

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

STABİL ANJİNA PEKTÖRİSDE 3X60 miligram DİLTİAZEMİN
EGZERSİZ PERFORMANSI VE SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARINA ETKİSİ .

UZMANLIK TEZİ

Dr. M. Yaşar ÖRÜCÜOĞLU

ESKİŞEHİR - 1990

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 2
GENEL BİLGİLER	3 - 15
YÖNTEM VE GEREÇLER	16 - 19
BULGULAR	20 - 22
TARTIŞMA	23 - 31
SONUÇLAR	32 - 33
KAYNAKLAR	34 - 39
EKLER	40 - 54

GİRİŞ VE AMAÇ

Stabil anjinada göğüste ağrı meydana gelmesi ile fiziksel aktivite seviyesi birbirleriyle yakından ilişkilidir. Hastaların çoğunda anjina pektoris ve ST segment depresyonu belirli bir iş yüklenmesinde ortaya çıkar. Kalp fonksiyonları ve koroner dolaşımı normal bireylerde myokardın oksijen gereksinimi ile myokarda gelen oksijen miktarı denge halindedir. Kalp üzerine fiziksel bir nedene ya da psişik bir strese bağılı bir yük bindiğı zaman, kalbin bu ortama uygun çalışabilmesi için kalp atımı, kardiyak kontraktilite gücü ve kan basıncı artacağından buna bağılı olarak myokardın oksijen gereksinimi artar. Ateroskleroz nedeniyle daralan koroner arterler artan bu oksijen ihtiyacını karşılayamaz.

Stabil anjina pektoriste, bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazem ile yapılan çalışmalar, genellikle egzersiz süresi, anjina pektoris ya da ST segment depresyonunun derecesi gibi düzelmenin objektif parametrelerinin saptanmasını içermiştir. Subjektif saptamalar genellikle anjina pektoris ataklarının sıklığı ve gliseril trinitrat kullanımını içerir. Stabil anjina pektoriste diltiazem çalışmalarının çoğunda bu ajanın tek başına yararlılığı değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise diğerk ajanlarla kullanımının yararları incelenmiştir.

Diltiazemin stabil anjina pektoris ve koroner arter spazmının neden olduğu anjina tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiğı görülmüştür. Bu hastalıklarda diltiazemin yararı, elektrofizyolojik, hemodinamik ve anti-aritmik yönlerden birçok benzerlikleri bulunan alternatif kalsiyum kanal blokerleri nifedipine ve verapamil ile aynıdır. Diltiazemin anti-anjinal etkisi henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Fakat koroner arter dilatasyonu, direkt ya da indirekt hemodinamik değişiklikler yoluyla myokarda gelen oksijen miktarını arttırdığı ve myokardın oksijen gereksinimini azalttığı düşünülmektedir.

Diltiazem, sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren parametreleri değıştirmez. Hatta iskemik kalp hastalığı olan vakalarda görülen sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu düzeltebilir.

Çalışmamızda stabil anjina pektorisi bulunan hastalarda diltiazemin anti-anjinal etkisi yanında sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisini de incelemeyi amaçladık. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkilerini de araştırdık. Diltiazemin karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına olan etkileri henüz tam olarak açıklanamadığı için bu etkiyi araştırmak amacıyla kan biyokimyası tetkiklerini de yaptık.

GENEL BİLGİLER

Anjina pektoris: Anjina pektoris miyokardın oksijen ihtiyacı ile bunun sağlanması arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Sonuç olarak miyokardın oksijen ihtiyacı karşılanamaz. Miyokardın oksijen ihtiyacı arttığı zaman eğer aterosklerotik koroner arterler varsa yetersiz kalır. Böylece anjina pektoris sendromu oluşur. Ayrıca koroner arterleri normal görünen kişilerde de anjin oluşabilir. Özellikle aort darlığı, hipertansiyon ya da hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati gibi hastalıklarda miyokardın işi akut veya kronik olarak arttığı zaman anjina meydana gelebilir. Normal ya da hasta koroner arterlerde spazm olabilir. Böylece miyokardın oksijen gereksinimi artmadan, akım azaldığı için ağrı oluşur. Bu olay "varyant" (Prinzmetal)¹ anjina pektoris diye anılır.

Stabil anjina pektoris(Efor anjini, egzersiz anjini) : Genellikle retrosternal-prekordiyal bölgede, sol kola, omuza ve çeneye yayılan bir ağrıdır.^{2,3} Sıkıntı, daralma, ağırlık, yanma ve bazen de ağrı olarak belirtilir. Egzersiz, soğuk, heyecan ve yemekten sonra daha kolay oluşur. İstirahat ve dil altı nitrat tabletlerinin kullanılması ile ağrının geçmesi karakteristik sayılabilir.⁴ Bazan yalnız eforla kollarda, özellikle dirseklerde kırılma şeklinde bir ağrı yakınması oluşur. Epigastriumda lokalize olan sıkıntılar yanlışıklıkla hazımsızlık tanısı alırlar. Genellikle 3-5 dakikada geçer. Onbeş dakikayı aşanlar dikkatle izlenmelidir. Otuz dakikayı aşanlar ise miyokard infarktüsü olabilir. Göğüsteki rahatsızlığın iyi bir tanımlaması ve bunun eforla ilgisi belirlenerek kesin tanı konulabilir. Eğer sorgulamada hipertansiyon, sigara ya da hiperlipidemi bilgileri elde edilirse temeldeki koroner arter hastalığı kesinlikle anlaşılır.⁵ Özgeçmişindeki birinci derecedeki kan yakınlarında erken yaşta infarktüs anamnezi alınmaya çalışılmalıdır.

Fizik muayene, anjin nöbeti dışında genellikle normaldir. İskemi anında papiller adale disfonksiyonunun yaptığı üfürümler, S₄ gallop ritmi sıklıkla duyulur.⁶

Hiperkolesterololeminin önemli bir risk faktörü olmasının yanında yüksek dansiteli lipoproteinlerin yükselmeleri negatif bir risk faktörüdür.⁷

Elektrokardiyogram, ağrı nöbeti dışında miyokard infarktüsü ya da sol ventrikül hipertrofisi olmadıkça genellikle normaldir. İstirahatte nadiren iskemiye hatırlatan nonspesifik ST-T değişiklikleri olabilir. Bu durum genellikle sol ventrikülün disfonksiyonunda olduğunu hatırlatmaktadır. Anjin nöbeti sırasında geçici ST çökmeleri, T dalgasında terslikler, bazen ST yüksekliği olur. Anjin anında ventrikül aritmileri de bulunabilir. Prinzmetal anjini ST yüksekliği ile seyreder.⁸

Ekokardiyografi: Tıp alanında ultrasaund tanı yöntemi oldukça yeni olmasına karşın İkinci Dünya Savaşında denizaltıların yerinin saptanmasında kullanılmıştır. İlk kez 1953 yılında Dr. Hertz ve Dr. Edler tarafından kalp incelemelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Amerikan Ultrasaund Estitüsü kalbin, ultrasaund incelemesine EKOKARDİYOĞRAFİ denilmesini kabul etmiştir.⁹

Ultrasaund frekansı 20.000 devir/saniyeden fazla olan seslerdir. Ultrasaund bir piezo-elektrik (basınç-elektrik) kristalden oluşur. Kırılma ve yansıma kanunlarına uyar. Piezo-elektrik kristale (=Transduser) gelen elektrik enerjisi ses dalgası-ultrasaund haline dönüşerek tek yönlü olarak vücuda girer ve değişik dansiteli 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 bir 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 megaHertz 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 trasduser subksifoid bölgeye, suprasternal çentiğe ya da supraklavikular bölge ile apekse yönlendirilebilir. Kalp yapılarının iyi incelenmesi için ışın demetinin ultrasaunda dik gelmeleri gerekir.

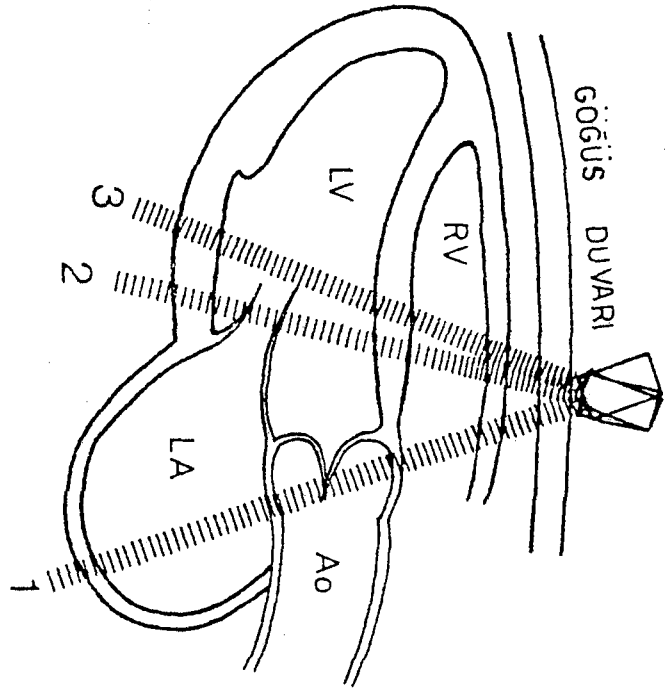
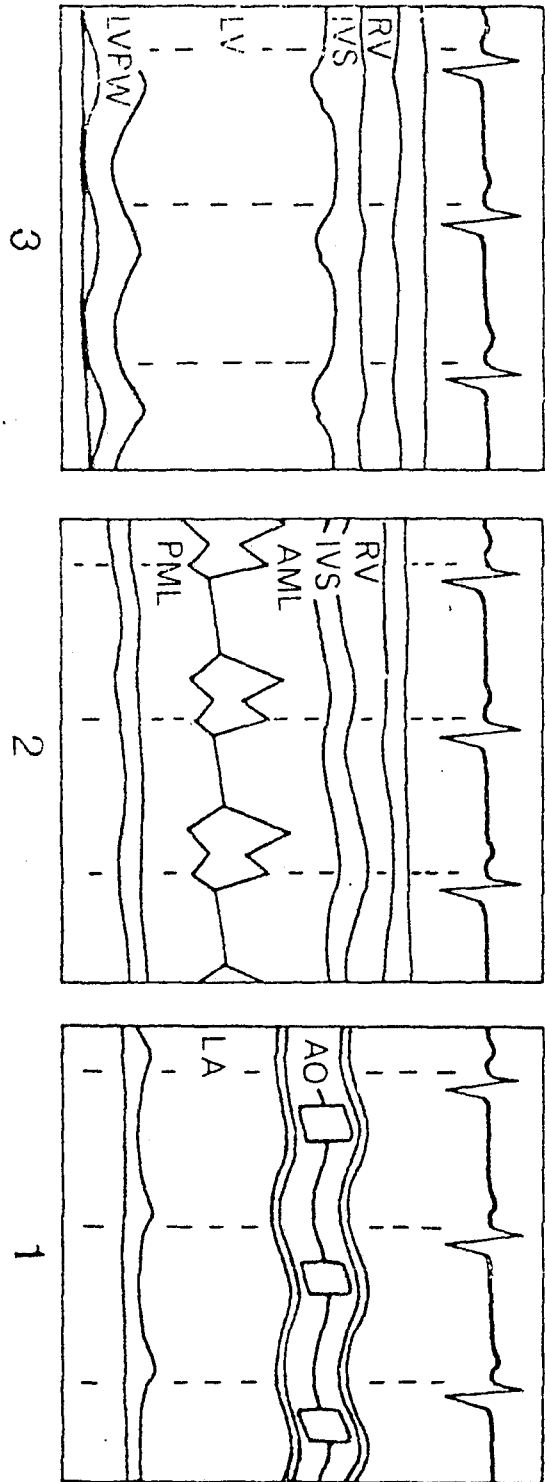
Transduser önce apekse yöneltilir, sonra yavaş yavaş kalbin tabanına doğru eğimi değiştirilir. Önce ultrasaund ışın demeti sol ventrikülün posterior papiller adale seviyesinde her iki ventrikülden de geçecektir. (Şekil : 1, pozisyon 3). Böylece en öndeki (üst) görüntü göğüs duvarı sonra sıra ile sağ ventrikül ön duvarı, sağ ventrikül boşluğu, interventriküler septum, sol ventrikül boşluğu, posterior papiller adale, en arkada sol ventrikül arka duvarı görüntülenir. ¹⁰

Ses dalgaları apekse yakın bölgeden kalbin tabanına yönlendirildiğinde papiller adale görüntüsü, mitral kapak görüntüsü ile yer değiştirir. Tabana daha fazla yöneldiğimizde mitral kapağın maksimal hareketi ortaya çıkar. Böylece mitral kapağın karakteristik "M" şeklindeki görüntüsü elde edilir. (Şekil:1,pozisyon 2)

Ses dalgaları sağ omuza yöneltilmeye devam edildiğinde ışın demeti aort kökü ile sol atriumdan geçer. (Şekil:1,pozisyon1) Birbirine paralel ön ve arka aort duvarları içinde sistolde kutu şeklinde açılan aort yaprakçıkları görülür. Gerekli pozisyon verilerek zor da olsa triküspit ve pulmoner kapaklar da ortaya çıkarılır.

Ekokardiyografi ile kalp kapaklarının durumu, fonksiyonları, kalp boşlukları, büyük damar, semiluner 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.

Doppler ekokardiyografi: Kalp içinde kanın turbulans ve hızını ortaya koyan bir yöntemdir. Hareket eden eritrositlere gelen ultrasaund ışını geri yansıran bir "frekans kayması" ile sonuçlanır. Bu frekans kayması ayrıca analiz edilerek grafik ve ses halinde yansıtılır. Grafiklerde turbulans ortaya konularak ekokardiyografinin de katkısı ile kalp odacıklarının belli yeryerinde kapak yetmezlikleri, darlıkları ya da duvar defektlerinin oluşturduğu akım anormallikleri saptanır. 1984 yılından beri "iki boyutlu Doppler" yöntemi ile anjio benzeri görüntüler ve bunun renkli olarak saptanması mümkün olmuştur. 11,12



RV: Sağ ventrikül
 IVS: Interventriküler septum
 LV : Sol ventrikül
 LA : Sol atrium
 Ao: Aort
 LVPW : Sol ventrikül posterior duvarı
 AML : Anteriör mitral yaprak
 PML : Posterior mitral yaprak

Şekil - 1

Egzersiz kapasitesi: Fizik ya da mental stress, diğer anlamda yükle karşılaşan kişide çeşitli fizyolojik mekanizmalar yolu ile kalp hızı, sonuç olarak kalp debisi artar. Günlük çalışma temposu içinde kişinin başardığı işkarşılığı, belirli bir enerji tüketimi söz konusudur. Bu enerji işi yapan adale gruplarına oksijen ve diğer metabolik ihtiyaçlar kan dolaşımındaki artma ile sağlanır.¹³

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 başladığında kalp hızı artmaya başlar. İş yükü arttığı halde nabız sayısının 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 kısalmasıdır. Yukarıda açıklanan fizyolojik değişmelerle çalışan adalelerin gereksinimi olan dolaşım artımı sağlanabilir. Hasta ya da sağlıklı kişiler yukarıdaki şekilde tüketebildikleri oksijen-iş gücünü arttıramadıkları 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 sistemine egzersiz yapan adalelere yeteri hızda oksijen sağlanamadığı noktayı gösterir. Oksijen temini daha da arttırılamayınca adale çalışması durur. Egzersiz testi özellikle iskemik kalp hastalığının varlığını ve ağırlığını saptamada yararlıdır. Koroner dolaşımın durumunu ortaya çıkarabilir.

Egzersiz esnasında özellikle sistolik kan basıncında süre ile paralel bir artma olur. Kan basıncının bu egzersiz

sırasında oluşan kalp hızı ile çarpılması "double product" (ikili ürün) olarak anılır. Bu ürün, dinamik egzersiz esnasında ölçülen miyokard oksijen tüketimi ile bir paralellik gösterir.

Eğer bir kişide iskemik kalp hastalığı mevcutsa koroner kan akımı miyokardın istediği oksijeni duruma göre karşılamıyacaktır. Bunun sonunda oluşan iskemi, hastalarda bazı olayları meydana getirecektir. Genellikle efor esnasında ağrı olur. İstirahatte nadir olmakla birlikte elektrokardiogramda ST segmentinde değişimler görülebilir. Miyokard eforu tolere edemez ise hastada ventrikül disfoksiyon belirtileri ortaya çıkar. Egzersiz testi uygulanan gruplara göre değişik mortalite ve morbidite oranları ortaya çıkmaktadır. Hastaların %0,04 ünde önemli aritmiler, uzun süren göğüs ağrıları, %0,01 inde ise mortalite oluşur.

Bruce protokolü; hastada semptomlar meydana gelinceye kadar sürdürülür. Testi devam ettirecek gücü kalmayınca işleme son verilir. (Halsizlik, bitkinlik, dispne, sık ventriküler ekstrasistoller, anjin, ST segment değişiklikleri, 220/120mmHg dan fazla tansiyon artımı.).

Test süresinde ya da testten sonraki 1-6 dakika içinde meydana gelen ST segment değişikliği miyokard iskemisini gösteren en hassas elektrokardiogram kriteridir. En geçerli olan horizontal ya da aşağı doğru olan ST çökmesidir. İzo-elektrik çizginin en az 1 milimetre altına inen ve J noktasından itibaren 80 milisaniye süren çökme pozitif sonuç olarak kabul edilir. Eğer 2milimetre çökme kriteri kullanılırsa yanlış pozitif sonuçlar azalır. En az üç ardı ardına gelen atımın ST segmentini ölçmek ve ortalamasını almak gerekir.¹⁴

Kalsiyum Kanal Blokerleri ve Diltiazem: Fleckenstein'e¹⁵ 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. Biz de kalsiyum antagonisti olarak bilinen bu ilaçlardan kalsiyum kanal blokeri olarak bahsedeceğiz (KKB).

Kalsiyum kanal blokerleri farklı bağlanma yüzeyleri dolayısıyla değişik farmakolojik yapılar gösterir. Ayrıca etkiledikleri hücrelerdeki kalsiyum kanallarının yapısı, dağılımı ve fonksyonları da farklıdır. Bağlanma bölgeleri hipertansiyon ve iskemi gibi patolojik şartlarda değişken özellikler gösterir. Kalsiyum kanal blokerlerinde rastlanan bu özellikler herbirinin etki farklılıklarını ortaya koyar¹⁶.

Otuz yıla yakın bir zaman önce anti-anjinal 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 kardiyomiyopatide kullanılabilirler^{17,18}. Daha önce bahsedilen vazodilatatör özelliği nedeni ile akut akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği, Reynaud fenomeni ve serebral iskemi yeni uygulama sahaları olarak ortaya çıkmıştır¹⁹.

Kalsiyum kanal blokerlerinin sınıflaması²⁰:

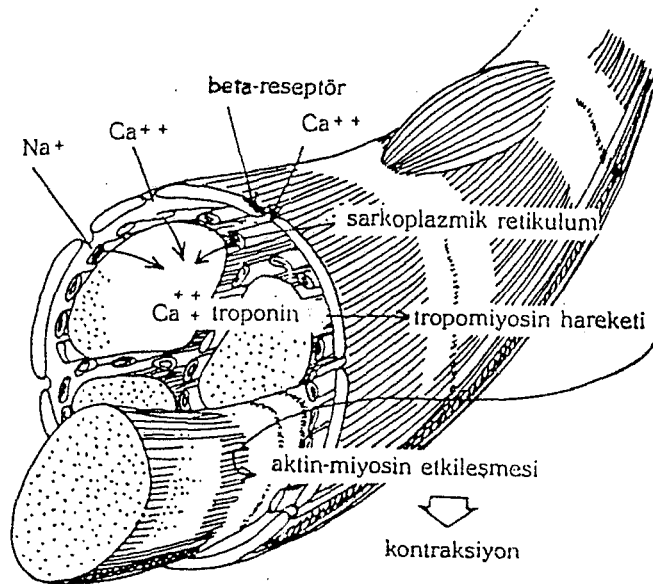
Tip I : Genellikle papaverin deriveleridir. Miyokardiyal, elektrofizyolojik ve damarsal etkileri vardır. Verapamil, Gallopamil, Trapamil, Diltiazem.

Tip II : İn vivo damarsal etkileri ön planda olanlardır. Dihydropyridine deriveleridir. Nifedipine, Nitrendipine, Nisoldipine, Nimadipine, Nicardipine, Niludipine, Felodipine.

Tip III : Selektif damarsal etkisi olanlardır. Piperazine deriveleridir. Cinnerazine, Flunarizine.

Tip IV : Karmaşık farmakolojik profilleri vardır. Bepridil, Lidoflazine, Perhexilline.

Kalsiyum ve miyokard hücresi: Miyokard hücrelerinin kasılması için, ekstraselüler 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 gelir^{21,22}.

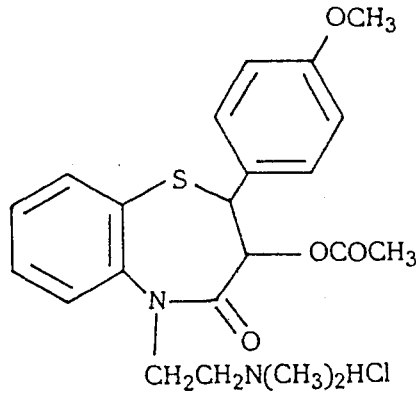


Şekil : 2

Diltiazem: Diltiazem, aritmi ve iskemik kalp hastalığının tedavisi için son zamanlarda piyasaya verilen ve kalsiyum kanal blokerleri olarak bilinen yeni tür farmakolojik ajanların bir üyesidir.

Piyasadaki ajanlar, diltiazem, verapamil ve nifedipine kalp üzerindeki bu yararlı etkilerini miyokardiyal ve düz kas hücrelerinde iyon girişini ve hareketini etkileme yeteneklerine borçludur²³.

Diltiazem(DİLTİZEM*), 3-acetoxy-2,3 dihydro-5-[2-(dimethyl-amino) ethyl]-2-(p-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5)-monohydrochloride yapısındadır.



Şekil : 3 Diltiazemin açık formülü

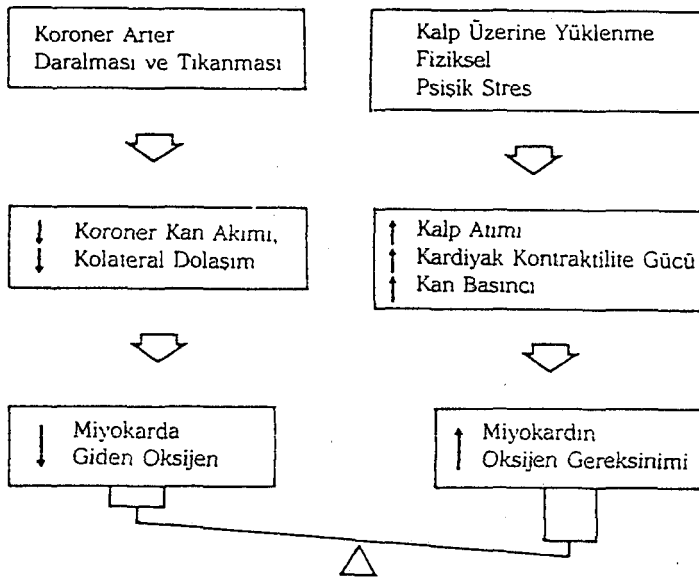
Açık formülü yukarıdaki şekilde gösterilmiştir. Kapalı formülü $C_{22}H_{26}N_2O_4 \cdot SHCL$ 'dir.

Diltiazem oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden ortalama %80 oranında emilir. İki üç saat içinde en yüksek kan düzeylerine ulaşır. Terapötik kan düzeyleri 50-200 nanogram/mililitre arasındadır. Kan proteinlerine %70-80 oranında bağlanır. Yarılanma süresi bifaziktir. İlk yarılanma süresi 20-30 dakika, ikinci yarılanma süresi ortalama 3,5 saattir.

*Mustafa Nevzat İlaç Sanayi

Diltiazem karaciğerde metabolize edilerek idrar ve feçesle atılır. İdrarda %35, feçeste %60 oranında saptanmıştır. Dozun %2-4'lük gibi küçük bir kısmı değişmeden idrarda bulunur. Diltiazemin metabolitleri de daha düşük oranda olmak üzere (1/4) diltiazem ile aynı etkileri gösterir²⁴.

Diltiazemin anti-anjinal etkisi:



Şekil : 4 İskemik kalp hastalığı

Koroner arter daralması ya da tıkanması gibi herhangi bir iskemik kalp hastalığı söz konusu olduğunda, kalp üzerine binen yük nedeniyle oluşan oksijen gereksinimindeki artış, koroner kan akımı ve kolateral dolaşım tarafından dengelenemez ve miyokardın oksijen dengesi hasta aleyhine bozulur. Bu gibi denge bozukluklarında uygulanan diltiazem, yavaş kanal reseptörlerini bloke eder, kontraktilite için gerekli kalsiyum iyonlarının hücre içine girişini engeller. Miyokard kontraktilitesini azaltır. Koroner arterlerde dilatasyon oluşturarak kan akımını arttırır. Bunun sonucunda kalp atımını, kardiyak kontraktilite gücünü, kan basıncını azaltarak

miyokardın oksijen gereksinimini düşürürken, miyokarda gelen oksijen miktarını arttırır. Böylelikle miyokarda giden oksijen ile miyokardın gereksinimi olan oksijen miktarını dengeler.²⁵⁻²⁷

Diltiazemin anti-hipertansif etkisi: Esansiyel hipertansiyonlu hastaların çoğunda görülen başlıca bozukluk, rezistans arteriyollerdeki düz kas tonüsünde bir artış sonucu, total periferik vasküler direncin yükselmesidir. Bunun derecesinden aktin-miyosin etkileşme oranı sorumludur. Esansiyel hipertansiyonu başlatan ve devam ettiren mekanizmalar ne olursa olsun, hastaların çoğunda müşterek son nokta, kalsiyum iyonlarının intraselüler konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak ortaya çıkan arteriyel vazokonstrüksiyondur. Diltiazem, daha önce belirtilen mekanizmalarla vasokonstrüksiyonu engeller. Periferik direnç ne kadar fazla ise etkisi o kadar fazladır^{28,29}.

Diltiazemin anti-aritmik etkisi: Diltiazem, yavaş kanal reseptörlerini bloke ederek kalsiyum iyonlarına bağlı yavaş kanal dokuları olan sino-atrial ve atrio-ventriküler düğümü baskı altında tutarak atrio-His-Purkinje süresini kısaltır. İntravenöz veya oral kullanımla paroksizmal supraventriküler taşikardili hastalarda iyi sonuçlar alınır³⁰.

Diltiazemin yan etkileri: Diltiazem kullanımı sırasında genel olarak; ödem, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, döküntüler oluşabilir. Sistemler üzerindeki yan etkileri inceleyecek olursak^{31,32}:

- 1- Kardiyovasküler sistemde, kalp yetmezliği, bradikardi, hipotansiyon, senkop, çarpıntı,
- 2-Santral sinir sistemi, sersemlik, sinirlilik, depresyon, uykusuzluk, konfüzyon, halisünasyon,
- 3-Gastrointestinal sistem, dispepsi, kusma, pirozis, diyare, kabızlık,
- 4-Dermatolojik, ürtiker, prurit,
- 5-Diğer; fotosensitivite, poliüri, noktüri, parestezi, osteoartiküler ağrı(küçük eklemlerde) görülebilir.

Kullanım sırasında nadiren SGOT, SGPT, CPK yükselmeleri görülebilirse de bunlar geçicidir²⁴.

Diğer kalsiyum kanal blokerleri ile karşılaştırıldığında: Verapamilde, konstipasyon, PR uzaması, hipotansiyon, nifedipinde ise sistolik kan basıncında azalma ve refleks taşikardi, iskelet kası zayıflığı daha belirgin görülür. Verapamil ve diltiazem gibi interensek negatif kronotropik etkili kalsiyum kanal blokerleri nifedipinden daha iyi tolere edilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin negatif inotropik özellikleri vardır. Vasodilatatör etkisi nedeniyle periferik rezistansı azaltarak, ventrikülleri normal hastalarda miyokardiyal performansda bozulma meydana getirmezler. Sol ventrikül kitlesinde azalma oluşturmazlar.³⁶

Kalsiyum kanal blokeri tedaviye beta-adrenerjik bloker ajanlar ilave edildiği zaman kalp yetmezliği görülebilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin interensek negatif inotropik etkisini, sempatik aktivitedeki refleks artış kısmen karşılıyabilir. Bu iki ilacın kombinasyonu kalsiyum taşınmasını tamamen paralize edebilir ve kardiyodepresan etki oluşabilir.

Digital glikozidleri ile birlikte uygulandığı zaman, bazı çalışmalar digital serum konsantrasyonunda artış göstermezken^{33,34}, bazı çalışmalar digoksin serum konsantrasyonunda %22,4 oranında artış göstermişlerdir.³⁵ Bu artışın mekanizması bilinmez, fakat digoksinin böbrek klirensinin azaldığı düşünülmektedir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu araştırmada 20'si erkek, 8'i kadın olmak üzere 28 stabil anjina pektorisi olan olgu seçildi. Bir bayan hastaya yan etki nedeniyle tedaviyi uygulayamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Olgular içinde en büyük yaş 67, en küçük yaş 31 olup, yaş ortalamaları $52,3 \pm 8,66$ idi.

Dokuzu erkek, 1'i kadın olmak üzere 10 hastada geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü vardı. Bu olgularda postinfarktüs anjini saptandı. Bunların da yaş ortalaması $52,3 \pm 9,98$ idi. Olgularda, aort darlığı, hipertansiyon, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, anemi gibi başka bir sistemik hastalık yoktu.

Tüm olgularda araştırma başında ve bitiminde olmak üzere iki kez, BUN, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT, ALF(alkalen fosfataz), total lipid, total kolesterol değerlerine bakıldı.

Olguların tümünde en az bir yıldır eforla gelen göğüs ağrıları vardı. Beta bloker, nitrat, veya kalsiyum kanal blokeri kullanmakta idiler. Tüm hastalarda, kullanmakta oldukları ilaçlar bir hafta süreyle kesildi. Bu dönemde sadece gerektiği durumda dil altı nitrat almaları ve bunun sayısını tespit etmeleri söylendi.

Tek kör plasebo kontrollü çalışma uygulandı. Bir hafta sonra hastalara uygulayıcı tarafından bilinen, fakat hastalar tarafından bilinmeyen plasebo diltiazem(DİLTİZEM*) 15gün süresince verildi. Onbeş gün plasebo periyodu sonunda aynı firmanın 60 miligram aktif madde içeren tabletleri 3X1 şeklinde başlandı. Yine bu iki dönemde hastalara gerektiği durumda dil altı nitrat alabilecekleri ve bunların miktarını tespit etmeleri önerildi.

Tüm hastalara ilaçsız periyodun sonunda, 15 günlük plasebo sonrası ve tedavi bitiminde toplam 3 kez Bruce protokolü ile egzersiz testi uygulandı. Egzersiz testleri semptom oluşunca veya ST segment çökmesi olunca sonlandırıldı.

*Mustafa Nevzat İlaç firmasına sağladığı plasebo için teşekkür ederiz.

Egzersiz kapasiteleri zaman yönünden değerlendirildi.

Hastaların, test başlangıcında, test sonunda 5. ve 10. dakikalarda yatar pozisyonda ve efor testi sırasında 3'er dakikalık dönemlerde Erka marka yaylı manometre ile tansiyon arteriyel seviyeleri değerlendirildi.

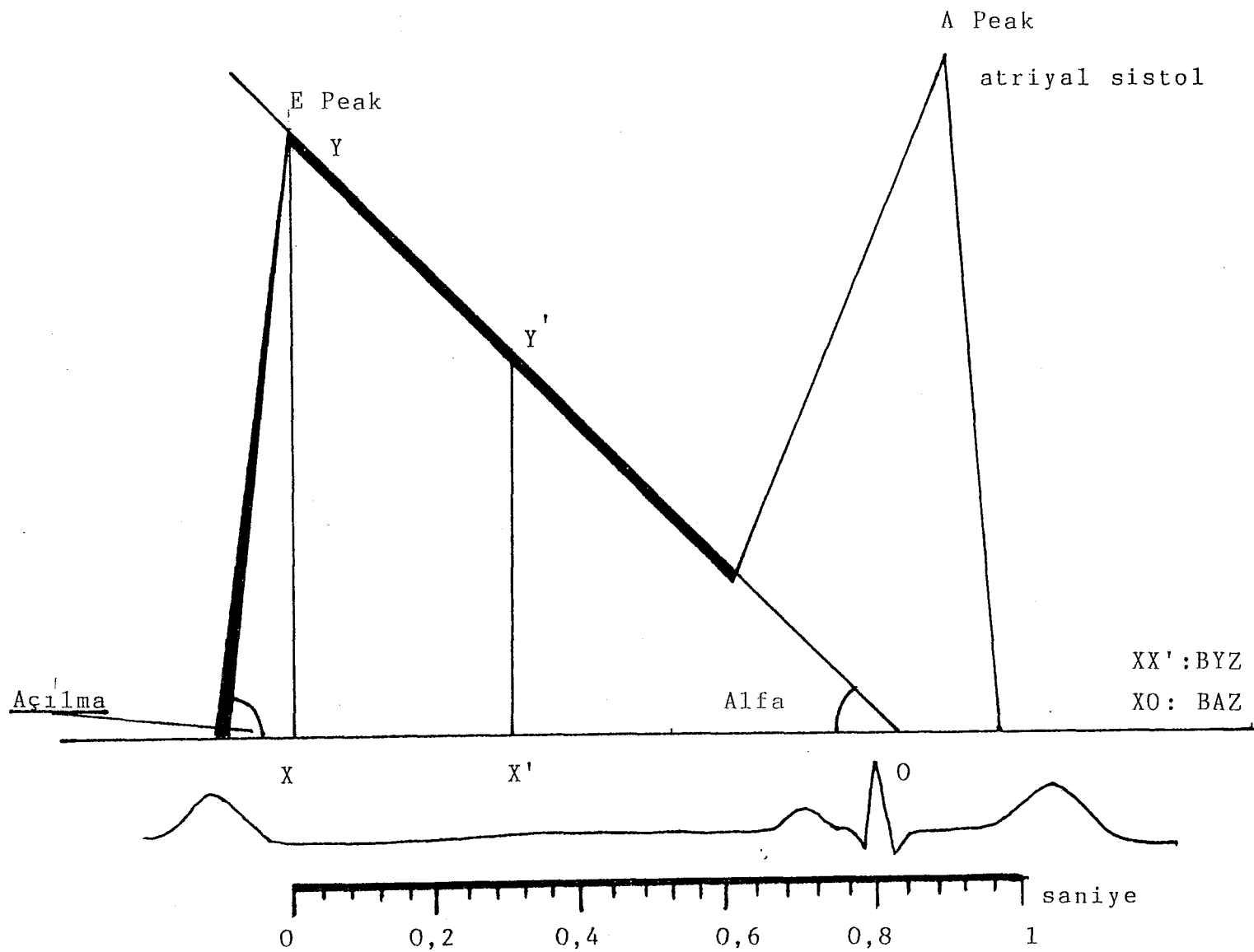
Tüm hastaların, çalışma başlangıcında ve sonrasında olmak üzere iki kez 12 derivasyon elektrokardiyografileri Siemens marka Cardiostat elektro aleti ile 25mm/sn hızında kaydedildi.

Tüm olgular, plasebo öncesi, plasebo sonrası ve tedavi sonunda olmak üzere üç kez, Toshiba marka, Sonolayer SSH-60A model iki boyutlu Doppler'li ekokardiyografi cihazı ile incelendi. Transdüser 2,5megaHertz idi. Hastalar sol lateral 45 derecelik dekübitüs pozisyonunda yatırıldılar. Kalp uzun eksen görüntüsü alındıktan sonra mitral kapak uçlarından geçen bir kesitte M-mode görüntü elde edilerek sol ventrikül sistolik, diyastolik, septum, arka duvar kalınlıkları ile septal-E mesafesi ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu cihaz tarafından otomatik olarak verildi. Sol atriyumun uzun eksen, kısa eksen ve dört odacık pozisyonlarında olmak üzere üç ayrı çap ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin (ASE) kriterlerine uygun olarak yapıldı.

Apikal dört odacık pozisyonunda "Cursor line" mitral kapak akımına paralel gelecek şekilde görüntü düzenlendi. "Continous Wave Doppler" transduseri kullanılarak mitral kan akımının tam ve keskin maksimal velosite sınırları gözlemlendikten sonra ultrasaund ışın demeti görüntüde ve ses sinyalinde izlemeler sonunda daha ince düzenlemelere gidildi. Mitral kapaktan sol ventrikül doluş yoluna akan kanın Doppler kayıtlarında, erken doluşta E peak, atrial sistol fazında ise A peak elde edildi. Peak velositeler ve gradyanlar cihaz tarafından otomatik olarak ölçüldü. Diyastolde basınç gradiyentinin diyastol başındaki inisiyal değerinin yarısına kadar inmesi için geçen zaman süresi olan "BYZ" (basınç yarılanma zamanı) ile peak değer inene kadar geçen zaman süresi olan "depressurisation" zamanı (BAZ) değerleri cihaz tarafından otomatik olarak verildi. (Şekil: 5)

Mitral kapak diyastolik akım örneğinde ilk ölçülen ölçüm akselerasyon, diğer deyimi ile kan akımının peak akım hızına varırken kazandığı ivme "açılma" olarak adlandırılır." Alfa "değeri ise (deselerasyon), E peak velosite değerinin azalma hızı olup her iki değerde metre/saniye² olarak ifade edilir. Aort kapak sistolik kan akım örneğinde kan akımının peak değere varma zamanı "akselerasyon", bu hıza varırken kazandığı ivme "açılma", peak değerden sıfıra azalma zamanı "deselerasyon olarak değerlendirilir 12,37.

Verilerin analizinde "iki yönlü varyans analizi ve "kikare" testi uygulandı.



Şekil:5 Mitral kapağın diyastolik Doppler görünümü

BULGULAR

Çalışmaya 28 hasta ile başlanmıştı. Bir bayan hasta bulantı, kusma, cilt reaksiyonu nedeniyle tedaviyi yarıda kestiği için çıkarıldı. Olgularda % 7,1 oranında pretibial ödem, %3,5 bulantı, % 3,5 konstipasyon ve %3,5 nadir ventriküler ekstrasistoller gözlemlendi. Hastalarda bradikardi ve hipotansiyon görülmedi.

Olgularımızın başlangıç nabız dakika sayıları $79,63 \pm 12,44$ iken plasebo periyodu sonunda $79,07 \pm 10,88$ bulundu. Bu fark anlamlılık göstermiyordu. Diltiazem tedavisi sonucu ise nabız dakika $73,74 \pm 11,61$ bulundu ve bu azalma istatistiksel anlamlı idi. ($p < 0.001$) (Tablo :1)

Grup No	n	Ortalama	St.sapma	Karşılaştırma
1	27	79,63	12,44	B
2	27	79,07	10,88	B
3	27	73,74	11,61	A

Tablo:1

Çalışmaya alınan 27 stabil anjina pektorisli hastanın başlangıç sistolik kan basınçları $126,48 \pm 15,18$ mmHg idi. Plasebo uygulamasından sonra sistolik kan basıncı $119,63 \pm 15,56$ mmHg'ya düştü. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Onbeş günlük 3X60mg/gün Diltiazem tedavi sonunda ise sistolik kan basıncı $114,07 \pm 14,81$ mmHg bulundu. Diltiazem tedavisi sonucu elde edilen kan basıncı değerleri başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$), plaseboya göre anlamsızdı. (Tablo:2)

Grup No	n	Ortalama	St.sapma	Karşılaştırma
1	27	126,48	15,18	B
2	27	119,63	15,56	A
3	27	114,07	14,81	A

Tablo: 2

Diyastolik kan basıncı başlangıçta $72,78 \pm 10,41$ mmHg iken, plasebo peryodu sonunda $71,11 \pm 9,64$ mmHg'ya, diltiazem sonunda ise $67,96 \pm 7,88$ mmHg'ya düştü. Diltiazem sonunda başlangıca oranla anlamlı bir düşüş elde edilirken ($p < 0,05$), başlangıç-plasebo ve plasebo-diltiazem peryotları arasında anlamlılık yoktu. (Tablo :3)

Grup No	n	Ortalama	St.sapma	Karşılaştırma
1	27	72,78	10,41	B
2	27	71,11	9,64	AB
3	27	67,96	7,88	A

Tablo :3

Başlangıçta $10042 \pm 1741,38$ olan "double product" değeri, plasebo peryodunda $9453,70 \pm 1724,63$ bulundu. Bu sayısal azalmaya karşın fark istatistiksel anlamlı değildi. Diltiazem tedavisi sonunda $8496,11 \pm 1869,13$ olarak bulunan "double product" değeri başlangıca oranla istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0,001$) (Tablo :4)

Grup No	n	Ortalama	St.sapma	Karşılaştırma
1	27	10042,96	1741,38	B
2	27	9453,70	1724,63	AB
3	27	8496,11	1869,13	A

Tablo:4

Treadmill ile ölçülen egzersiz süreleri başlangıçta $8,48 \pm 2,44$ dakika iken, plasebo peryodu sonunda $9,17 \pm 2,39$ dakikaya yükseldi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı diltiazem uygulaması sonunda ise egzersiz süreleri $9,89 \pm 2,14$ dakikaya çıktı ve yükseliş başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0,01$) (Tablo : 5)

Grup No	n	Ortalama	St.sapma	Karşılaştırma
1	27	8,48	2,44	A
2	27	9,17	2,39	AB
3	27	9,89	2,14	B

Tablo : 5

Plasebo öncesi dönemde tüm olgulardaki toplam anjin sayısı 89, plasebo sonu dönemde 69, tedavi sonunda ise 32 bulundu. Başlangıç ve plasebo sonu dönemdeki anjin sayısı ile plasebo sonu ve tedavi sonuanjin sayıları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı($p > 0.05$). Fakat, başlangıç ve tedavi sonu değerler arasında istatistiki manada bir fark bulundu($p < 0.05$).

Tüm olgularda plasebo öncesi dönemde dil altı alınan toplam nitrat sayısı 72(0.4/gün), plasebo sonrası 58(0.1/gün), diltiazem tedavisi sonunda ise 18(0.04/gün) şeklinde idi. Başlangıç ile plasebo sonu değerler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark yoktu. Başlangıç ve tedavi sonrası dönemdeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p < 0.01$). Aynı istatistiksel fark plasebo sonu ile tedavi sonu dönemlerdeki azalmada da vardı($p < 0.01$).

BUN, kreatinin, elektrolit (Na^+ , K^+), SGOT, SGPT, alkalen fosfataz değerleri başlangıç ve tedavi sonu dönemlerde aynı idi. Total lipid başlangıçta 826.67 ± 171.58 iken, tedavi sonunda 794.0 ± 145.85 olarak bulundu. Bu sayısal azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi($p > 0.05$). Total kolesterol değerleri de başlangıca göre sayısal azalma göstermişse de istatistiksel anlamı yoktu($p > 0.05$).

Doppler ve iki boyutlu ekokardiyografi ile yapılan plasebo öncesi ve sonrası, tedavi sonu ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p > 0.05$)(Tablo : 6, 7, 8).

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde hala ölüm nedenleri sıralamasında birinci bulunmaktadır. Ayrıca en önemli morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Yıllardan beri yoğun bir şekilde yapılan araştırmalara rağmen, kardiyovasküler hastalıkların esas nedeni ateroskleroz devam etmekte ve bu konuda henüz başarılı adımlar atılmamaktadır. Tüm dünyada yaş ortalamasının giderek artması, kadınlarında sigara içmeye başlaması dolayısıyla koroner ateroskleroz ve bunun sonucu olan angina pektoris tüm dünyada en sık rastlanan kardiyovasküler hastalık semptomlarının başında gelmektedir.

Anjina pektoris tedavisinde kısa ya da uzun etkili nitratların yeri hiçbir şekilde doldurulamamakla beraber kısa etkileri, yüksek orandaki yan etkileri, yüksek ya da uzun etkili dozlarının çabuk tolerans geliştirmeleri dolayısıyla angina pektoris tedavisinde değişik sağıtım yolları aranmaktadır. Anjina pektorisli hastaların büyük kısmında ayrıca aritmi, pompa yetmezliği ya da hipertansiyonun semptom ve bulgularının sıkça rastlanması nedeniyle yıllardan beri nitrat dışında yukarıdaki klinik tablolarıda anjinle birlikte tedavi edebilecek ilaçlar aranmıştır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin çeyrek asrı aşan bir uygulama geçmişine rağmen halen Türkiye 'de ve dünyada yeni jenerasyonların anjina pektoris tedavisinde ne zaman, hangi dozda, ne kadar sürede ve hangi oranda yan etkiyle sağıtımda başarılı olunabileceği bilinmemektedir. İlaç firmalarının bildirdikleri tedavi doz ve süreleriyle yapılan araştırma sonuçları her zaman aynı paralelliği göstermemektedir. Anjina pektoris gibi son derece subjektif olan bir semptomun ilaç tedavisi sonundaki durumunu değerlendirmek çok güç olmaktadır. Bu noktada altın standart plaseboya göre ilacın etkinliği ya da nitrat ihtiyacının azalması olmaktadır.

Daha önce yapılan bazı çalışmalar plasebonun en azından hipertansiyon olgularında ilaç kadar etkili olduğunu göstermesi dolayısıyla çalışmamızın başlangıcında plasebo uyguladık ³⁸.

Literatürde plasebo peryodu genellikle iki hafta olarak uygulamakla beraber bazı çalışmalarda birer hafta yeterli olmaktadır³⁹.

Anjina pektoris tedavisi gibi subjektif olayların değerlendirilmesinde olgu sayısının büyük miktarda olması gerekmektedir. Bu hem istatistik hesaplamalar için hem de sonuçların daha sağlıklı olması için istenmektedir. Olgu sayımızın 27 olması sonuçlarımızın güvenilirliği açısından yeterli görülmektedir. Literatürde Pepin'in⁴⁰ 12, Pool'un⁴¹ 15, Hossack'ın⁴² 16 kişilik anjina pektorisli vakalarında diltiazemin etkinliği araştırılmaktadır. Bu grublar bizim vaka sayımıza göre çok küçüktür.

Halen Türkiye'de diltiazem 30 ile 60 miligramlık tabletler olarak tedaviye sunulmuştur. Literatürde pekçok araştırmacı, anjina pektorisdeki etkin dozları 240 ve hatta 360 miligram/gün olarak bildirmektedir^{40,42,43}. Bu etkin dozlar gözönüne alındığında hastalarımızın günde 12 adet diltiazem almaları gerekmektedir. Bu süreç Türkiye'de ve dünyada verapamil ile de yaşanmıştır. Verapamilin antihipertansif dozlarının 240 ve 480 miligram olduğu düşünülürse³⁸, piyasada bulunan 40 miligramlık verapamil tabletlerinden günde 12 taneye yakın alınması gerekmektedir. Biz araştırmamızda literatürde bildirilen anjina pektoris tedavisindeki düşük dozlardan birini seçmiş oluyoruz. Halen piyasada en yüksek dozlu diltiazem tableti 60 miligram olduğuna göre 3X60 miligramlık doz uygulanabilecek en son pratik şekil gibi görünmektedir.

Hastalarımızda bir tek vakada ilacın kesilmesini gerektirecek ve çalışma dışı kalmasını mecbur bırakan yan etki gözlenmiştir. Hossack'ın⁴² çalışmasında yan etki bulunamamış, Japonya'da yapılan bir 3913 vaka içeren çalışmada en çok gastrointestinal sisteme ait %1,8 oranında yan etki gözlenmiştir²⁶. Bizim çalışmamızda ise %7,1 oranında pretibial ödem, %3,5 oranında ise bulantı, konstipasyon %3,5 ve %3,5 oranında da nadir ventriküler ekstrasistoller gözlendi. Hastalarda bradikardi ve hipotansiyon görülmedi. Bu yan etkilerin az olması uyguladığımız dozun azlığına ve sürenin kısa tutulmasına bağlı olabilir.

İlaç uygulama süremiz, temelde anjina pektoris ilacın etkinliğini kararlaştırmak için yeterli bir süredir. Bu konuda, Rosenthal ve arkadaşları 2 haftalık çalışmanın ilaç etkinliği için yeterli olduğunu göstermişlerdir²⁵. İlaç dozunun titre edildiği çalışmalar ise çok daha uzun sürmektedir (Pool³⁹ oniki hafta, Hossack⁴² 12 ay, Singh⁴³ 6ay). İlaç etkinliğini araştıran ve dozu titre ettirerek arttıran Pool'un⁴¹ başka çalışmasında ise çok daha kısa süreli periyotlarda progamlama yapılmıştır. Pool ve arkadaşları treadmillle inceledikleri diltiazemin antianjinal etkisini birer haftalık plasebo ve birer haftalık ilaç periyotları ile takip etmişlerdir. Buna karşılık Hossack ve arkadaşları 18 hastada vakalarını tam bir yıl izlemişlerdir⁴².

Yukarıda verilen bilgilerin ışığı altında sonuçlarımızın değerlendirilmesinde ilaç uygulama periyodunun yeterli olduğu düşüncesindeyiz.

Olgularımızın kalp frekansları, plaseboyla değişmemiş fakat diltiazem tedavisi ile anlamlı derecede düşüklük göstermiştir. Diltiazemin interensek negatif kronotropik bir etkisi bilindiği için temelde elde ettiğimiz bu sonuç bize şaşırtıcı gelmemiştir. Buna karşılık Hossack⁴⁴ 10 hastalık serisinde 240miligram dozda bile frekansın değişmediğini, Low'un⁴⁵ araştırmasında ise 240 miligramlık dozun kalp frekansına az etkili olduğu görüldü. Hossack'ın⁴² diğer bir 18 vakalık serisinde 360mili-grama çıkıldığında kalp frekansında dakikada 7 vuruluk azalma istatistikî anlamda saptandı. Literatürdeki birbirinden farklı olan bu sonuçların vaka sayılarının azlığı ve doz değişkenine bağlamaktayız. Kalp frekansında, çalışmada saptadığımız bu azalma nedeniyle diltiazem kullanan hekimlerin özellikle dikkatli olmaları gereği ortaya çıkmaktadır.

Plaseboyla vakalarımızda sistolik kan basıncı düşmesi bizim için sürpriz olmadı. Kan basıncının çevresel etkenlerden çok fazla etkilendiği göz önüne alınırsa kişilerin az ya da çok plasebodan etkilenmeleri beklenir. Daha önce yaptığımız bir çalışmada bu konu sürpriz olarak karşımıza çıkmıştı³⁸.

Pool⁴¹ ve arkadaşlarının 15 vakalık serilerinde 240 miligramlık dozlara rağmen kan basıncının değişmediği, Hossack'ın⁴² 18 hastalık serisinde 360 miligramlık doza çıkıldığında 2 ay içinde kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada enteresan nokta bir yıl sonra ilaç kesilip, tekrar plasebo verildiğinde kan basıncının tekrar seki hale dönmesidir. Bu seride sistolik kan basıncında önemli bir fark olmamıştı. Gene başka bir araştırmacının 7 hafta izlediği 10 kişilik grubunda da sistolik kan basıncında önemli bir değişme olmadı. Garbis⁴⁶ ve arkadaşları aksine sistolik basıncın düştüğünü gözlediler. Hipertansiyon konusunda yapılan bir çalışmada ise Szlachcic⁴⁷, 14 haftada yirmidört hastalık bir grupta sistolik basıncın düştüğünü bildirmiştir. Görüldüğü gibi literatürdeki sonuçlar çelişkilidir. Bizim sistolik basıncımız 2 haftalık peryotta istatistik anlamda fark göstermemekle birlikte 119,63[±]15,56'dan, 114,07[±]14,81'e düşmüştür. Muhtemelen daha uzun süre ya da daha yüksek dozların kullanılmasıyla istatistik bir farkın oluşması mümkündür..

Diastolik kan basıncındaki farklılık ise Hossack'ın⁴² 18 vakalık serisinde ve Garbis⁴⁶ ve arkadaşlarının 20 hastalık serisinde belirgin bir şekilde düşmektedir. Pool⁴¹ ve arkadaşları ise diastolik basıncın değişmediğini bildirmektedirler. Daha öncede bilindiği gibi Pool ve arkadaşları birer haftalık uygulamalar yapmıştı. Bu da bizim olgularımızda 2 haftalık diltiazem uygulamasının hipotansif etki için bu dozlarda yeterli süre olmadığını düşündürmektedir.

"Double product", anjina pektorisite ilacın başarısını gösteren önemli bir kriterdir. Kişi aynı süre ve iş yükündeki egzersiz testi uygulamasını daha az yükselen kan basıncı ve daha az artan kalp frekansı ile yapacaktır. Bu anjina pektorisite kullanılan ilacın başarısını gösterir. Literatürde yaygın olarak double productun diltiazemle azaldığı bildirilmektedir. Hossack'ın^{42,44} 10 ve 18 vakalık iki çalışması ve Pool'un çalışmalarında ayrıca Türkiye'den Garbis⁴⁶, Kabakçı⁴⁸ gruplarının vakalarında double productun azaldığı açıkça bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda double productun plasebo ile değişmesine karşılık,

ilaçla değişmemesini Pool'un⁴¹ 15 vakalık serisinin sonuçlarına benzetebiliriz. Pool 1 haftalık periyotlarda uygulama yaptığı için double productun değişmediğini görmüştür. Ayrıca Low'un⁴⁵ çalışmasında 240 miligramlık uygulama egzersiz süresini uzatmakla beraber double product üzerine çok önemli bir etki göstermemiştir. Böylece double productun azalması için sürenin 2 haftadan daha uzun olması gereği ortaya çıkmıştır.

Hastalarımızdaki egzersiz süresi teknik eleman ve öğretim elemanlarının kontrolü altında sürdürülmüştür. Bu yönden test değerlendirmesi bir açıdan kör olarak yapıldığından testin en azından bu kısmı çift kör olarak yürütülmüş demektir. Tedavi periyodunda egzersiz süresinde sayısal çok belirgin artmaya karşılık istatistik fark ortaya çıkarılamadı. Bunun nedenleri yukarıdaki şekilde açıklanabilir. Hossack⁴² ve arkadaşlarının onsekiz hastada 360miligram/gün dozunda egzersiz süresinin %18 arttığını, Pool³⁹ ve arkadaşları hipertansif vakalarda da bu artışın olduğunu gösterdiler. Low⁴⁵ ve arkadaşları 240miligram/gün dozunda da egzersiz süresini artmış buldular. Sonuç olarak Pool'un⁴¹ birer haftalık doz titrasyonu sonunda egzersiz süresinin 8 dakikadan, 8,9 dakikaya çıkmasına rağmen istatistik farkın ortaya çıkmaması bizim çalışmamızın sonuçlarına uymaktadır. Egzersiz süresinin 2 haftadan daha uzun süreli bir uygulama ile ortaya çıkacağı böylece anlaşılmaktadır.

Anjina pektoris, miyokard iskemisinin belirtisi olarak değerlendirilmektedir. Eğer ilacımız etkili ise iskemi azalacak, anjinde seyrekleşecektir. Olgularımız stabil anjina pektoris olduğu için bunlarda anstabil anjina pektorisin özelliği olan geçici trombotik tıkanmaları düşünmüyoruz. Diltiazem, bilinen bir trombolitik bir etkiye sahip olmadığına göre ve olgularımızda stabil efor anjini olduğu için anjin azalmasını daha önce bildirilen mekanizmalara bağlamaktayız. Hastaların iki haftalık ilaç tedavisi sonunda anjin sayıları 69'dan ortalama otuzikiye indi. Bu ilacın anti-anjinal etkinliğini gösteren en önemli ölçütlerden biridir. Bu etki muhtemelen koroner vazodilatasyon ile oluşmaktadır. Plasebo döneminde anjinlerin

azalmaması fakat 2 haftada anjinin azalması diltiazemin etkisinin kısa sürede ortaya çıktığını ve anjini önlemek için çok uzun süreli ihtiyaç olmadığını ortaya koymaktadır. Pepin⁴⁰ oniki hastalık grubunda 240miligram diltiazemin çift kör çalışmada ve yine Rosenthal'in⁴⁹ çift kör çalışmasında aynı dozda birkaç haftalık süre içinde anjina pektoris sayısının azaldığı ortaya konmuştur. Diğer taraftan Kiowa⁵⁰, tek doz 90miligram ile ve Yassue, 37 hastada 90 miligram ile anjinin egzersiz ile daha az meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu çalışmalar bizim diğer sonuçlarımızla karşılaştırıldığında diltiazemin anti-ajinal etkisinin akut ve erken olduğunu ortaya koymaktadır.

Klinik çalışmalarda miyokard iskemisinin şiddeti koroner kan akımının ölçülmesindeki güçlük dolayısıyla pratik bir şekilde çözülememektedir. Bu konuya en kolay yaklaşım kişinin nitrat ihtiyacının azalmasıdır. Nitratların çok ucuz olmalarına karşın yan etkilerinin fazla olması; çok etkin olmalarına karşında anjin dışındaki diğer iskemi, semptom ve bulgularına etkisiz olması, kullanım değerlerini sınırlamaktadır. Stabil anjina pektoris tedavisinde nitrat kadar etkili, buna karşılık bazı kalsiyum kanal blokerleri gibi daha az yan etkili ve anti aritmik-antihipertansif özelliği olan bir ilaç aranmaktadır. Bu bulununcaya kadar da stabil anjina pektorisde kullanılan ilaçların etki derecesi hep nitratlarla kıyaslanacaktır. Çalışmamızda nitrat alımının 0,1/günden, 0,04/güne inmesi diltiazemin aşağı yukarı nitrat yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir. Pepin⁴⁰ 12 haftalık çift kör çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak nitrat alımında önemli bir fark bulmamış, Rosenthal⁴⁹ ise çift kör çalışmasında 4X30 " dan 4X60'a çıkıldığında nitrat ihtiyacında bir azalma görmüştür. Nitrat kullanımının antianjinö tedavide mihenk taşı olacağını gösteren bir diğer çalışmada Kiowa⁵⁰ tarafından yapılmıştır. Tek doz 90 miligram oral uygulanan diltiazem, nitrat ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada anjina pektoris başlamasına kadar olan süre plasebo 4,4, diltiazem 6,9, nitrogliserin ise 7,9 dakika olarak bulunmuştur. Böylece akut etki açısından

nitratların hala önemini muhafaza ettiğini kabul etmek gerekir. Bizim çalışmamıza paralel sonuçlarda Garbi⁴⁶ ve arkadaşları, Demirtaş⁵¹ ve arkadaşları tarafından elde edilmiş ,bunlarda diltiazemle anjinli hastalarda nitrat ihtiyacının azaldığını görmüşlerdir. Literatür ve çalışmamız sonuçları ışığında, diltiazemin basit bir stabil anjina pektoris tedavisinde kullanılmayıp, bereberinde hipertansiyon, aritmi olan vakalarda tercih edilmesinin doğru olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca nitratların yan etkisinin görüldüğü vakalarda nitrata bir alternatif olarak kullanılabilir.

Araştırmamızda, kan biyokimyasında önemli bir değişiklik görmedik. Kabakçı⁴⁸ ve arkadaşlarıda 4 haftalık uygulamada önemli bir fark görmediler. Ayrıca 1987 'de yapılan bir çalışmada 14 ay gibi uzun bir sürede 36 hastalık bir grupta 180miligram ve daha yüksek doz diltiazem kullanılmıştır. Bu hastalarda gerek karbonhidrat metabolizmasında, gerek serum lipoproteinlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bilindiği gibi beta blokerlerin anjin tedavisinde kullanımında LDL yüksekliği, HDL azalması gibi çok önemli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Böylece diltiazemin lipid profiline olumsuz etkisi olmaması dolayısıyla beta blokerlere tercih edilmesi gerekir.

Miyokard iskemisinde sistolik fonksiyonlar sıklıkla bozulur.⁵³ Hatta infarktüs geçiren kişilerde yeteri kadar genişlikte sol ventrikül nekrozu olursa iskemik kardiyomiyopati tablosu kaçınılmazdır. Buna karşılık infarktüs oluşmadanda çok damar hastalığı olan kişilerde , stabil anjina pektoris ile birlikte sistolik fonksiyon kusurunun bir belirtisi olan dispnenin eforde ortaya çıkması olağandır. Sistolik disfonksiyonların çeşitli yöntemlerle klinik ve labratuvar olarak ortaya konulması kolay olmakla bereber diastolik fonksiyonların ortaya konulması çok güçtür.

Temelde miyokard iskemisinde S₄ 'ün duyulması bir diastolik disfonksiyon belirtisidir. Stabil anjina pektoris nöbeti anında incelenen kişilerde de bilindiği gibi sıklıkla geçici bir S₄ duyulur. Bu pratik durum bize anjin ananda sistolik

fonksiyonundan. ziyade diyastolik fonksiyonunun bozulduğunu hatırlatacaktır. Diyastolik fonksiyon kusuru dolma basıncını ve sonunda akciğer kapiller basıncını arttıracığı için dispne kolaylıkla oluşur. Ayrıca debi düşüklüğünde doğal bir olaydır.

Diyastolün esasında bir fazının kalsiyuma bağımlı olduğu ve beta blokerlerle diyastolde gevşemenin(komplians=uyum) kolaylaştırdığı çeşitli nedenli hipertrofilerde ortaya konulmuştur. Miyokard iskemisinde kalsiyum kanal blokerlerinin yardımıyla diyastolik disfonksiyonunun düzeltilmeside mümkündür.⁵⁴ Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve diltiazemin refleks sempatik uyarım yapmamaları nedeniyle kalsiyum blokajı sonucunda negatif inotropik etki göstermeleri beklenir. Fakat pre-load ve afterloadu daha önemli derecelerde etkiledikleri için net etkileri kalp performansı üzerine en azından olumsuz değildir. Low⁴⁵, 240miligram diltiazem uyguladığı olgularda radyonükleid yöntemlerle sistolik faz indekslerinde ejeksiyon fraksiyonunu ölçerek sol ventrikül performansı üzerine diltiazemin etkisini araştırdı. Ayrıca Demirtaş⁵¹ ve arkadaşları sistolik zaman intervalleri yoluyla bu performansı aradılar. Her iki araştırmacıda negatif bir inotropik etkiye rastlamadılar. Biz çalışmamızda iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile sistolik fonksiyonları inceledik. 2 hafta sonunda herhangi bir anlamda değişikliğe rastlamadık.

Çalışmamızda esas beklenen sonuç diyastolik fonksiyonlar üzerine diltiazemin etki yapıp yapmayacağı idi. İskemik segmentteki kasılma kusurunun etkilenmemesine karşılık diyastolik sertliğin artması, diltiazemin olumlu etkisini düşündürür. Gerek E ve A gerekse A/E oran ölçümlerinin istatistik fark göstermemesi olgularımızda diyastolik fonksiyon kusurunun bu istirahat ve anjina pektoris nöbeti dışında bulunmadığını bize göstermiştir. Ayrıca daha önceki çalışmalarımızda çeşitli şekillerde uyguladığımız ve alfa ve açılma ölçülmeride önemli bir fark göstermemiştir. Literatürde diltiazemin diyastolik fonksiyonlarına etkisini, anjina pektorisli vakalarda bizim yöntemlerimizle araştırıldığını gösteren bir yayına rastlamadık.

Bu yönden sonuçlarımızı preliminar olarak kabul etmekteyiz. Olgularımızda anjin nöbeti sırasında, diltiazemin diyastolik fonksiyonlara etkisi araştırılabilirdi, fakat bunun içinde bütün dünyada zor olduğu bildirilen ve pratikliği tartışılan egzersiz ekokardiyografi gerekirdi. Ayrıca vakalarımızda istirahat anjininin bulunmaması, anjin ananda diyastolik fonksiyonları ölçmemizi imkansız kılmıştır. Buna rağmen dipri-damol ekokardiyografi testi bu konuda bir alternatif olabilir. Çok daha uzun süreli diltiazem kullanılmasının diyastolik fonksiyonlara olumlu etkisi akla gelmektedir. Bununla beraber istirahat ananda plasebo sırasında anjinli vakalarımızın normallerden pek farklı diyastolik fonksiyon değişken değerleri göstermemeleri bu olasılığında ortadan kaldırmaktadır. Ancak diltiazem öncesi Doppler ekokardiyografi ile normallerden çok farklı ortalama sonuçların elde edilmesi bizi bu türlü bir sipekülasyona götürebilirdi.

Anjina pektorisle ilgili olmamakla beraber Szlachcic⁴⁷ hipertansiyonda sol ventrikül kitlesinin %10 azaldığını istatistikî anlamda saptamıştır. Hipertrofinin diyastolik disfonksiyon yaptığı işe uzun zamandır bilinen bir gerçektir. Bu araştırmacı, sol ventrikül kitlesindeki bu azalmaya rağmen Dopplerde diltiazeme bağlanacak herhangi bir ölçüm değişmesine rastlanmamıştır. Literatürde sonuçlarımızı karşılaştırma olanağı bulamadığımız için, diltiazemin Doppler ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına etkisiz kalmasının anlamını kesin olarak söylemek mümkün değildir.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, yurt içi ve yurt dışı çalışmalara göre yeterli sayıda stabil anjina pektoris olguları kullanılmıştır.
2. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çok önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır (Bradikardi, hipotansiyon, vb). Yan etkilerin az olması uyguladığımız dozun azlığına ve sürenin kısa tutulmasına bağlı olabilir. Fakat başka uzun süreli çalışmalarda da yan etki belirgin olarak gözlenmemiştir.
3. Anjina pektoriste ilacın etkinliğini kararlaştırmak için iki haftalık ilaç uygulama periyodu yeterli olmaktadır.
4. Diltiazem tedavisinde kalp frekansında azalma saptanmıştır. Bu azalma nedeniyle kullanımda dikkatli olmak gerekir.
5. Sistolik kan basıncı hafif bir azalma göstermiştir. Daha uzun süre ya da daha yüksek dozların kullanılmasıyla düşüşler daha belirgin olabilir. Diyastolik basınçta ise düşme belirgin değildi. İlaç kullanım süresi ve dozların yeterli olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürde bu konudaki bulgular çelişkilidir.
6. "Double product", anjina pektoriste ilacın başarısını gösteren önemli bir kriterdir. Literatürde yaygın olarak double productun azaldığı bildirilmektedir. Bizde double product azalması çok belirgin olmadı. Böylece ilacın kullanma süresinin iki haftadan daha uzun olması gereği ortaya çıkmıştır.
7. Egzersiz süresi sayısal olarak artış göstermiştir. Fakat istatistikî yönden fark bulunamadı. Bu da bize ilacın iki haftadan daha fazla sürede uygulanması gereğini ortaya çıkardı.
8. Diltiazem, miyokard iskemisinin belirtisi olan anjina pektoris sıklığını ve buna bağlı olarak nitrat alımı miktarını literatürde görüldüğü gibi erken dönemde belirgin olarak azaltmaktadır.
9. Diltiazem, lipid profiline olumsuz etki göstermemesi nedeniyle beta blokerlere tercih edilmesi gerekir.

10. Çalışmamızda esas beklenen sonuç diyastolik fonksiyonlar üzerine diltiazemin etki yapıp yapmayacağı idi. Literatürde diltiazemin diyastolik fonksiyonlara etkisini, anjina pektorisli vakalarda bizim yöntemlerimizle araştırıldığını gösteren bir yayına rastlamadık. Bu nedenle sonuçlarımızı karşılaştırma olanağı bulamadığımız için, diltiazemin Doppler ekokardiyo-grafi yöntemi sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına etkisiz kalmasının anlamını kesin olarak söylemek mümkün olmadı.

KAYNAKLAR

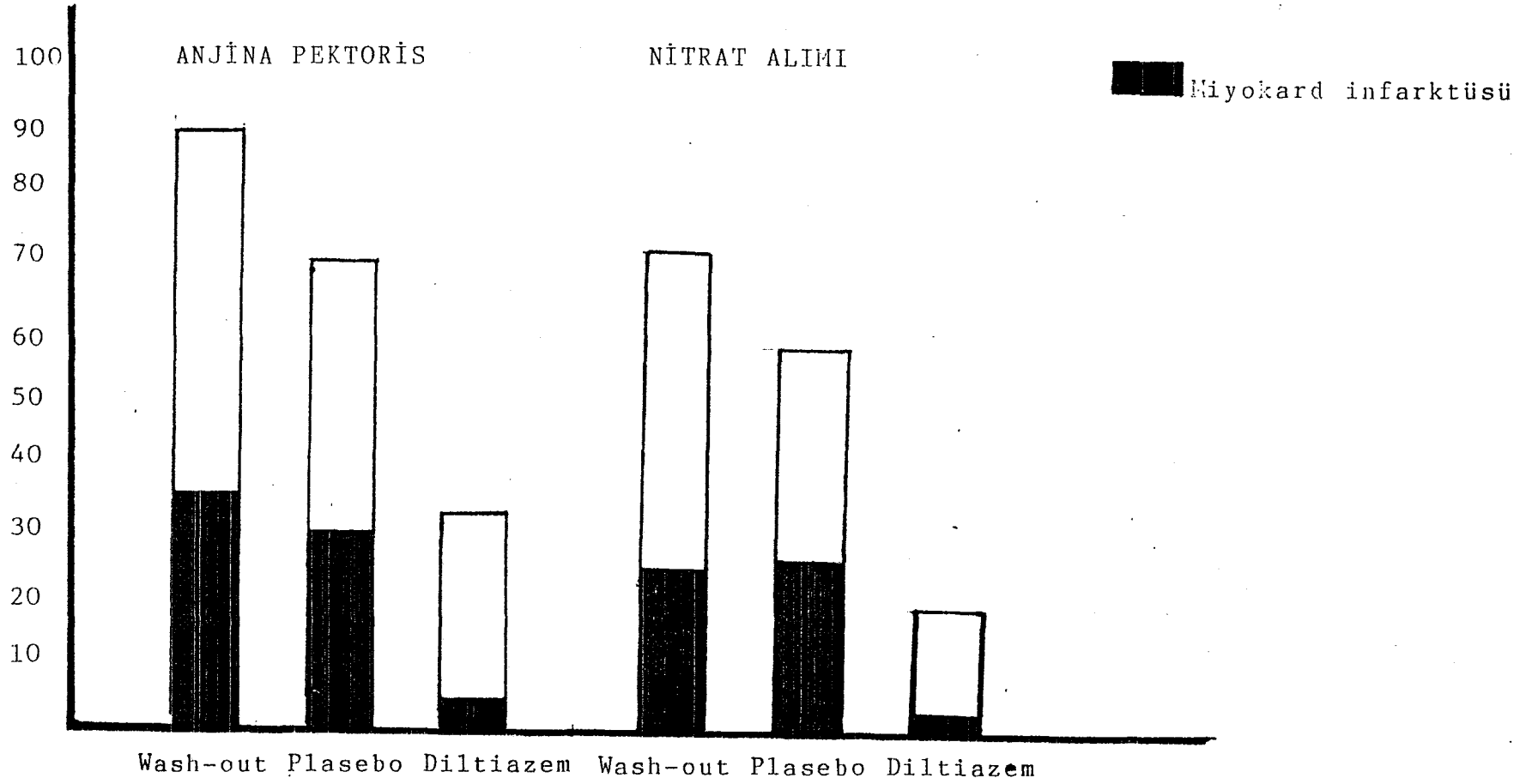
1. Oliva, P.B., Potts, D. E., and Pluss, R.G.:
Coronary arteriel spasm in Prinzmetal angina. Documentation
by coronary arteriography. N. Engl. J. Med. 288:745,1973
2. Christie, L. G. Jr. and Conti, C.R.: Systematic app-
roach to evulation of angina. Like chest pain: Pathophysiology
and clinical testing with emphasis on objective documentation
of myocardial ischemia. Am. Heart J. 102:897, 1981
3. Sampson, J.J., and Cheitlin, M. D.: Pathophysiology
and differential diagnosis of cardiac pain. Prog Cardiovasc.
Dis. 13: 507, 1971
4. Horowitz, L. D., Hermann, M. D., and Gorlin, R.:
Clinical response to nitroglycerin as adiaagnostic test for
coronary artery disease. A. M. J. Cardiol. 29:149, 1982
5. Goldstein, J. L., and Brown, M. S.:Familial hyper-
cholesterolemia. The metabolic Basis of İnheritid Dsisease.
5th ed. Newyork, Mc Graw-Hill Book Co., 1983, p672.
6. Sangster, J. F. and Oakley, C.M. :Diastolic murmur of
coronary artery stenosis, Br. Heart J. 35 : 840, 1983
7. Kannel, W. B., Castelli, W. P., Gordon, T., and Mc
namara,P.M.: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk
of coronary heart disease. Ann. Intern. Med. 741 , 1981
8. Gorlin, R.: Evaluation of the patient with coronary
heart disease. İn Gorlin,R. : Coronary Artery Disease
Philedelphia W.B. Saunders Company. 1976
9. Feigenbaum, H. : Echocardiography. Lea and Febiger.
4. Ed, p.63, Philedelphia, 1986
10. Timuralp, B.: Ekokardiyografide olgu incelemeleri
(Clark, R'den çeviri). Anadolu Üniversitesi yayınları. No:1
Eskişehir. 1979

11. Timuralp, B, Kardiyoloji ders kitabı. Anadolu Üniversitesi yayınları. No: 73 Eskişehir. 1985
12. Hatle, L., Anglesen, B.: Doppler ultrasaund in cardiology-physical principles and clinical applications. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985
13. 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
14. Goldschlager, N.: Use of treadmill test in the diagnosis of coronary artery disease in patients with chest pain. Ann. Intern. Med. 97:383, 1982
15. Fleckenstein, A., Frey, M. Fleckenstein-Grün.: Effects of calcium antagonists. Am. J. Cardiol, 1986
16. Karamehmetoğlu, A., Özmen, F.: Kalsiyum antagonistleri. Türkiye Klinikleri. 2:198, 1982
17. Bonow, R.O., Rosing, D.R., Epstein, S.E.: The acute and chronic effects of calcium antagonists on left ventricular function. Eur. Heart. J., 4:(Suppl F) 57, 1983
18. Murakami, T., Hess, O.M., and Krayenbuehl, H.P. : Left ventricular function before and after diltiazem in patients with coronary artery disease. J.Am.Coll. Cardiol 5:723, 1985
19. 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
20. Nayler, W.G.: Calcium antagonists. Eur. Heart. J. 1 :225, 1980
21. 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

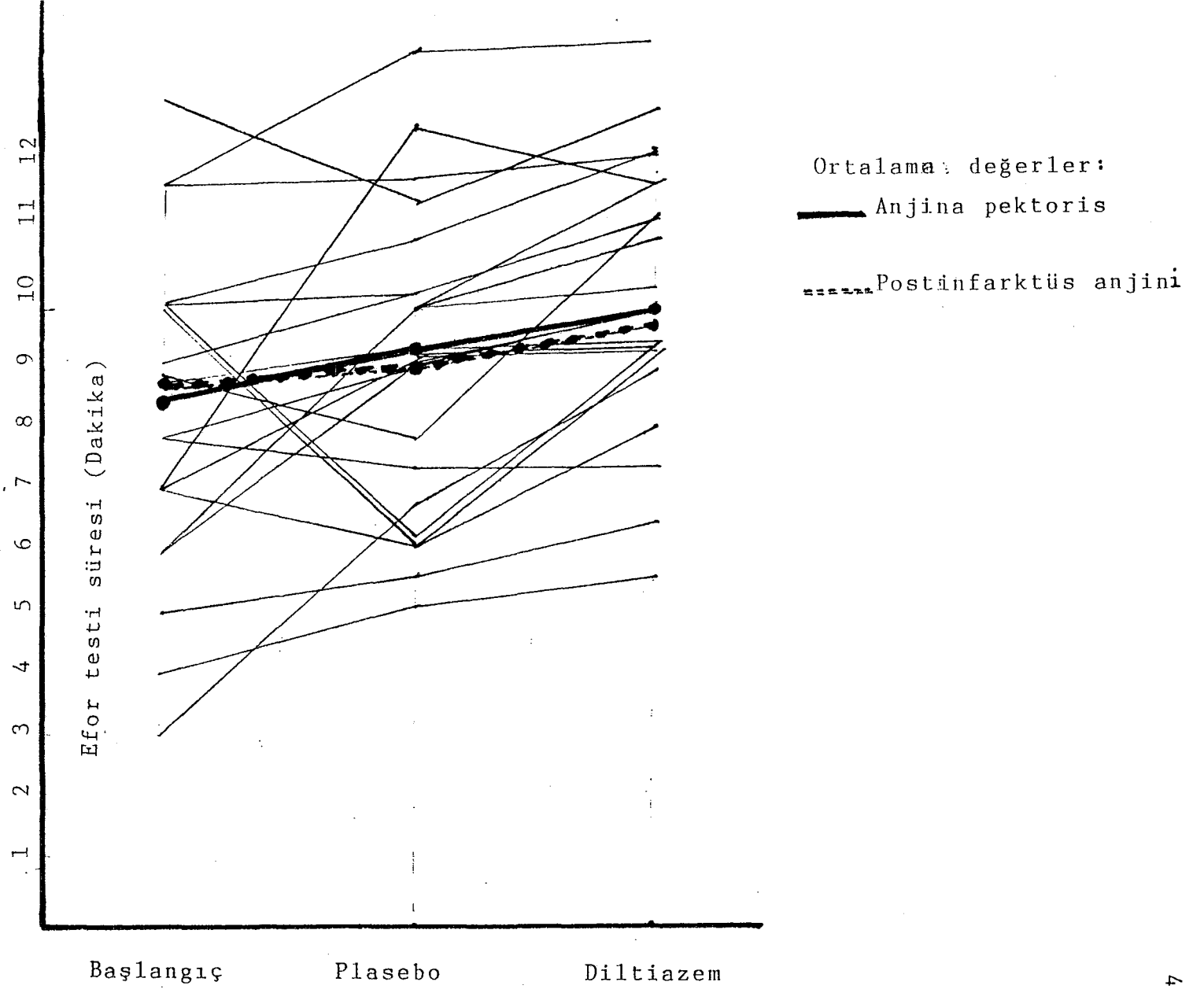
33. Yoshida A., Fujita, M., Krusowa, N., et al.
Effects of diltiazem on plasma level and urinary excretion
of digoxin in healthy subjects. Clin. Pharmacol. Ther.
35:681-685, 1984
34. Lack of effects of diltiazem on digoxin pharmacokinetics
Teresa R. Beltrami, Pharm D, John J. May, MD, and Joseph S.
Jr, PharmD. J Clin Pharmacol 25:390-392, 1985
35. Rameis H, Magometschnigg D, Ganzinger U: The diltiazem
digoxin interaction. Clin Pharmacol Ther. 36:183-189, 1984
36. Hatle, L., Angelsen, B., Tromsdal, A.: Noninvasive
assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler
ultrasound. Circulation, 60:1096-1104, 1979
37. Lüleci, C., Sarıkol, N. : kalp hastalıklarında Doppler
ekokardiyografinin yeri. Türkiye Klinikleri, 9:25-31, 1989
38. Çiftçi, H., Timuralp, B., Apaydın, M.C., Mızrak, C., Özdamar,
K.; Effect of verapamil on left ventricular posterior wall
thickness and blood pressure in hypertensive patients. 12th
Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
Kyoto, Japan 1988: 0207(Abstracts)
39. P. E. Pool et al. The American Journal of Cardiology
Dec. 6. 1985
40. American Heart Journal. C. J. Pepin et al. Effects
of diltiazem with unstable angina pectoris. June. 1981
41. P. E. Pool et al. American Heart Journal.
Effects of diltiazem with stable angina pectoris. May. 1980
42. Long-term monotherapy of angina pectoris with Diltiazem
K.F. Hossack, R.A. Bruce, Aust NZ J Med, 15, 1985
43. Comparison of diltiazem and placebo. Ellrodt, G., Chew
C.Y.C. and Singh. B. Circulation, 60, 669, 1980
44. Effects of diltiazem with stable angina pectoris on
ten patients. K.F. Hossacks and R.A. Bruce, American Heart
Journal, March, 1984

45. Low, R.I., Takeda,P.,et all. Effects of diltiazem induced calcium blockade upon exercice. capacity in effort angina due to chronic artery disease. Am. Heart J.101:713,1981
46. Garbis Yakupyan, Faruk Erzengin, Kamil Adalet ,Mehmet Meriç, Kemalettin Büyüköztürk. Istanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü. 1989
47. Effects of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. Jadgiwa Szlachcic, MD,Julio., F. Tubao., Am J Cardiol , 63:198-201, 1989
48. M.G. Kabakçı, Ali Oto ,Erdem Oram, Şevket Uğurlu , Güner Gürsel.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü. 1989
49. Rosenthal S J, Ginsburg R, Lamb I, Baim D S,Schoeder JS. The efficacy of diltiazem on coronary artery spasm. Am J Cardiol.46:1027, 1980
50. Koiwaya Y, Nakamura M, Mitsutabe A, Tanaka S. Comparison of diltiazem and nitroglycerin. Am Heart J 102:145, 1982
51. Mustafa Demirtaş, Can Boğa, Elif Gürbüz, Ahmet Birand Çukurova U. Tıp Fakültesi,İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Birimi. 1989
52. Effects of diltiazem alone and combined withMefruside on cardiovascular response at rest and during exercice, carbohydrate metabolism and serum lipoproteins in patients with systemic hypertension. Karl-Ludwig Schulte,Wolfwang Meyer-Sabellek, Armin Distler,M D. Am J Cardiol 60:826,1987
53. Labavitz A J, Lewen M K, Kern M, Vandormeal M, Deligonal U, Kennedy H L, Habermehl K, Mrosek D: Evaluation of left ventricülar systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. J Am Coll Cardiol,10:748-55. 1987

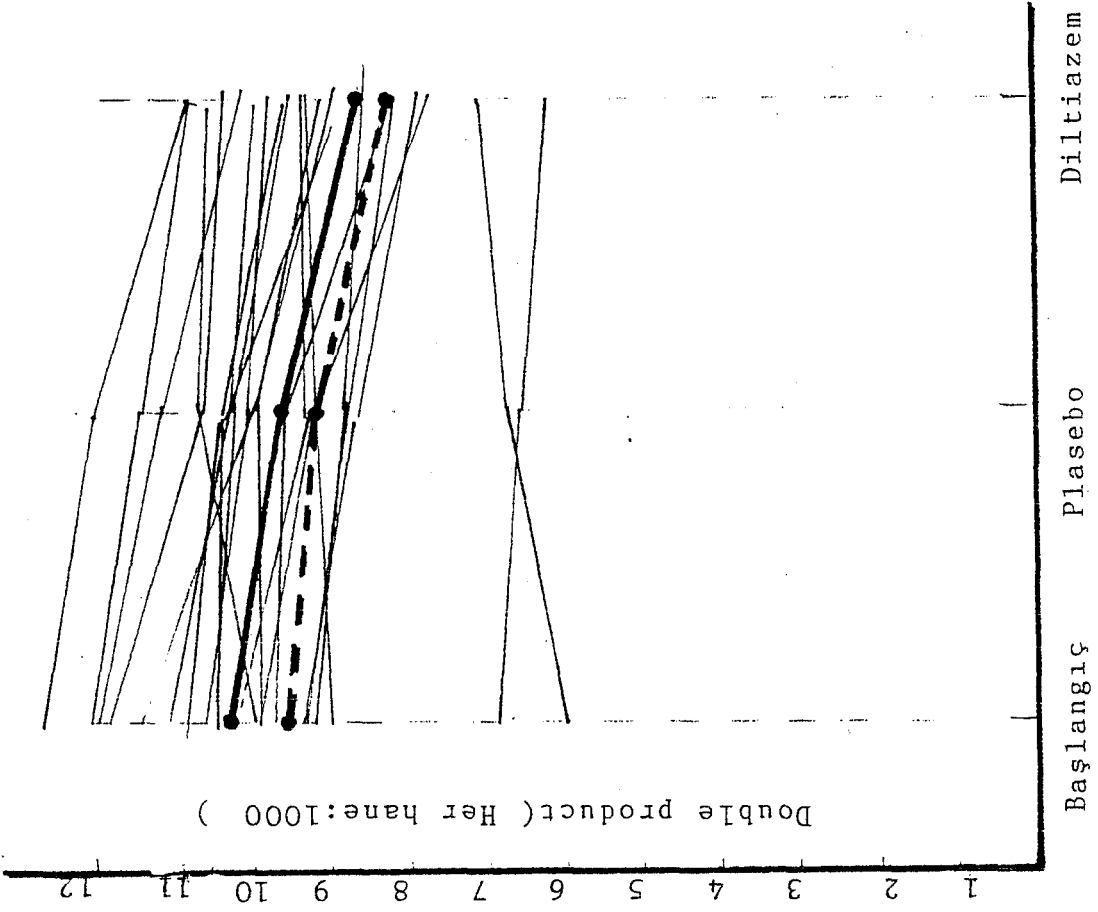
54. Yngvar Myreng, and Erik Myhre. Oslo, Norway:
Effects of verapamil on left ventricular relaxation and
filling dynamics in coronary artery disease: A study by
pulsed Doppler echocardiography. Am Heart J,117:870, 1989



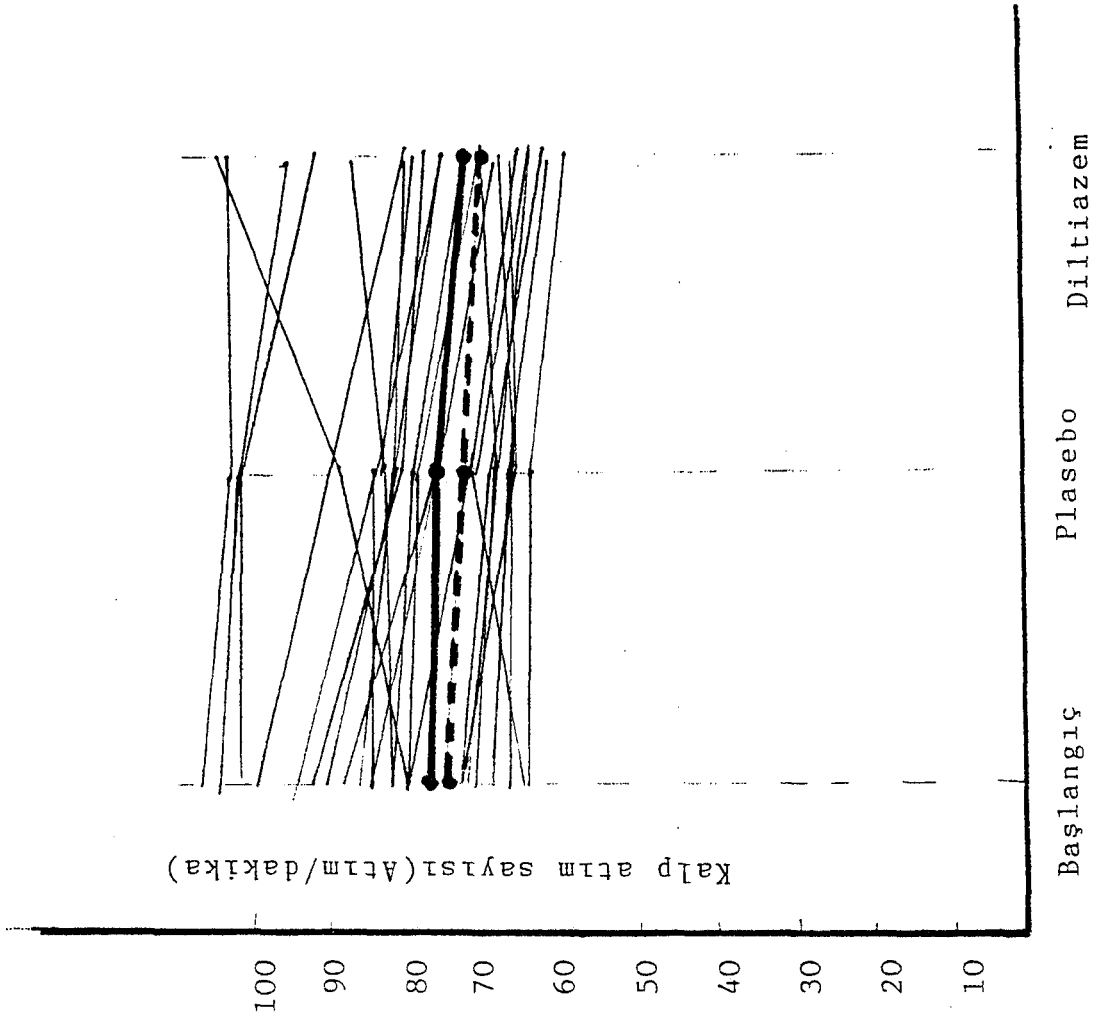
Şekil : 6 Olgularda toplam anjin sayısı ve nitrat alımı



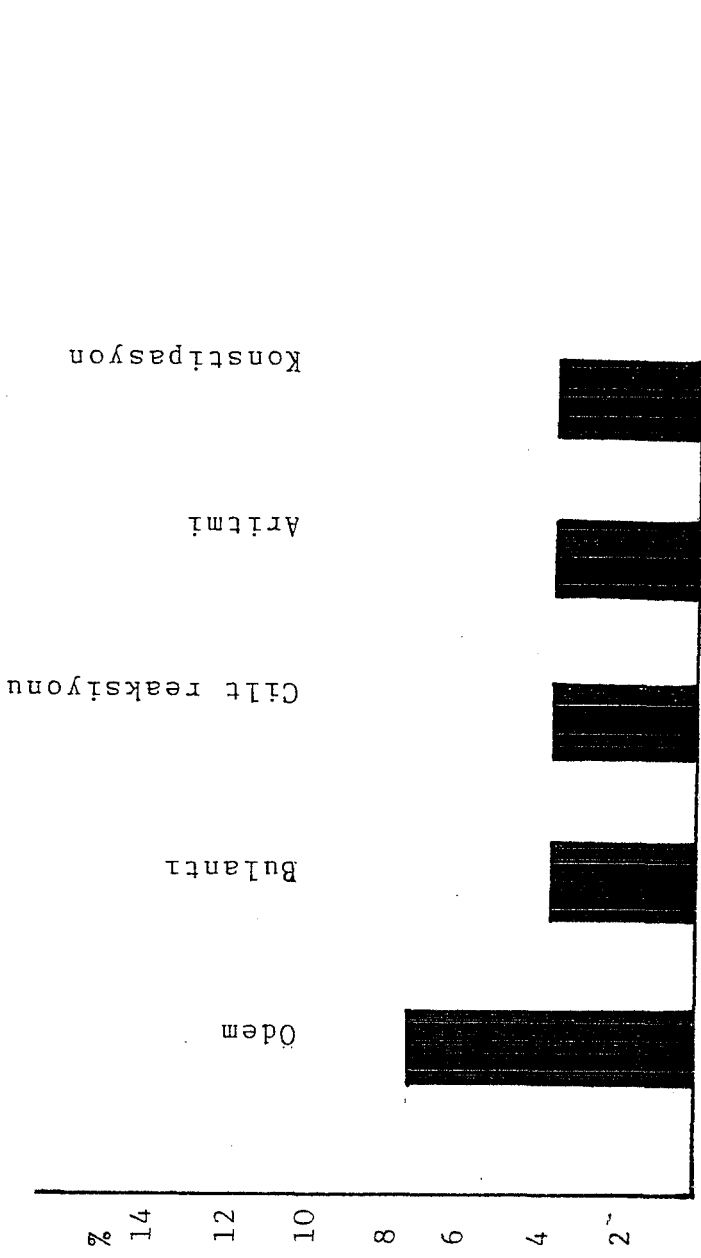
Şekil : 7



Şekil : 8



Şekil : 9



DİLTIAZEM TEDAVİSİNDE YAN ETKİLER

Şekil : 10

No	Adı Soyadı	Cins Yaş		Diastol	Sistol	Ejek. frak.	Septum	Arka duvar	Septal E	U.A	K.A	D
1	B.M	49-E	B	41	24	0,73	11	8	110	30	32	44
			P	42	27	0,66	9	9	108	30	32	43
			T	43	24	0,76	10	9	128	26	26	27
2	A.F	56-E	B	46	31	0,61	12	12	86	41	43	41
			P	48	33	0,59	13	13	38	44	43	42
			T	48	34	0,56	12	12	98	40	39	38
3	Ö.E	47-E	B	49	32	0,64	9	9	55	43	40	39
			P	48	33	0,59	12	11	40	36	38	37
			T	47	32	0,60	9	8	57	35	35	39
4	S.Ö	57-E	B	49	32	0,64	9	9	71	33	31	34
			P	39	25	0,67	9	9	109	32	33	28
			T	42	24	0,43	9	10	97	33	30	41
5	B.A	54-E	B	66	46	0,57	11	11	77	38	39	41
			P	66	48	0,52	11	11	60	36	36	38
			T	62	47	0,47	11	11	55	37	39	38
6	İ.B	53-E	B	47	25	0,78	14	14	93	42	43	42
			P	51	34	0,65	14	14	48	39	41	48
			T	56	38	0,55	12	11	65	36	34	33
7	M,K	37-E	B	48	42	0,54	9	9	75	39	38	38
			P	51	36	0,56	10	8	75	40	38	38
			T	49	38	0,52	9	9	76	38	37	39
8	H.A	55-E	B	59	36	0,69	10	10	90	46	43	44
			P	58	43	0,50	10	10	97	45	46	42
			T	56	40	0,55	10	10	102	42	43	43
9	S.Ö	56-E	B	48	31	0,65	10	11	67	41	46	43
			P	47	35	0,50	10	11	61	40	39	39
			T	56	37	0,62	10	11	76	39	41	42
10	E.E	47-E	B	50	33	0,63	14	9	76	38	38	38
			P	51	28	0,64	13	10	74	32	31	34
			T	49	32	0,64	14	10	64	36	40	40

Tablo : 6. Olgularımızın iki boyutlu ekokardiyografi değişkenleri

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	Diastol	Sistol	Ejek. frak.	Septum	Arka duvar	Septal E	U.A	K.A	D.	
11	A.K	51-E	B	50	33	0,63	13	14	140	41	41	42
			P	52	35	0,58	10	11	114	39	40	38
			T	51	35	0,61	11	13	120	38	40	40
12	O.N	58-E	B	50	30	0,70	7	9	143	38	38	34
			P	46	33	0,55	10	9	85	28	30	30
			T	52	39	0,49	10	9	60	35	36	35
13	D.G	59-K	B	41	27	0,64	10	10	51	28	33	36
			P	41	26	0,66	10	9	50	36	33	36
			T	40	26	0,65	10	11	50	34	33	36
14	D.D	40-E	B	40	22	0,77	11	10	64	36	36	41
			P	46	29	0,67	9	9	64	32	37	34
			T	45	28	0,67	10	9	62	35	34	36
15	M.Ö	31-E	B	55	41	0,55	10	9	231	36	35	36
			P	48	30	0,68	10	10	158	35	29	28
			T	44	30	0,76	11	11	110	39	38	42
16	N.C	64-E	B	57	43	0,51	11	10	97	33	32	33
			P	57	27	0,81	11	10	82	40	37	37
			T	48	28	0,72	11	10	101	38	38	38
17	S.A	40-K	B	49	32	0,64	11	11	80	38	36	33
			P	50	36	0,54	10	9	83	30	33	31
			T	52	32	0,68	9	8	84	36	37	34
18	S.Ş	45-E	B	47	30	0,66	10	9	85	35	34	35
			P	49	31	0,69	12	8	78	38	37	42
			T	45	25	0,76	10	12	101	39	40	41
19	K.K	61-K	B	49	25	0,81	10	11	94	34	38	36
			P	47	30	0,66	9	8	89	28	26	30
			T	47	36	0,47	11	8	75	35	36	34
20	M.S	57-E	B	53	35	0,62	13	12	23	45	47	44
			P	49	36	0,52	10	9	18	38	36	35
			T	51	36	0,56	13	12	17	45	47	45

Tablo : 6.

(devam)

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	Diastol	Sistol	Ejek. frak.	Septum	Arka duvar	Septal E	U.A	K.A	D.	
21	C.D	53-K	B	42	39	0,64	9	9	119	34	33	36
			P	40	36	0,69	10	12	96	34	35	35
			T	49	33	0,61	10	10	90	37	35	34
22	M.B	67-E	B	45	27	0,71	12	12	62	39	40	36
			P	54	36	0,62	11	10	83	33	36	33
			T	51	36	0,58	12	12	59	37	41	38
23	G.T	48-K	B	44	25	0,75	9	9	14	35	36	32
			P	41	27	0,64	9	9	14	35	36	34
			T	46	22	0,84	12	11	18	36	36	41
24	S.K	63-K	B	40	23	0,74	14	13	85	37	37	42
			P	40	22	0,77	14	14	121	35	35	38
			T	39	22	0,74	13	14	82	35	29	34
25	A.Ç	63-K	B	51	28	0,76	8	9	68	32	34	40
			P	50	30	0,70	12	10	95	28	33	32
			T	45	24	0,78	10	11	87	34	38	39
26	N.B	52-K	B	40	26	0,63	9	9	50	27	32	35
			P	40	26	0,65	9	9	50	29	33	36
			T	39	26	0,60	10	9	49	26	31	34
27	C.C	51-E	B	52	28	0,67	12	11	76	38	39	40
			P	47	30	0,66	14	14	76	38	41	38
			T	47	28	0,71	15	13	62	32	33	31

Kısaltmalar: Ejek. frak: Ejeksiyon fraksiyonu

U.A: Uzun aks

K.A: Kısa aks

D. : Dört odacık

B: Başlangıç dönemi (wash-out periyodu sonrası)

P: Plasebo dönemi sonu

T: Tedavi sonu

Tablo : 6.

(devam)

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	E.peak	Gradien	A.peak	Gradi.	DHT (BAZ)	Alfa	Açılma	HT (BYZ)
1	B.M	49-E	B 0,59	1	0,47	1	169	3,55	6,25	38
			P 0,56	1	0,47	1	430	1,30	6,59	99
			T 0,52	1	0,52	1	311	2,15	8,76	53
2	A.E	56-E	B 0,86	3	0,76	2	276	3,64	12,4	46
			P 0,71	2	0,71	2	300	2,35	7,06	57
			T 0,63	2	0,60	1	368	1,92	7,19	68
3	O.E	47-E	B 0,63	2	0,71	2	211	3,27	6,39	53
			P 0,60	1	0,63	2	238	2,50	8,43	65
			T 0,60	1	0,63	2	168	3,77	7,32	69
4	S.Ö	57-E	B 0,56	1	0,37	1	301	1,98	4,07	51
			P 0,50	1	0,41	1	491	1,69	1,10	50
			T 0,56	1	0,43	1	272	2,12	6,71	67
5	B.A	54-E	B 0,59	2	0,63	2	253	2,87	7,92	76
			P 0,52	1	0,50	1	291	2,70	5,93	76
			T 0,71	2	0,56	1	245	3,04	5,94	61
6	İ.B	53-E	B 0,75	2	0,67	2	232	3,53	6,07	65
			P 0,67	2	0,75	2	272	2,74	11,4	57
			T 0,67	2	0,75	2	284	2,23	9,71	49
7	M.K	37-E	B 0,78	2	0,48	1	184	4,55	5,77	44
			P 0,78	2	0,63	2	284	4,88	9,80	46
			T 0,63	2	0,54	1	169	3,75	7,28	44
8	H.A	55-E	B 0,61	2	0,58	2	251	2,67	5,30	67
			P 0,56	1	0,56	1	180	3,57	8,79	53
			T 0,60	1	0,89	3	126	1,49	7,45	49
9	S.O	56-E	B 0,86	3	1,04	4	222	4,12	14,6	56
			P 0,82	3	0,86	3	226	3,96	13,5	65
			T 0,75	2	0,71	2	147	6,03	13,3	51
10	E.E	47-E	B 0,52	1	0,75	2	314	2,02	9,15	38
			P 0,48	1	0,75	2	207	3,06	16,2	46
			T 0,63	2	0,88	3	199	3,77	4,82	42

Tablo :7. Olgularımızın Doppler ekokardiyografi değişkenleri

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	E.peak	Gradien	A.peak	Gradi.	DHT (BAZ)	Alfa	Açılma	HT (BYZ)
11	A.K	51-E	B 0,75	2	0,63	2	575	4,08	7,72	53
			P 0,75	2	0,52	1	130	5,73	9,30	46
			T 0,75	2	0,58	1	135	5,60	7,80	48
12	O.N	58-E	B 0,50	1	0,65	2	326	1,60	5,21	84
			P 0,48	1	0,67	2	184	2,43	3,35	60
			T 0,41	1	0,52	2	299	2,37	9,43	69
13	D.G	59-K	B 0,89	3	0,82	3	276	3,64	9,39	46
			P 0,67	2	0,89	3	315	2,22	6,73	86
			T 0,71	2	0,87	3	312	2,24	6,89	76
14	D,D	40-E	B 0,47	1	0,75	2	196	2,85	3,08	38
			P 0,52	1	0,52	1	168	3,32	3,17	49
			T 0,56	1	0,56	1	253	2,36	6,77	42
15	M.Ö	31-E	B 0,67	2	0,45	1	345	2,27	7,11	69
			P 0,71	2	0,60	1	191	3,51	7,19	61
			T 0,52	1	0,45	1	188	3,07	4,01	40
16	N.C	64-E	B 0,71	2	0,52	2	226	3,13	12,4	46
			P 0,61	2	0,45	1	244	2,44	10,5	46
			T 0,71	2	0,56	1	188	4,16	10,78	72
17	S.A	40-K	B 1,02	4	0,89	3	464	2,29	10,1	115
			P 1,01	4	0,97	4	376	2,72	12	80
			T 0,60	1	0,61	2	182	3,42	13,8	57
18	S.Ş	45-E	B 0,52	1	0,48	1	349	1,48	6,48	49
			P 0,50	1	0,45	1	294	3,07	3,53	34
			T 0,78	2	0,52	1	272	2,60	7,03	58
19	K.K	61-K	B 0,52	1	0,60	1	222	2,60	3,46	63
			P 0,48	1	0,63	2	163	3,47	13,1	53
			T 0,71	2	0,67	2	287	3,11	8,06	95
20	M.S	57-E	B 0,82	3	0,78	2	264	4,66	10,02	57
			P 0,63	2	0,82	3	176	4,02	16,2	55
			T 0,86	3	0,71	2	257	3,05	8,45	49

Tablo : 7.

(devam)

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	E.peak	Gradien	A.peak	Gradi.	DHT (BAZ)	Alfa	Açılma	HT (BYZ)	
21	C.D	53-K	B	0,60	1	0,63	2	218	4,73	7,45	69
			P	0,71	2	0,52	1	303	2,22	12	57
			T	0,52	1	0,52	1	255	2,34	4,51	59
22	M.B	67-E	B	0,82	3	1,04	4	278	4,18	9,08	65
			P	0,78	2	0,75	2	318	2,85	7,95	48
			T	0,56	1	0,60	1	240	4,26	13,1	74
23	G.T	48-K	B	0,82	3	0,75	2	161	4,68	19,4	65
			P	0,78	2	0,52	1	155	3,85	14,1	48
			T	0,69	2	0,58	1	261	2,71	7,76	84
24	S.K	63-K	B	0,78	2	0,65	2	230	2,03	8,46	88
			P	0,71	2	0,78	2	207	3,96	12,4	61
			T	0,76	2	0,69	2	264	2,96	6,55	65
25	A.Ç	63-K	B	0,60	1	0,60	1	337	1,84	3,90	72
			P	0,78	2	0,89	3	395	1,95	8,07	88
			T	0,89	3	0,82	3	299	3,24	6,59	51
26	N.B	52-K	B	0,88	2	0,81	2	275	3,63	9,38	45
			P	0,87	2	0,80	2	273	3,60	9,20	46
			T	0,80	2	0,79	2	250	3,40	8,60	46
27	C.C	51-E	B	0,60	1	0,63	2	211	2,82	5,96	71
			P	0,69	2	0,63	2	395	1,89	4,33	84
			T	0,58	1	0,54	1	372	1,55	6,83	91

Kısaltmalar:

DHT(BAZ): Basınç azalma zamanı

HT (BYZ): Basınç yarılma zamanı

Tablo : 7.

(devam)

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	Aort iç çapı	Akse.	Açılma	Dese	Alfa	Peak velosite	Gradi	E. peryo	
1	B.M	49-E	B	17	90	11,0	182	4,19	1.01	4	267
			P	20	145	4,19	230	2,64	0,63	2	345
			T	23	99	6,70	168	3,77	0,69	2	261
2	A.E	56-E	B	24	145	5,9	168	5,58	0,94	4	307
			P	23	145	5,9	168	5,54	0,97	3	307
			T	21	130	3,72	168	2,99	0,54	3	284
3	O.E	47-E	B	21	122	4,11	191	2,73	0,75	2	307
			P	27	184	2,63	199	2,43	0,67	2	337
			T	26	92	5,66	161	3,43	0,75	2	261
4	S.Ö	57-E	B	22	99	5,26	157	3,32	0,71	2	264
			P	27	115	5,97	253	3,89	0,53	1	353
			T	32	111	5,38	270	4,76	0,76	2	287
5	B.A	54-E	B	27	130	4,68	230	2,67	0,61	1	353
			P	32	115	3,89	168	2,77	0,52	1	261
			T	32	130	4,87	145	3,34	0,71	1	276
6	İ.B	53-E	B	30	122	8,26	261	3,92	1,02	4	284
			P	30	92	6,48	168	3,65	0,86	3	230
			T	26	61	7,93	153	3,90	0,75	2	245
7	M.K	37-E	B	28	61	15,9	230	4,05	1,08	5	215
			P	30	68	14,1	153	3,97	0,74	2	330
			T	32	76	19,8	119	6,57	1,08	5	199
8	H.A	55-E	B	21	145	3,50	184	2,55	0,55	1	313
			P	30	84	1,55	122	0,98	0,56	1	215
			T	26	122	3,05	168	3,10	0,62	2	307
9	S.O	56-E	B	26	46	5,41	207	3,15	0,97	4	245
			P	26	130	6,30	199	3,74	0,97	4	245
			T	28	130	4,58	168	4,21	0,75	2	245
10	E.E	47-E	B	32	130	4,58	130	4,87	0,86	3	261
			P	34	168	2,60	184	2,43	0,67	2	307
			T	36	184	5,26	191	4,97	1,14	5	376

Tablo :8. Olgularımızın aort Doppler ve iki boyutlu değişkenleri

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	Aort iç çapı	Akse.	Açılma	Dese.	Alfa	Peak velosite	Gradi.	E. Peryo
11	A.K	51-E	B 26	88	8,89	172	4,33	0,80	5	253
			P 29	130	5,44	138	4,86	0,82	3	268
			T 27	90	6,40	138	4,86	0,80	3	270
12	O.N	58-E	B 24	184	4,25	238	3,26	0,78	2	426
			P 28	168	3,10	176	3,28	0,68	2	322
			T 30	168	3,0	191	2,92	0,75	2	353
13	D.G	59-K	B 31	184	3,24	176	3,60	0,89	3	363
			P 32	87	8,67	191	3,90	0,80	3	253
			T 32	88	8,60	180	3,80	0,84	3	280
14	D.D	40-E	B 24	215	3,55	215	3,64	0,78	2	414
			P 22	134	3,04	126	3,10	0,69	2	253
			T 26	175	4,53	122	4,57	0,67	2	230
15	M.Ö	31-E	B 20	122	5,16	176	3,58	0,66	2	299
			P 21	120	4,43	130	4,15	0,82	3	291
			T 26	168	4,29	138	4,26	0,76	2	300
16	N.C	64-E	B 29	61	1,04	168	3,77	0,63	2	245
			P 23	99	4,70	145	3,21	0,69	2	245
			T 30	111	3,68	119	3,19	0,63	2	230
17	S.A	40-K	B 29	153	3,77	176	4,75	0,84	3	291
			P 27	138	5,12	152	5,80	0,75	2	261
			T 31	184	4,45	168	5,11	0,97	4	360
18	S.Ş	45-E	B 31	130	3,44	107	4,52	0,60	1	245
			P 27	122	3,59	115	4,90	0,65	2	337
			T 33	107	6,61	115	5,50	0,97	4	222
19	K.K	61-K	B 20	92	9,11	191	4,39	1,04	4	284
			P 17	99	4,43	168	7,14	1,01	4	253
			T 27	92	5,66	108	3,32	0,86	3	257
20	M.S	57-E	B 33	161	4,86	199	3,44	0,93	3	360
			P 20	138	4,59	168	3,52	0,86	3	307
			T 33	168	3,32	215	2,60	0,71	2	353

Tablo :8

(devam)

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	Aort iç çapı	Akse.	Açılma	Dese.	Alfa	Peak velosite	Gradi. E. per.		
21	C.D	53-K	B	28	138	3,51	168	2,43	0,63	2	286
			P	28	107	4,87	157	3,55	0,86	3	262
			T	31	84	4,80	155	2,79	0,84	2	286
22	M.B	67-E	B	30	134	4,16	99	6,39	1,01	4	238
			P	32	122	4,89	199	3,37	0,86	3	337
			T	35	122	4,27	187	3,03	0,75	2	322
23	G.T	48-K	B	18	102	6,96	215	3,64	0,92	3	377
			P	16	99	5,64	153	3,90	0,82	3	253
			T	18	95	4,31	203	2,57	0,73	2	299
24	S.K	63-K	B	17	145	4,62	215	2,88	0,91	3	364
			P	15	130	4,87	207	3,24	0,83	3	337
			T	15	161	2,54	142	2,49	0,71	2	303
25	A.Ç	63-K	B	17	146	4,15	245	2,73	0,89	3	291
			P	20	180	5,17	222	3,48	1,04	4	403
			T	17	176	6,80	199	4,49	1,19	6	276
26	N.B	52-K	B	30	183	3,23	175	3,59	0,88	2	362
			P	32	180	5,12	180	3,46	0,80	3	359
			T	30	179	4,60	186	3,54	0,86	3	296
27	C.C	51-E	B	27	65	10,9	207	3,15	0,89	3	272
			P	22	176	3,49	195	3,06	0,82	3	372
			T	20	69	7,83	188	2,67	0,72	2	257

Kısaltmalar: Akse: Akselerasyon
Dese: Deselerasyon
Gradi: Gradien
E. peryo: Ejeksiyon periyodu

Tablo :8.

(devam)

No	Adı Soyadı	Cins Yaş		Nabız (Atım/dakika)	TA (mmHg)	Efor testi süresi	İkili ürün
1	B.M	49-E	B	61	100/50	10	6100
			P	62	100/65	10	6820
			T	60	100/60	11	6000
2	A.E	56-E	B	80	140/80	10	11200
			P	81	120/80	8,5	9720
			T	68	100/70	12	8840
3	O.E	47-E	B	77	140/80	7	7150
			P	74	110/80	9	5760
			T	66	100/70	9	5400
4	S.O	57-E	B	65	110/70	7	9450
			P	64	90/50	13	9380
			T	60	90/60	12	8190
5	B.A	54-E	B	89	150/80	8	10780
			P	87	140/80	7	8140
			T	83	130/70	7,5	6600
6	İ.B	53-E	B	63	140/85	7	12460
			P	67	130/80	10	11310
			T	63	140/90	10	11000
7	M.K	37-E	B	109	110/60	10	11990
			P	108	120/60	10	12960
			T	96	120/60	12	11520
8	H.A	55-E	B	80	140/80	9,5	11200
			P	81	100/60	9,5	8100
			T	76	90/60	10	6840
9	S.Ö	56-E	B	81	120/80	9	9720
			P	85	110/70	10	9350
			T	76	90/60	10	6840
10	E.E	47-E	B	106	120/90	7	12720
			P	102	120/80	6	11240
			T	98	120/70	9	11700
11	A.K	51-E	B	74	130/80	10	10660
			P	76	110/70	6	10080
			T	70	110/60	8	9360
12	O.N	58-E	B	86	160/90	9	11520
			P	85	150/80	9	9600
			T	84	140/70	10	8250
13	D.G	59-K	B	82	130/80	9	13760
			P	84	120/80	8	12700
			T	78	120/70	8	11650
14	D.D	40-E	B	96	120/80	12	11520
			p	80	120/70	12	9600
			T	75	110/70	12	8250
15	M.Ö	31-E	B	82	120/70	14	9840
			P	84	120/60	12	10080
			T	80	120/80	13	9600
16	N.C	64-E	B	66	140/70	5	9240
			P	69	130/70	5,5	8970
			T	64	130/65	6,5	8320
17	S.A	40-K	B	90	120/60	10	11200
			P	100	130/80	6	11700
			T	83	130/70	9	9960

Tablo : 9 Olgularda, nabız, efor testi, TA, ikili ürün değişkenleri

No	Adı Soyadı	Cins Yaş	Nabız (atım/dk.)	TA (mmHg)	Efor testi süresi	İkili ürün	
18	S.Ş	45-E	B	98	110/70	6	10780
			P	87	90/60	9	7830
			T	79	100/60	9	7900
19	K.K	61-K	B	74	110/60	8,5	8140
			P	77	100/60	9	8470
			T	75	110/70	9	9000
20	M.S	57-E	B	82	110/60	9	9020
			P	84	120/60	9	10080
			T	70	110/60	10	7700
21	C.D	53-K	B	83	120/70	3	9960
			P	84	120/70	7	10080
			T	80	120/60	9	9600
22	M.B	67-E	B	70	140/70	4	9800
			P	65	150/80	5	9750
			T	65	145/70	5	9425
23	G.T	48-K	B	82	120/60	12	9840
			P	72	110/70	15	7920
			T	64	110/70	15	7040
24	S.K	63-K	B	71	150/70	8	10650
			P	71	140/80	9	9940
			T	70	115/70	9	8050
25	A.Ç	63-K	B	61	110/60	7	6710
			P	76	110/70	9	8360
			T	60	100/60	9	6000
26	N,B	52-K	B	71	130/80	6	9230
			P	70	140/85	10	9800
			T	69	120/80	11	8280
27	C.C	51-E	B	78	125/80	9	9750
			P	70	110/80	10	7700
			T	60	110/70	12	6600

