olan kalsiyum akışını kompetitif yolla selektif olarak inhibe ederek yukarıdaki etkisini gösterir³³.

Verapamil ekstrasellüler potasyum artışıyla ya da endojen noradrenalin ve diğer sempatik uyarılarla rezistans damarlardaki α_2 reseptörlerin uyarılması sonucu oluşturulan vazokonstriksiyonu da önler. α_1 reseptör uyarılması ile oluşturulan vazokonstriksiyona ise etkisizdir. Verapamilde görülen bu etki α_2 reseptör blokajı şeklinde değildir. Daha ziyade α_2 uyarımı ile oluşan vazokonstriksiyonun membrandan kalsiyum geçişine bağımlı olması şeklinde açıklanmıştır³⁴.

Hücre sel düzeyde verapamil ile oluşturulan vazodilatasyon cGMP ye bağımlıdır ve yine vazodilatasyon özelliği için hücre sel düzeyde bilemediğimiz pek çok olay cereyan etmektedir³⁵.

EGZERSİZ KAPASİTESİ

Fizik ya da mental stress, diğ^{er} anlamda yükle karşılaşan kişide çeşitli fizyolojik mekanizmalar yolu ile kalp hızı, sonuç olarak kalb debisi artar. Günlük çalışma temposu içinde kişinin başardığı iş karşılığı belirli bir enerji tüketimi söz konusudur. Bu enerji işi yapan adale gruplarına oksijen ve diğ^{er} metabolik ihtiyaçlar için dolaşımdaki artma ile sağlanır³⁵⁻⁴⁹.

Klinik uygulamalarda ise sağlam ya da hastanın daha önceden planlanan bir iş yükü karşılığında nabız sayısındaki artma, kan basıncındaki yükselme gibi bir takım parametreler ile egzersiz kapasitesi ölçülebilir. Planlanan egzersize başlandığında kalp hızı artmaya başlar. İş yükü arttığı halde nabız sayısının artık artmadığı bir noktaya varılır. Buna maksimal kalp hızı denir. Bu maksimal kalp hızı her kişi için sabit olduğu gibi yaş ilerledikçe azalır. Bunu basit olarak (220-kişinin yaşı) denkleminde hesap edebiliriz. Kalp hızının arttığı bu süre içinde, kalp atım volümü de belli bir yüke kadar artar. Ancak iş yükü daha da artarsa kalp atım volümündeki artma düşme eğilimi gösterir. Bunun en büyük

nedeni diyastolik doluş zamanının kısılmasıdır. Yukarıdaki açıklanan fizyolojik değişmelerle çalışan adalelerin gereksinimi olan dolaşım artımı sağlanabilir. Hasta ya da sağlıklı kişiler yukarıdaki şekilde tüketebildikleri oksijen-iş gücünü artıramadıkları bir noktaya kadar egzersizlerini sürdürürler. Daha sonra bütün gayretlere rağmen örneğin treadmill üzerinde daha fazla koşamazlar. İşte bu nokta egzersiz kapasitesinin maksimalini gösterir (=maksimal egzersiz kapasitesi). Bu hudut dolaşım sisteminin egzersiz yapan adalelere yeteri hızda oksijenin sağlanamadığı noktayı gösterir. Oksijen temini daha da artırılmayınca adale çalışması durur. Bu dönem VO_2max (maksimal oksijen uptake'i) veya aerobik kapasite olup, fizik yetenek düzeyini göstermektedir³⁶.

VO_2max 'a varmadan hemen önce kişi maksimal kalp hızına varır, artık adaleye yeterli oksijen sağlanamadığı gibi kalp de daha hızlı atamaz. Bunun hududu akciğerin ya da adalenin yetenekleri değil kardiyovasküler sistemin temel sorunudur.

Kalp hızı kontraktilite ve duvar gerginliği (ventrikül basıncı x yarıçap ile doğru orantılıdır), miyokard oksijen tüketimini belirleyen en önemli etkenlerdir.

Böylece egzersiz esnasında oluşan maksimal kalp hızının vücudun maksimal oksijen tüketimi ile doğru orantılı olduğu ortaya çıkmaktadır³⁷.

Yukardaki bilgilerin ışığı altında kişilerin kalp performansını ya da kalp performansında meydana gelen değişiklikleri yapabildikleri egzersiz ile saptayabiliriz. Çeşitli girişimler ile kalp performansı artırılan kişiler aynı egzersiz programını daha uzun süre devam ettirecekler yani daha fazla oksijen tüketebileceklerdir. Böylece basit olarak antihipertansif bir ajanın kalp dolaşım sistemine olan net etkisini egzersiz kapasitesi yöntemi ile ölçmek kabildir.

Y Ö N T E M V E G E R E Ç L E R

Bu araştırmada 5 i erkek 5 i kadın olmak üzere 10 hipertansif olgu seçildi. Olgular içinde en yüksek yaş 60, en düşük yaş 40 olup, yaş ortalamaları 49.2 idi. Olgular içinde sekonder hipertansiyon mevcut değildi. Esasen siyel hipertansiyon açısından rutin hematolojik, nefrolojik ve endokrinolojik incelemeler yapıldı. Tüm olgular da lipid profili araştırıldı. Açlık kan şekeri, elektrolitler bakıldı. Önemli anormallikler bulunan hiç bir olgu çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların tümü uzun yıllardan beri yüksek kan basıncından şikayetçi idi ve çeşitli antihipertansif ilaçlar kullanmakta idiler. Hastalar bu antihipertansif ilaçları uygulayıcı tarafından bilinen fakat hastalar tarafından bilinmeyen plasebo isoptin draje* ile birlikte

* Knoll firmasına sağladığı plasebo için teşekkür ederiz.

15 gün daha aldılar. Hipertansiyonu kontrolde olan 5 olgunun antihipertansif ilaçları 15 günlük plasebo periyodu sonunda kesilerek aynı firmanın 80 mgr aktif madde içeren aynı drajeleri başlandı. Hipertansiyonu kontrol edilememiş diğer 5 olguya ise plasebo periyodu sonrası, antihipertansif ilaçlarına ilave olarak isoptin 80 mg 3xl draje olmak üzere başlanıldı.

Hastalara halen içinde buldukları diyetteki tuz miktarını hiç değiştirmeden uygulamaları bildirildi. Hepsi tuzsuz diyet alıyorlardı.

Tüm hastaların en az 5 dakikalık dinlenme periyodundan sonra ve günün belli saatlerinde, haftanın üç gününde oturur pozisyonda Erka marka yaylı manometre ile hipertansiyon seviyeleri değerlendirildi.

Tüm hastalara çalışmaya alındıkları gün, 15 günlük plasebo sonrası ve test bitiminde sheffield protokolu ile submaksimal kalp hızına vardırıran (maksimal kalp hızının yaşa göre % 90 ı) egzersiz testi uygulandı. Egzersiz kapasiteleri zaman yönünden değerlendirildi.

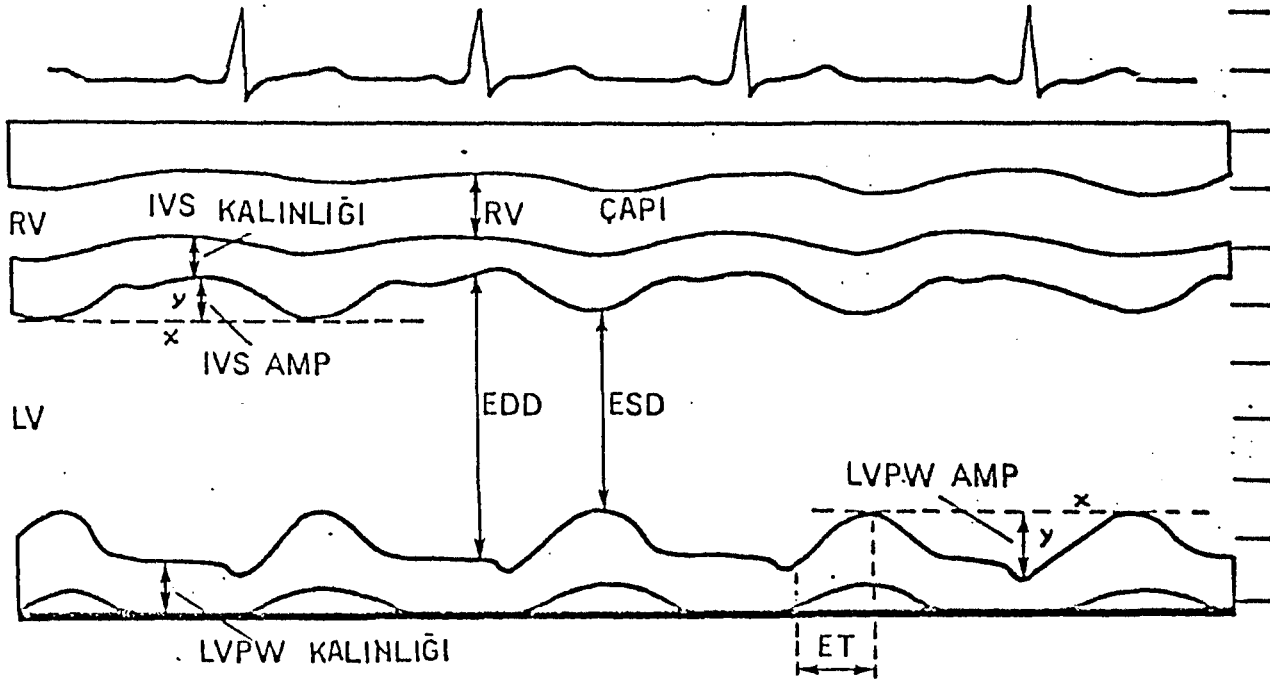
Yine tüm olgulara test başında, 15 günlük plasebo periyodu sonunda ve 3 aylık ilaç tatbikinden sonra M-mode eko ile birlikte fonokardiyogram, karotidogram ve elektrokardiyogram çekildi.

Hastaların 12 derivasyon EKG leri Siemens marka Cardiostat EKG aleti ile 25 mm/sn hızında kaydedildi.

Ekostraseleri Picker Echoview system 80 C ile elde edilmiş olup, transduser de aynı markadır. Transduser 2.25 mHz frekansta olup, etkili olduğu maksimal derinlik 20 cm dir.

EKOKARDİYOGRFİK ÖLÇÜM VE HESAPLAMALAR²¹

Tüm ölçümler 50 mm/sn hızda ultraviyole kağıt üzerinde 5 siklusun ortalaması alınarak aşağıdaki şekilde yapıldı (Şekil:3):



Şekil:3

Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPW): EKG de R dalgasından önce sol ventrikül arka duvarının atrial kontraksiyonla arkaya doğru hareket etmeye başladığı noktada, endokard epikard aralığında ölçüldü.

Diyastol sonu çap (EDD): Elektrokardiyogramın (R) dalgasına uyan noktada, diyastol sonunda sol ventrikül arka duvarının endokardından, interventriküler septumun endokardına olan düşey uzaklık ölçülerek hesaplanmıştır.

Sistol sonu çap (ESD): Sol ventrikül arka duvar endokardının sistol esnasında en ileri öne hareketinin olduğu noktadan interventriküler septumun endokardına olan düşey uzaklık ölçülerek hesaplanmıştır.

Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (ET): Karotis nabız trasesinde yükselmenin başlamasından dikrot çentiğe olan zaman ölçülerek ekokardiyografik kağıtta belirtilen hıza göre hesaplanmıştır. Diyastolik (EDV) ve sistolik (ESV) sol ventrikül volümleri, diyastol ve sistol sonu çapların küpleri alınarak hesaplanmıştır.

Sol ventrikül ejeksiyon faz indexleri yukarıdaki verilere göre aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır.

1. Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Normal erişkin sınırları= % 53-77.

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

2. Küçük çapın yüzde (%) değişimi (Fraksiyonel kısalma): Normal erişkin sınırları % 24-46.

$$\frac{EDD - ESD}{EDD} \times 100$$

3. Sirkumferensiyal fibril kısalma hızı (Vcf): Normal erişkin sınırları 0.88-1.55 sirkumferans/sn.

$$Vcf = \frac{(EDD - ESD)/EDD}{ET}$$

İstatistiksel Yöntemler³⁸:

Verilerin analizinde "iki yönlü varyans analizi" uygulandı. İşlemlerin ortalamaları arasındaki farklılığı test de "TUKEY W TESTİ" (çoklu karşılaştırma testi) uygulandı.

B U L G U L A R

Çalışmaya alınan 10 hipertansif olguda plasebo kullanmakla sistolik kan basıncında ortalama 175 ± 10.71 mmHg dan 157.5 ± 10.78 e düşme oldu. 15 günlük plasebo sonrası görülen bu seviyeler, 3 aylık 240 mgr/gün verapamil tedavisi sonrası ise çok daha belirgin bir şekilde 144.0 ± 6.0 a düştü. Plasebo kullandıktan sonra görülen sistolik kan basıncı düşüklüğü ancak belirli bir düzeyde kaldığı halde, olguların ilk tetkike alındıkları tansiyonları ile verapamil sonrası kan basınçlarının istatistiksel karşılaştırmasında verapamille istatistiksel anlamda önemli bir düşme gözlemlendi ($p < 0.05$). Başlangıç ile plasebo sonundaki sayısal değişiklik, plasebo ile verapamil arasındaki sayısal değişiklik istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo:2).

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SH:	KARŞILASIMINA
ISLEM 1	10	175.5	10.71	B
ISLEM 2	10	157.5	10.78	A B
ISLEM 3	10	144	6	A

Tablo:2

Diyastolik kan basıncında başlangıç ile plasebo uygulaması sonunda istatistiki anlamda bir fark görülmekle beraber, verapamilin etkisi ile diyastolik kan basıncının 93 ± 5.17 den 90 ± 4.47 ye düşmesi istatistiki olarak tamamen anlamsız bulundu. Diğer yandan başlangıç diyastolik kan basıncı seviyeleri ile verapamil tedavisi sonundaki seviyeleri karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamda bir düşme oldu ($p < 0.05$) (Tablo:3).

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SH:	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	99	5.47	B
ISLEM 2	10	93	5.17	A
ISLEM 3	10	90	4.47	A

Tablo:3

Hipertansif olgularımızın başlangıç nabız sayıları ortalamaları 81.1 ± 3.89 idi. Plasebo uygulaması ile 74.5 ± 3.13 e indi ($p < 0.01$). Verapamil sonunda nabız sayısı istatistiki şekilde anlamlı 66.9 ± 1.84 bulundu ($p < 0.01$) (Tablo:4).

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	81.1	3.89	C
ISLEM 2	10	74.5	3.13	B
ISLEM 3	10	66.9	1.84	A

Tablo:4

Treadmillde ölçülen egzersiz süreleri hipertansif grupta ortalama başlangıçta 716.67 ± 115.81 saniye idi. Plasebo sonunda egzersiz süresi egzersiz kapasitesi karşılığı olarak 776.67 ± 108.14 e yükseldi ise de fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Verapamil uygulaması sonunda ise egzersiz süresi 886.67 ± 84.28 e çıktı. Bu kapasite süresi çalışmanın başlangıcındaki ortalamaya göre istatistiki anlam taşıyordu ($p < 0.05$). Bu egzersiz testinde 10 vak'anın bir tanesinde teste son vermek gerektiği için olgu sayısı 9 üzerinden hesaplandı (Tablo:5).

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	9	716.67	115.81	A
ISLEM 2	9	776.67	109.14	A B
ISLEM 3	9	886.67	84.28	B

Tablo:5

Efor kapasitesinin ölçülmesinde kullanılan sheffield egzersiz testi esnasında sistolik kan basıncının en yüksek düzeyi başlangıçta 210 ± 10.22 iken, plasebo sonundaki test sırasında hemen hemen hiç değişmeksizin 210 ± 13 te kaldı. Verapamil tedavisi sonunda ise sistolik kan basıncı en fazla ortalama 179.5 ± 6.93 e yükselebildi. Bu sonuca göre fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Tablo:6).

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	210	10.22	B
ISLEM 2	10	210	13	B
ISLEM 3	10	179.5	6.93	A

Tablo:6

M-mode ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçülen 10 hastada başlangıçta ortalama 11.11 ± 0.35 mm sonucuna karşılık plasebodan sonra hemen hemen hiç değişiklik olmadı (11.1 ± 0.24 mm). Verapamil tedavisi sonunda ise arka duvar kalınlığı 10.25 ± 0.27 mm olarak bulundu. Bu inceleme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo:7).

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	11.11	0.35	B
ISLEM 2	10	11.1	0.24	B
ISLEM 3	10	10.25	0.27	A

Tablo:7

EJEKSİYON FAZ İNDEKSLERİ SONUÇLARI:

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): İnceleme yapılan 10 olguda ejeksiyon fraksiyonu çalışma öncesi ortalama 61.55 ± 3.41 idi, plasebo sonrası 58.26 ± 2.53 , tedavi sonunda ise 62.26 ± 3.26 bulundu. Bu küçük sayısal farklar istatistiksel olarak anlamsız idi (Tablo:8).

ISLEM ADI	BIRIM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	61.55	3.41	A
ISLEM 2	10	58.26	2.53	A
ISLEM 3	10	62.26	3.26	A

Tablo:8

Küçük çapın değişim yüzdesi: Olgularda başlangıçta % 27.82 ± 2.08 olan değer, plasebo sonu % 25.33 ± 1.5 , verapamil sonrası ise % 29.01 ± 2.25 bulundu. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamsız idi (Tablo:9).

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	27.82	2.08	A
ISLEM 2	10	25.33	1.5	A
ISLEM 3	10	29.01	2.25	A

Tablo:9

Sirkumferensiyel fibril kısalma hızı: Başlangıç hızı 1.04 ± 0.08 circ/sn olan olgularımızda, plasebo sonunda 0.84 ± 0.07 ye düşme görülmekle beraber, tedavi sonundaki değer 1.01 ± 0.07 circ/sn ye yükseldi. Bu üç değerde istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo:10).

ISLEM ADI	BİRİM SAYISI	ORTALAMA X	St.HATA SHx	KARSILASTIRMA
ISLEM 1	10	1.04	0.08	A
ISLEM 2	10	0.94	0.07	A
ISLEM 3	10	1.01	0.07	A

Tablo:10

T A R T I Ő M A

Hipertansiyon dünya üzerinde paraziter hastalıklar-dan sonra en yaygın olarak bulunan hastalıkların başlıca-larından biridir. Özellikle ateroskleroz risk faktörü ol-ması, serebral kardiyak, renal ve periferik damar hasta-lıklarının en belli başlı nedenini meydana getirmektedir. Esansiyel hipertansiyonun etiopatogenezinin henüz yete-rince zlememiŐ olması dolayısıyla tedavi de geliŐki-lerle doludur. Her gün ortaya atılan yeni bir antihiper-tansif ilaç beraberinde bir o kadar da sorunu getirmek-tedir.

Esansiyel hipertansiyonda ilaç tedavisinin ŐiŐman-lar haricinde genellikle ömür boyu kullanılma zorunlulu-ġu bu ilaçların yan etkilerinin, etkilerinden daha nde düŐünülmesine neden olmuŐtur. Diġer taraftan hipertansi-yon sonuçlarına da etki eden ve en azından bunları azal-tan ilaçlar, yan etkilerinin azlıġı nedeniyle en nde dŐnlmelidir.

Hipertansiyon sınırları belirlenmekle beraber; bir kişinin gün içinde çok değişik hipertansiyon seviyeleri göstermesi nedeniyle kimin hipertansif, hatta hangi şiddette hipertansif olduğuna karar vermek çok güçtür. Bu bakımdan ilaçların, kişinin özellikle efora ve mental strese maruz kaldığı sırada oluşması muhtemel kan basıncı yükselmelerini önlemesi gerekmektedir. Genellikle bu ani yükselmeler sırasında serebral olaylarla, anjina pektorisle ve arteriyel dolaşım sorunlarıyla karşı karşıya kalmaktayız²⁶.

Çalışmamızda sol ventrikül kitle ve fonksiyonu üzerine verapamilin etkisini araştırırken, bu etkinin hangi yollarla olduğunu da dolaylı olarak ortaya çıkarmayı amaçladık. Tablo 2 de görüldüğü gibi plasebo kullanmakla dahi sistolik kan basıncında bir miktar düşme olmaktadır. Fakat özellikle bu düşme plasebodan sonra uygulanan verapamil tedavisi ile istatistikî anlamda belirli bir noktaya kadar inmektedir. Yine de plasebo düşüşle verapamilin yaptığı antihipertansif etki karşılaştırıldığında istatistikî anlamda bir fark bulunamamıştır. Böylece olgularımızda sistolik hipertansiyon ortalamalarında büyük bir değişiklik olmadığı, hastalarda verapamil.

ile önemli bir antihipertansif etki meydana getirmediğimizi anlaşılmaktadır. Verapamil tedavisi ile istatistikî anlamı olmayan bu sistolik kan basıncı değişikliğinin daha sonra tartışacağımız sol ventrikül kitlesi (sol ventrikül arka duvar kalınlığı) ve fonksiyonlarına etkisinin olamayacağı ortaya çıkmıştır. Böylece ölçümlerdeki etkenin bir tanesini (sistolik kan basıncı düşürülmesinin sol ventrikül kitle ve fonksiyonlarına etkisi) uzaklaştırmış oluyoruz.

Başlangıçtaki sistolik kan basıncı yüksekliğinin yalnızca plasebo uygulaması ile normale yaklaştırılmış olması, hipertansiyon çalışmalarında plasebo kullanmanın önemini ortaya çıkarmaktadır. Biz bu şekilde bir yöntem uygulayarak sonuçlarımızın güvenilir ve yalnızca etkili madde ile meydana getirildiğini ortaya koyduk. Eğer plasebo kullanmasaydık, başlangıç kan basıncı seviyesi ile verapamil tedavisi sonrası oluşan kan basıncı değeri karşılaştırılacak ve daha sonraki ölçüm sonuçlarının verapamile mi yoksa kan basıncı düşmesine mi bağlı olduğu anlaşılamayacaktı.

Diğer taraftan verapamil tedavisi ile halen sistolik kan basıncı ortalama seviyesi yüksektir. Bu da biraz

sonra sunacağımız ölçüm sonuçlarının halen sistolik kan basıncı yüksek olan kişilerden elde edildiği gerçeğini hatırlatmalıdır.

Uzun yıllar önce hipertansiyonun oluşturduğu zararların daha çok diyastolik kan basıncı seviyelerine bağlı olduğu düşünülürdü. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise hem sistolik hem de diyastolik basıncın kalp-damar sistemine aynı oranda etkili olduğunu öğrenmiş bulunuyoruz³⁹. Olgularımızda başlangıç diyastolik kan basıncı seviyesi 99 ± 5.47 idi. Yalnızca 15 günlük plasebo uygulaması sonucunda bu ortalama 93 ± 5.17 ye düşmüştür. Bu süre içinde hastalarımızın diyastolik kan basıncı seviyelerini etkileyecek olumlu ya da olumsuz önemli bir girişimde bulunulmamıştır. Buna rağmen istatistiksel anlamda düşmenin saptanması hipertansiyon araştırmalarında plasebo uygulamasının önemini gösterdiği kadar, kan basıncının kişinin muhtemel çevresel ilişkiler ile çok etkilendiğini ortaya koymaktadır. Plasebo sonunda halen hipertansiyon seviyelerinde bulunan diyastolik kan basıncı düzeyi, verapamil tedavisinden istatistiksel anlamda önemli derecede etkilenmemiştir. Böylece M-mode eko ile elde ettiğimiz ölçüm değişikliklerinin diyastolik kan basıncı düşmesi ile de ilgili olmadığını anlamış oluyoruz.

Sokolow'un²⁶ 1966 yılında bildirdiği gibi kişilerin anormal kan basıncı yüksekliklerinin 24 saatlik bir profili çıkarılırsa, daha çok gündüz ve mesleki uygulamalar sırasında kan basıncı yüksekliklerine rastlanılmaktadır. Bu durum gerek fizik gerekse mental stress ile oluşmaktadır⁴⁰.

Hastalarımızda mental stresin oluşturduğu hipertansif cevabın verapamil tedavisi ile ne derecede önlendiğini araştırdık. Bu yönden ilacın olumlu sonuçları ayrı bir yerde rapor edileceğinden dolayı burada değinilmeyecektir.

Bununla beraber, fizik stressin (egzersiz testi) sistolik kan basıncına etkisini ve bunun verapamille olan etkileşmesini araştırdık. Böylece fizik stressin meydana getirdiği sistolik kan basıncı yükseklikleri önlenebiliyorsa, hipertansiyonun kalp-damar sistemine etkisini de önlemiş oluruz⁴¹.

Başlangıçta egzersiz sırasında ortalama en yüksek sistolik kan basıncı 210 ± 10.22 mmHg olan hastalarımızda, plasebo ile herhangi bir değişiklik meydana gelmedi. Bu durum bize daha önce bildirdiğimiz istatistiksel anlam-

da fark göstermeyen sistolik kan basıncı değişikliğinin gerçekten anlamsız olduğunu ortaya koymaktadır. Verapamil tedavisi ile sistolik kan basınçlarında önemli bir fark görülmeyen olgularımızda egzersizdeki ortalama en yüksek sistolik kan basıncı seviyesi 179.5 ± 6.93 mmHg ya inmiştir. Bu istatistiksel anlamda önemli bulundu. Fizik strese karşı oluşan sistolik kan basıncı yüksekliğindeki bu düşme, gün içinde kişilerin çeşitli şekillerde karşılaştıkları mental ve fizik streslerde de aynı sonuçları verse gerekir. Sonuç olarak verapamil tedavisiyle sistolik ve diyastolik kan basıncı değişikliği istatistiksel anlamlı olmadığı halde egzersiz testi süresinde anlamlı bir düşüklük tesbiti verapamil etkisini anlamlı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Gerek intra arteriyel gerekse eksternal yolla ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin giderek daha yaygın kullanılması hipertansiflerde hem ilacın seçiminde, hem de dozların uygulama zamanı açısından yol gösterici olmaktadır¹¹⁻²⁶. Eğer bu hastalarımıza ambulatuvar 24 saatlik kan basıncı gözlemi yapabilseydik, yukarıdaki sonuca göre, fizik strese maruz kaldıklarında kan basınçlarının verapamil kullanmayanlara göre daha az yükseldi-

ğini saptayabilecektik. Verapamille elde ettiğimiz, egzersiz ortalama en yüksek sistolik kan basıncı seviyelerindeki düşüklük kanımızca verapamil tedavisi esnasında kalp damar sisteminin daha az travmaya maruz kalması sonucunu doğurmuştur.

Gerek sistolik, gerekse diyastolik hipertansiyonun seyri esnasında bu yükün karşılanması için sol ventrikül toplam adale kitlesinde bir artış olmaktadır^{23,41,42}. Bu sol ventrikülün artan iş yükünü karşılamak için duvar gerginliğinin artması sonucu meydana gelen hipertrofik bir cevaptır. Fakat bu öyle bir cevaptır ki, iş yükünü karşılarken; koroner dolaşımın bozulmasına, iskekiye, aritmilerin çıkmasına, önce diyastolik sonra da sistolik fonksiyonun bozulmasına neden olur. Hipertansiyonlularda tabii bir sonuç olarak görülen sol ventrikül hipertrofisi, diğer bir deyişle adale kitlesindeki artışı sol ventrikül arka duvar kalınlığını örnek olarak ortaya koyabiliriz²². Bilindiği gibi post mortam hipertrofi saptanan hipertansiyonluların ancak % 25 inde hayat ta iken EKG ile hipertrofi tanısı konulabildiği halde, M-mode ekokardiyografi yöntemi ile bu oran % 80'e varmaktadır. Böylece hipertansiyon olgularında yapılacak

çalışmalarda en azından EKG kriterlerinin kullanılması son derece duyarsız bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır⁴². Sol ventrikül kitlesindeki artmanın (hipertrofi) M-mode eko ile saptanmasının bir diğer avantajı da aynı hastadaki farmakolojik girişimler sonucunun izlenmesini mümkün kılmasıdır⁴¹.

Hipertansif 10 olgumuzda M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül kitlesinin örneği olarak alınan arka duvar kalınlığı, başlangıçta 11.11 ± 0.35 mm bulundu. Bu ortalama hipertrofi sınırı kabul edilen 12 mm nin altında bulunmaktadır. Böylece olgularımızda önemli bir sol ventrikül hipertrofiginden bahsetmek olası değildir. buna rağmen 11.11 ± 0.35 mm lik ortalama, 12 mm lik hipertrofi sınırına çok yakın bulunmuştur. Olgularımızda belirgin hipertrofinin bulunmaması nedeni ile biraz sonra bahsedeceğimiz gibi özellikle sistolik fonksiyonlarında başlangıçta normal bulunacağı doğaldır. 15 günlük plasebo sonunda, arka duvar diyastolik kalınlık ortalamasının 11.1 ± 0.24 mm bulunması tahmin edildiği gibi istatistiki olarak anlamsızdır. İki ölçümün birbirine bu kadar yakın çıkması M-mode uygulamadaki hesaplamanın çok doğru ve çok kesin olduğunu ortaya koymaktadır.

Üç aylık verapamil tedavisi ile tartışmanın başında ifade ettiğimiz gibi sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarında istatistiksel farkın bulunmamasına rağmen, sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığının 10.25 ± 0.27 mm ye incelmesi istatistiksel anlamda önemli bulunmuştur. Böylece arka duvar kalınlığının hipertrofi sınırından uzaklaşarak daha normal değerlere yaklaşmasının hastalarda arada bir ölçülmekle elde edilen yüksek kan basıncı değerleri ile ilgili olamayacağını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak kan basıncındaki istatistiksel anlamı olmayan değişmelerle, verapamil tedavisinde hala yüksek kaldığı halde bu süre içinde arka duvarın incelmesi çok önemli bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diğer yandan verapamil tedavisi ile egzersizde ortalama en yüksek sistolik kan basıncı seviyelerinin azalması arka duvardaki incelme ile birlikte değerlendirilebilir. Akla gelen düşünce hipertansif hastalarda mevcut kan basıncı yüksekliğine ilaveten gün içinde sık rastlanan fizik ve mental streslerle bu kan basıncı yüksekliğinin ani olarak daha da yükselmeleri verapamil tedavisi ile önlenmiş ve böylece ani, ek tansiyon yükselmelerinden korunan miyokardın hipertrofi sınırında anlamlı bir gerileme meydana gelmiştir. Diğer yandan kalsi-

yum kanal blokleri olan verapamilin direkt kalp adale hücreleri üzerine etkili olduğunu uzun zamandır biliyoruz⁹. Belirgin negatif inotropik etkisi bilinmemekle beraber en azından normal sınırlar içinde de olsa negatif inotropik etkisi olması doğaldır⁴³. Yavaş kalsiyum kanalları verapamil ile bloke edilen hastalarımızın hipertansiyona daha az hipertrofi ile cevap vermesi akla yakın görülmektedir²⁵.

Sistolik ve diyastolik kan basıncının üç aylık verapamil tedavisi süresinde olgularımızda istatistik önemde bir fark göstermemesi nedeniyle bu süre içinde meydana gelen arka duvar incelmesinin hipertansiyonun azalması ile meydana gelmediğini bize göstermektedir. Buna karşılık hipertrofide görülen bu gerileme için iki alternatif patogenez açıklaması düşünülebilir^{44,45}:

I. Hipertansiyon süresindeki mental ve fizik streslerin oluşturduğu ek tansiyon yüksekliklerinin verapamille önlenmesi.

II. Verapamilin direkt miyokard hücrelerine etkisi.

Bu iki alternatif olaydan hangisinin esas patojeniyi oluşturduğunu anlamak için plasebodan önce, plasebo döneminde ve verapamil tedavisi döneminde 24 saatlik am-

bulatuvar kan basınç çizelgesi çıkarılarak ek, ani kan basıncı yükselmelerinin verapamille önlenip önlenemediği ortaya konur. Eğer gerçekten hastalarımızda ek, ani kan basıncı yükselmeleri oluşuyor ve bu verapamille tedavi ediliyorsa hipertrofinin gerilemesinden sorumlu kesin mekanizma ortaya konmuş olur. Buna karşılık hastalarındaki ek tansiyon yükseklikleri olduğu halde bunlar verapamille önlenmiyor; yine de hipertrofi geriliyorsa olayın izahı verapamilin doğrudan kalp hücresi üzerine etkisiyle açıklanacaktır.

SİSTOLİK FONKSİYONLARA VERAPAMİLİN ETKİSİ

Kalp atım sayısı: Oral ya da intravenöz verilen verapamilin kalp atım sayısını sinüs düğümü üzerine olan etki ile azalttığı bilinmektedir¹⁰. Hipertansif olgularımızda başlangıçta ortalama kalp atım sayısı 81.1 ± 3.89 /dakikada olarak bulunmuştur. Plasebo periyodundan sonra bu değer istatistikî anlamda azalarak 74.5 ± 3.13 e inmiştir. Bu sonuç sürpriz ve açıklanması güç gibi görünmekle beraber, kişinin yeni ilaca güven duygusu nedeniyle sempatik sistemindeki deşarj hızında azalmasıyla açıklanabilir.

Dikkat edilirse, bu atım sayısının bu yaş grubundaki normal insanlarda beklenen seviyelerde olduğu görülecektir. Buna karşılık verapamil sonunda plaseboya göre istatistiksel anlamda 66.5 ± 1.84 e inen atım sayısı verapamille bradikardiye eğilimin örneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bulgu hastalarımızın izlenme ve değerlendirilmesinde pratik bir anlam taşımamakla birlikte, en azından verapamilin sistemik etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Kalp atım sayısı dakikada 60 ın altına inmediği için verapamilin bu etkisinin pratik önemi olmadığı düşünülebilir.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Miyokard kontraktilesini doğrudan ya da noninvaziv yöntemlerle tam gerçek anlamda hesaplamak güçtür. Pek çok kontraktilite indeksi "pre load" ve "after load" a bağımlıdır. Ejeksiyon faz indeksleri içinde en kolay, en faydalı ve gerçeğe en yakın olanlardan bir tanesi ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanmasıdır. Hipertansif olgularımızdaki çeşitli evrelerdeki "after load" azalmasına rağmen ejeksiyon fraksiyonunda normal sınırlar içinde çok küçük ve istatistiksel önemi olmayan oynamalar meydana gelmiştir. Özellikle verapamilden sonra sayısal olarak ejeksiyon fraksiyon ora-

nındaki sayısal artışın saptanması, istatistiksel anlamda olmasa bile verapamilin net negatif inotropik etkisinin bulunmadığının kesin delilidir. Ayrıca arka duvar incelmesinin performansı azaltmadığını ve başlangıçtaki hipertrofi sınırındaki kalınlığın ise gereksiz bir kalınlık olduğunu düşündürecektir⁴⁶.

Küçük çapın değişim yüzdesi (FS): Ejeksiyon fraksiyonu kadar kesin bir performans göstergesi olmamakla beraber, çok kolay hesaplanabilir olması dolayısıyla en sık kullanılan noninvaziv yöntemlerden birisidir. Bu ölçümlerle elde ettiğimiz sonuçlarla ejeksiyon fraksiyonu sonuçlarına paralellik göstermiştir. Plasebo sonunda % 25.33 \pm 1.5 olan değer, verapamille % 29.01 \pm 2.25 e yükselmiştir. Bu sayısal artış sol ventrikül performansında önemli bir iyileşme işareti gibi düşünülürse de istatistiksel olarak anlamsızdır. Üç ay gibi hipertrofi gerilemesinin ancak görülebileceği bir sürede arka duvar kalınlığının azalması, buna mukabil performansta artma belirtilerinin akla geldiği bu çalışma sonuçlarına göre hipertansif olgularda hipertansiyon seviyeleri ile ilgili olmayan gereksiz bir arka duvar kalınlaşmasının varlığını düşünmek gerekir^{47,48,50}.

Sirkumferensiyal fibril kısalma hızı (Vcf): Sol ventrikül kontraktilite ölçümlerinin en önemlilerinden biri olan bu hesaplamada çıkan sonuçlar, yukardaki iki ölçüme (ejeksiyon fraksiyonu ve küçük çapın değişim yüzdesi) tam bir paralellik göstermektedir. Ölçümlerin birbirine bu kadar paralellik göstermesi M-mode ölçümlerimizin sağlıklı olduğunun önemli bir göstergesidir. Vcf'deki değişiklikler de istatistikî anlam taşımaya da önemli sayısal farklılıklar göstermektedir. Plasebo ile 0.94 ± 0.07 circ/sn olan Vcf, üç aylık verapamil tedavisi sonunda 1.01 ± 0.07 circ/sn'ye yükselerek açık bir performans artması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bununla beraber, verapamilin doğrudan ya da dolaylı yönde performansı artırdığını iddia etmek istatistikî anlam taşımayan bu farklılık için oldukça güçtür. Arka duvardaki incelmeye rağmen Vcf'nin azalmaması arka duvarın hipertansif olgularımızın başlangıcında gereğinden fazla kontraktil olduğunu düşündürür^{15,20,23,25}.

S O N U Ç

Verapamil tedavisi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları plasebo ve verapamil ile istatistiksel anlamda herhangi bir fark göstermedi. Buna karşılık egzersizdeki ortalama en yüksek kan basıncında plasebo dönemine göre verapamille istatistiksel anlamda önemli bir düşüklük saptandı. Verapamille üç aylık izlem süresinde günlük ölçümlerdeki kan basınç seviyelerinde önemli bir fark olmamasına karşın, sol ventrikül arka duvar incilmesi ya günlük ek kan basıncı yükselmelerinin verapamil ile önlendiği ya da verapamilin direkt miyokard hücrelerine etkisiyle izah edilmeye çalışıldı.

Ejeksiyon faz indekslerinden; ejeksiyon fraksiyonu, küçük çapın değişim yüzdesi ve sirkumferensiyal fibril kısalma hızında birbirine çok yakın ve paralel olumlu değişiklikler gözlemlendi. Verapamil tedavisi sonunda egzersiz kapasitelerinde anlamlı artmalar meydana geldi. Böylece verapamilin kalp adale kitlesini azaltırken aksine

sol ventrikül performansı üzerine istatistiki olmasa bile sayısal önemde olumlu etki yaptığı düşünöldü. Ayrıca sol ventrikül kitlesinin arka duvar kalınlığı azalması ile değeriendirilmesi yapılırken, performans bozukluğunun saptanmaması hipertansif olgularımızdaki başlangıç adale kitlesinin gereksiz bir hipertrofi şeklinde düşünölmelerini akla getirmektedir.

Ö Z E T

Yeni uygulamaya konan antihipertansif ajanların kan basıncına olduğu kadar, sol ventrikül kitle ve fonksiyonu üzerine de olumlu etki yapması beklenmektedir. 10 hipertansif olguya, 15 günlük plasebo kontrol uygulaması sonunda, üç aylık 3x80 mg oral verapamil uygulandı. M-mode ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitle örneği olarak alındı. Ayrıca ejeksiyon fraksiyonu, küçük çapın değişim yüzdesi, sirkumferensiyal fibril kısalma hızı aynı yöntemle hesaplandı. Treadmill egzersiz testi ile egzersiz kapasiteleri ölçüldü.

Plasebo ve verapamil uygulaması sırasında kan basınçlarında anlamlı fark görülmedi, egzersiz kapasitesi ise verapamil ile anlamlı derecede uzadı. Arka duvar kalınlığı da 11.1 mm ölçülen plasebo dönemine göre anlamlı bir incelmeye göstererek verapamilden sonra 10.25 mm ye geldi.

Ölçülen ejeksiyon faz indekslerinde ise anlamlı olmasa bile sayısal olumlu değişiklikler görüldü. Ayrıca egzersizde ortalama en yüksek sistolik kan basıncı verapamil ile anlamlı derecede azalarak 210 mmHg den 179.5 mmHg ye düştü. Böylece verapamilin kalp adale kitlesini azaltırken, sol ventrikül performansı üzerine olumsuz etki yapmadığı anlaşıldı. Ayrıca bu sonuç sol ventrikül kitlesinin gereksiz hipertrofi derecelerinde bulunduğunu akla getirdi. Arka duvar incelmesinin patogenezi verapamilin kardiyak miyozitler üzerine doğrudan etkisi ve fizik-mental streslerde oluşan ek ve ani yüksek sistolik kan basıncının azalması ile açıklandı.

K A Y N A K L A R

1. Niederle, P., Rakick'a, E., Koudelkova, E., et al.:
Left ventricular morphology and function in
mild to moderate essential hypertension. Cor
Vasa. 26:415, 1984 (abstract).
2. Lutas, E.M., Devereux, R.B., Reis, G., et al.: Incre-
ased cardiac performance in mild essential
hypertension. Left ventricular mechanics.
Hypertension, 7:979, 1985.
3. Messerli, F.H., Devereux, R.B.: Left ventricular
hypertrophy-good or evil. Amer. J. Med. 26:1,
1983.

4. Zanchetti, A., Krikler, D.M.: Calcium antagonism in cardiovascular therapy: Experience with verapamil. *Excerpta Medica*, Amsterdam, pp.222-230, 1981.
5. Büyüköztürk, K., Koylan, N., Meriç, M., et al.: The effect of oral verapamil in the treatment of essential hypertension. *Hypertension-The next Decade verapamil in focus*. p.2 (posters), October, 1985, Berlin.
6. Frohlich, E.D.: Physiologic considerations in left ventricular hypertrophy. *Amer. J. Med.*, 26:12, 1983.
7. Feigenbaum, H.: *Echocardiography*. Lea and Febiger. 4. Ed., p.63, Philadelphia, 1986.
8. Timuralp, B., Cigeroğlu, O., Kılıç, M.: Noninvasive assessment of left ventricular performance: Response to oral and intravenous verapamil. *Eur. Heart J.*, 5:(suppl:B)134, 1984 (abstract).

9. Timuralp, B., Ciğeroğlu, O., Kılıç, M.: Noninvazive assessment of left ventricular performance respond to oral and intravenous verapamil. Drug therapy in cardiology. 21 Sept., 1983 Brighton.
10. Ortiz, J.: Left ventricular function after single high doses verapamil. Calcium antogonists in hypertension: Focus on verapamil. Part 1, Mexico City, p.5, November 1984 (abstract).
11. Hansson, L., Lundin, S.: Hypertension and coronary heart disease: Cause and consequence or associated diseases. Amer. J. Med., 27:41, 1984.
12. Timuralp, B.: Kardiyoloji ders kitabı. Anadolu Üniversitesi yayınları. No:112, Eskişehir 1985.
13. Frohlich, E.D.: Pathogenesis of hypertension. Hypertension the next decade verapamil in focus. p.2, October 1985, Berlin (abstract).

14. Johansen, L.: Hemodynamic concepts in essential hypertension. *Triangle*, 23:1, 1984.
15. Jobin, J., Heng, M.K., Martin, J., et al.: Clinical evaluation of left ventricular function using the cardiac helical fiber model: An echocardiographic study. *Am. Heart J.*, 110:1226, 1985.
16. Punzengruber, C., Stanek, B., Silberbauer, K.: Pressure hormones in the development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Eur. Heart J.*, 6:(suppl:1)72, 1985.
17. Boudoulas, H., Mantzouratos, D., Sohn, Y.H., et al.: Left ventricular mass and systolic performance in chronic systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 57:232, 1986.
18. Walter, S., Culpepper, M.D.: Cardiac anatomy and function in juvenile hypertension. *Amer. J. Med.*, 26:57, 1983.

19. Hess, O.M., Grimm, J., Krayenbuehl, H.P.: Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: Effects of propranolol and verapamil on diastolic stiffness. *Eur. Heart J.*, 4:(suppl.F)47, 1983.
20. Omoto, R.: Clinical advantages of echocardiography in evaluating the left ventricular function. *J. Cardiogr.*, 14:(suppl:1)15, 1984 (abstract).
21. Timuralp, B.: Ekokardiografide olgu incelemeleri (Clark, R.'den çeviri). Anadolu Üniversitesi yayınları. No.1, Eskişehir 1979.
22. Ro Su, D., Zabic, E.M., Streian, C., et al.: Correlations of electrocardiography and echocardiography in assessment of left ventricular wall thickness in hypertensive patients. *Physiologie*. 22:103, 1985.
23. Messerli, F.H.: Clinical determinants and consequences of left ventricular hypertrophy. *Amer. J. Med.*, 26:51, 1983.

24. Lombardo, M., Zaini, G., Pastori, F., et al.: Left ventricular mass and function before and after antihypertensive treatment. *J. Hypertens.*, 1:215, 1983.

25. Bennett, D.H., Evans, D.W.: Correlation of left ventricular mass determined by echocardiography with vectorcardiographic and electrocardiographic voltage measurements. *Br. Heart. J.*, 36:981, 1974.

26. Sokolow, M., Werdegar, D., Kain, H.K., et al.: Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 34:279, 1966.

27. Fleckenstein, A., Frey, M., Fleckenstein-Grün, G.: Antihypertensive and arterial anticalcinotic effects of calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.* 57:(A symposium: Calcium antagonists in hypertension focus on verapamil) 1D, 1986.

28. Karamehmetoğlu, A., Özmen, F.: Kalsiyum antagonistleri. Türkiye Klinikleri. 2:198, 1982.
29. Bonow, R.O., Rosing, D.R., Epstein, S.F.: The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart J., 4:(suppl F)57, 1983.
30. von Zwieten, P.A., Timmermans, P.B.: Calcium entry blockers: A review with an attempt at classification. Eur. Heart J. 4:(suppl C)1, 1983.
31. Nayler, W.G.: Calcium antagonists. Eur. Heart J. 1:225, 1980.
32. Leonetti, G., Cuspidi, C., Sampieri, L., et al.: Comparison of cardiovascular, renal, humoral, effects of acute administration of two calcium channel blockers in normotensive and hypertensive subjects. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2:319, 1980.

33. Agabiti-Rosei, E., Muiesan, M.L., Romanelli, G.,
et al.: Similarities and differences in the
antihypertensive effect of two calcium antago-
nist drugs, verapamil and nifedipine. *J. Am.
Coll. Cardiol.* 4:916, 1986.

34. Timmermans, P.B., van Meel, J.A., von Zwieten, P.A.,
et al.: Calcium antagonists and α receptors.
Eur. Heart J., 4:(suppl.C)11, 1983.

35. Mankin, H.T.: Value and limitations of exercise
testing (office cardiology: Ed. Brandenburg,
R.O.) *Cardiovascular Clinics* F.A. Davis, Co.,
p.61, Philadelphia 1980.

36. Zohman, L.R., Kattus, A.A., Softness, D.G.: The
cardiologists guide to fitness and health
through exercise. Simon and Schuster, New
York, p.35, 1979.

37. François, B., Cahen, R., Gravejat, M.F., Estrade, M.: Do beta blockers prevent pressor responses to mental stress and physical exercise? *Eur. Heart J.*, 5:348, 1984.
38. Özdamar, K.: *Biyoistatistik. Bilim Teknik, İstanbul*, 1985.
39. Russell, G.I., Pohl, J.E., Baldwin, J., et al.: Treatment of essential hypertension: Changes in blood pressure, echocardiography and electrocardiography on three therapeutic regimes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 28:119, 1985.
40. Thibonnier, M., Corvol, P., Banzet, O., et al.: Acute antihypertensive and hormonal effects of a calcium antagonist in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2:335, 1980.
41. Devereux, R.B., Reichek, N.: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation.* 55:613, 1977.

42. Romhilt, D.W., Bove, K.E., Robert, M.D., et al.:
A critical appraisal of the electrocardio-
graphic criteria for the diagnosis of left
ventricular hypertrophy. *Circulation*. 15:185,
1969.
43. Timuralp, B., Ciğeroğlu, O., Kılıç, M.: Noninvasive
assessment of left ventricular performance
response to 10 mg intravenous verapamil. Car-
diovascular pharmacotherapy international sym-
posium, Geneva, 22 April 1985 (abstract).
44. Tarazi, R.C.: Reversal of cardiac hypertrophy: Pos-
sibility and clinical implications: in Robert-
son, Caldwell, left ventricular hypertrophy
in hypertension, pp.55-65 (Grune and Stratton,
New York) 1979.
45. Bibra, H.von, Richardson, P.T.: Left ventricular
hypertrophy in patients with moderate essen-
tial hypertension: an echocardiographic study;
in Robertson, Caldwell, left ventricular hyper-
trophy in hypertension. pp.47-54 (Grune and
Stratton, New York) 1979.

46. Kuhn, H.: Myocardial hypertrophy: Regression in hypertrophic cardiomyopathies. *Z. Kardiol.* 7:179, 1985.
47. Conen, D., Bertel, O., Dubach, U.C.: An oral calcium antagonist for treatment of hypertensive emergencies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2:378, 1980.
48. Taira, N., Imai, Y., Hiwatari, M.: Differential effects of nitroglycerin, trimetazidine, verapamil and SKF 24260 on venous return as revealed by the open loop method in the dog. *Japan J. Pharmacol.* 30:449, 1980.
49. Bühler, F.R., Hulthen, U.L., Kiowski, W., et al.: The Place of the calcium antagonist verapamil in antihypertensive therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2:357, 1980.
50. Cifkova, R., Niederle, P., Widimsky, J.: Antihypertensive treatment and its effect on left ventricular hypertrophy-one year follow up. *Eur. Heart J.* 6:(suppl:1)131, 1985.

EK:1

HASTA ADI YAŞI CİNSİYETİ	LVPW (mm)			EDD (cm)			ESD (cm)			EDV (cm ³)			ESV (cm ³)		
	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL
S. Ç. 47 y. K	11	11	10	4,8	4,8	4,6	3,6	3,6	2,8	110	110	97	46	46	21
L. Y. 60 y. E	12	11	11	5,4	5,5	5,4	4,2	4,3	4,1	157	166	157	74	79	68
M. T. 50 y. K	11,1	12	10	4,8	4,6	4,9	3,2	3,5	3,4	110	97	117	32	42	39
H. A. 40 y. E	11	11	11,5	4,6	4,9	4,5	3,0	3,6	3,2	97	117	91	27	46	32
G. Ç. 40 y. K	12	12,5	11	4,1	3,9	3,9	3,3	2,9	2,7	68	59	59	35	24	19
B. E. 48 y. E	13	11	9	5,1	5,2	5,2	3,4	3,4	3,8	132	140	140	39	39	54
M. Y. 60 y. K	11	11	11	3,8	4,2	4,0	2,4	3,0	2,7	54	74	64	14	27	19
H. Ç. 54 y. K	11	11	10	3,9	3,7	4,0	2,8	2,6	2,7	59	50	64	21	17	19
M. Ç. 40 y. E	9	10	9	4,0	4,2	3,8	3,3	3,5	3,2	64	74	54	35	42	32
Z. B. 53 y. E	10	10	10	4,0	4,0	3,6	2,8	3,0	2,8	64	64	46	21	27	21

EK:2

HASTA ADI YAŞI CİNSİYETİ	EJEKSİYON FRAK- SİYONU (EF) (%)			KÜÇÜK ÇAPIN DEĞİŞİM YÜZDESİ (FS) %			VCF (CIRC/SN)			NABİZ		
	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL	GİRİŞ	PLASEBO	VERAPAMİL
S. Ç. 47 y. K	57,8	47,5	78	25	25	39	0,89	0,83	1,26	92	83	77
L. Y. 60 y. E	52	52	56	22	21	24	0,88	0,92	0,92	98	93	64
M. T. 50 y. K	70	55	66	33,3	23	30	1,04	0,79	0,97	71	72	60
H. A. 40 y. E	72	60	64	34,7	26	28	1,33	0,94	0,93	87	66	74
G. Ç. 40 y. K	47	58	66	19	25	30	0,69	1,06	1,13	78	70	73
B. E. 48 y. E	70	72	60	33	34	36	1,28	1,38	1,27	64	86	61
U. Y. 60 y. K	73	63	69	35	28	32	1,36	1,0	1,12	90	69	71
H. Ç. 54 y. K	64	65	69	28	29	39	1,25	1,06	1,12	93	77	70
M. Ç. 40 y. E	43	42	40	17,5	16,6	15,7	0,62	0,55	0,59	67	65	60
Z. B. 53 y. E	6,7	57,8	54,2	30	25	22	1,03	0,86	0,76	71	64	63

EK:3

HASTA ADI		KAN BASINCI (mm Hg)	EGZERSİZ SÜRESİ MAKSİMAL SİSTOLİK KAN BASINCI (mm Hg)	EGZERSİZ SÜRESİ (Sn)
S. Ç.	GİRİŞ	160/100	210	720
	PLASEBO	160/ 90	200	720
	VERAPAMİL	120/ 80	165	870
L. Y.	GİRİŞ	180/ 90	200	300
	PLASEBO	180/ 90	200	240
	VERAPAMİL	160/ 80	200	450
M. T.	GİRİŞ	150/ 70	200	900
	PLASEBO	120/ 80	200	900
	VERAPAMİL	170/ 80	200	900
H. A.	GİRİŞ	160/ 90	190	1080
	PLASEBO	130/ 70	160	1080
	VERAPAMİL	110/ 80	160	1080
G. Ç.	GİRİŞ	240/120	260	360
	PLASEBO	240/120	260	360
	VERAPAMİL	150/120	200	780
B. E.	GİRİŞ	200/120	260	540
	PLASEBO	170/110	260	720
	VERAPAMİL	160/100	190	900
M. Y.	GİRİŞ	140/ 80	160	720
	PLASEBO	140/ 70	150	540
	VERAPAMİL	130/ 80	140	360
H. Ç.	GİRİŞ	220/120	180	360
	PLASEBO	140/100	260	720
	VERAPAMİL	150/100	160	720
M. Ç.	GİRİŞ	145/100	230	1260
	PLASEBO	145/100	240	1260
	VERAPAMİL	140/100	180	1380
Z. B.	GİRİŞ	160/100	210	930
	PLASEBO	150/100	180	990
	VERAPAMİL	150/100	200	900

EK:4

IKI YONLU VARYANS ANALIZI TABLOSU

(TABLO 2'ün)

DEG. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	14936.67	1659.63	3.29	$P < 0.05^*$
ISLEMLER	2	4995	2497.5	4.95	$P < 0.05^*$
HATA	18	9088.33	504.91	----	
GENEL	29	29020			

IKI YONLU VARYANS ANALIZI TABLOSU

(TABLO 3'ün)

DEG. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	5986.67	665.19	13.11	$P > 0.05$ n.s.
ISLEMLER	2	420	210	4.14	$P < 0.01^*$
HATA	18	913.33	50.74	----	
GENEL	29	7320			

IKI YONLU VARYANS ANALIZI TABLOSU

(TABLO 4'ün)

DEG. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	1378.17	153.13	2.35	$P > 0.05$ n.s.
ISLEMLER	2	1009.87	504.94	7.74	$P < 0.01^{**}$
HATA	18	1174.13	65.23	----	
GENEL	29	3562.17			

IKI YONLU VARYANS ANALIZI TABLOSU

(TABLO 5'in)

DEG. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	8	2147400	268425	22.94	$P < 0.001^{***}$
ISLEMLER	2	133800	66900	5.72	$P < 0.01^{**}$
HATA	16	187200	11700	----	
GENEL	26	2468400			

IKI YONLU VARYANS ANALIZI TABLOSU

(TABLO 6'nın)

DEG. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	19807.5	2200.83	4.35	$P < 0.01^{**}$
ISLEMLER	2	6201.67	3100.84	6.12	$P < 0.01^{**}$
HATA	18	9115	506.39	----	
GENEL	29	35124.17			

EK:5

İKİ YONLU VARYANS ANALİZİ TABLOSU

(TABLO 7'inci)

DEĞ. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	13.95	1.55	3.1	$P < 0.05^*$
İŞLEMLER	2	4.87	2.43	4.86	$P < 0.05^*$
HATA	18	8.97	0.5	----	
GENEL	29	27.79			

İKİ YONLU VARYANS ANALİZİ TABLOSU

(TABLO 8'inci)

DEĞ. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	1804.08	200.45	4.65	$P < 0.01^{**}$
İŞLEMLER	2	91.09	45.55	1.06	$P > 0.05$ n.s
HATA	18	776.04	43.11	----	
GENEL	29	2671.21			

İKİ YONLU VARYANS ANALİZİ TABLOSU

(TABLO 9'uncu)

DEĞ. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	748.75	83.19	5.01	$P < 0.01^{**}$
İŞLEMLER	2	70.53	35.27	2.13	$P > 0.05$ n.s.
HATA	18	298.63	16.59	----	
GENEL	29	1117.91			

İKİ YONLU VARYANS ANALİZİ TABLOSU

(TABLO 10'uncu)

DEĞ. KAYN.	S.DER. (SD)	KT	KO	F	P
BLOKLAR	9	1.03	0.11	5.5	$P < 0.01^{**}$
İŞLEMLER	2	0.05	0.03	1.5	$P > 0.05$ n.s
HATA	18	0.45	0.02	----	
GENEL	29	1.53			

KISALTMALAR:

SD: Serbestlik derecesi

KT: Kareler toplamı

KO: Kareler ortalaması

F: Varyans oranı test istatistiği

P: Olasılık

A,B,C: Ortalamaları karşılaştırırken kullanılan gruplandırma kriterleri

İŞLEMLER: Giriş, placebo ve verapamil uygulamalarına anlatır.

BLOKLAR: Hastaları gösterir