

HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ MİTRAL DARLIĞI OLAN SİNÜS RİTMİNDEKİ HASTALARDA METOPROLOL VE DİLTIAZEMİN ETKİNLİĞİ

Dr.Sait ALAN*
Dr.Feridun KOŞAR**
Dr.İsmet HİSAR*
Dr.Telat KELEŞ*
Dr. Siber GÖKSEL*

Bu çalışma sinüs ritimli hafif ve orta şiddetli mitral darlığı olan 64 hastada egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametreler üzerine metoprolol ve diltiazemin etkisini değerlendirmek için yapıldı. Tüm hastalar metoprolol ve diltiazem grubu olarak randomize edildi. Her tedavi periodunun başlangıcında ve sonunda treadmill egzersiz testi ve M-mode, iki boyutlu ve doppler ekokardiografi yapıldı. Sadece, metoprolol pik ve ortalama transmitral gradiyentini ve kalp hızını önemli derecede azalttı (sırasıyla, $P<0.01$, $P<0.05$ ve $P<0.05$) ve aynı zamanda, egzersiz süresini önemli oranda artırdı. Diltiazem ise bu parametrelerin hiçbirini değıştirmedii.

Sonuç olarak, normal sinüs ritimli hafif-orta şiddetli mitral darlığı olan hastalarda semptomatik düzelme, diltiazem grubuyla karşılaştırıldığında metoprolol grubunda gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Diltiazem, metoprolol, mitral darlığı

* Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniğı
ANKARA
**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
MALATYA

Efficacy of metoprolol and diltiazem in patients with mild and moderate mitral stenosis in sinus rhythm

This study was performed to evaluate the effects of metoprolol and diltiazem on exercise capacity and hemodynamic parameters in 64 patients with mild and moderate mitral stenosis in sinus rhythm. All patients were randomized to metoprolol group and diltiazem group. At the beginning and at the end of each treatment period, a treadmill exercise and M-mode, two dimensional, and Doppler echocardiography were performed. Only metoprolol significantly reduced the peak and mean transmitral gradient and heart rate ($P<0.01$, $P<0.05$, and $P<0.05$, respectively) and also significantly increased exercise time, whereas diltiazem did not change these parameters at all.

In conclusion, symptomatic improvement in patients with mild and moderate mitral stenosis in normal sinus rhythm was observed in metoprolol group compared with diltiazem group.

Key words: Diltiazem, metoprolol, mitral stenosis

Yazışma Adresi:
Dr.Sait ALAN
Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniğı
ANKARA

Romatizmal kalp hastalıkları ve dolayısı ile mitral darlığı gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Mitral darlığının hemodinamik sonuçları istirahatte ve egzersizde iyi tanımlanmıştır. Egzersizde kalp hızının artması transmitral gradienti artırır bu da pulmoner venöz basınçta yükselmeye ve nefes darlığının ortaya çıkmasına neden olur.¹⁻²

Beta reseptörlerin blokajı kalp hızını azaltarak ve diyastolik doluş periyodunu artırarak transmitral gradiyenti azaltır.³ Bu varsayıma bağlı olarak beta-blokerler mitral darlığı olan hastalarda ampirik olarak kullanılabilir. Fakat bu alanda yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuş olup klinikte, mitral darlığı olan hastalarda beta blokerlerin kullanılması ile ilgili olarak tam bir fikir birliği sağlanmamıştır.^{4,5} Üstelik, son yıllarda gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp hastalığına hemen hiç rastlanmadığından bu konu ile ilgili çalışmaya raslanmamaktadır. Negatif inotropik ve negatif kronotropik etkilere sahip kalsiyum kanal blokerleri ile bu alanda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Hafif-orta şiddetteki mitral darlığında beta blokerlerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin efor kapasitesi üzerindeki ve hemodinamik etkilerini değerlendirmek üzere bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma hastaları

Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne nefes darlığı ile başvuran ve ekokardiyografik inceleme sonucu saf mitral darlığı saptanan sinüs ritmindeki 48 kadın, 16 erkek toplam 64 hasta dahil edildi (yaş ortalaması 39±3.6 yıl). Hastalar metoprolol (32 hasta) ve diltiazem (32 hasta) grubu olmak üzere iki gruba randomize edildi. İkinci derece ve üzerinde mitral yetmezliği, ikinci derece ve üzerinde aort yetmezliği ve aort darlığı olan hastalar ile şiddetli pulmoner hipertansiyon veya sağ kalp yetersizliği bulguları olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara tuzsuz diyet önerildi ve herhangi bir diüretik ajan çalışma sırasında kullanılmadı. Tüm hastaların çalışma baş-

langıcında fonksiyonel kapasiteleri "New York Heart Association" klasifikasyonuna göre saptandı ve tredmil egzersiz testi yapıldı. Metoprol grubundaki hastalara iv 5mg metoprolol yapıldıktan 10 dakika sonra gerekli ekokardiyografik inceleme yapıldı ve hastalara 2x50 mgr/gün oral metoprolol önerilerek 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Diltiazem grubundaki hastalara ise iv 25 mgr diltiazem yapıldıktan 10 dakika sonra gerekli ekokardiyografik inceleme yapılarak 3x60 mgr/gün oral diltiazem önerildi ve üç ay sonra kontrole çağrıldı. Üç aylık oral idame tedavisi sonrası hastaların fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildi, tredmil egzersiz testi ile ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Tredmil egzersiz testi

Egzersiz testi, devamlı elektrokardiyografi monitörizasyonu ile, Bruce protokolü kullanılarak yapıldı. Kan basınçları ile 12 kanallı elektrokardiyografi kayıtları her aşama sonrasında kayıt edildi. Hasta devam edemeyeceğini belirttiğinde test sonlandırıldı. Toplam efor süresi, ulaşılan kalp hızı ve kan basıncı kayıt edildi. Tredmil egzersiz testi çalışma başlangıcında ve üç aylık oral idame tedavisi sonrası olmak üzere her hastada iki kez yapıldı. Hastaların egzersiz kapasitelerinde ve egzersiz sürelerindeki değişiklikleri, ilaç öncesi ve sonrası değerleri istatistiksel olarak karşılaştırdı.

Ekokardiyografi

Transtorastik ekokardiyografi, Toshiba 55A-270 A model ultrasonograf ve 2.5 MHz transducer ile yapıldı. Parasternal uzun aks kesitten bazalden alınan diyastol sonu volüm (EDV), sistol sonu volüm (ESV), atım volümü (EV), ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. Ayrıca, Doppler tekniği ile isovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT), diyastolik doluş periyodu (DDP), ejeksiyon süresi (ET) hesaplandı. Apikal dört boşluk kesitten devamlı dalga (continuous wave) Doppler ile sol ventrikül giriş yolu kan akım hızları (ventrikül inflow velositeleri), pik ve ortalama gradiyentler ile basınç yarılanma zamanı (pressure half time= PHT) yöntemi ile mitral kapak alanı hesaplandı.⁶⁻¹⁰

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS bilgisayar programına girilerek, paired-t testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Metoprolol grubundaki 32 hastanın (10 erkek, 22 kadın, yaş ortalaması 38.2 ± 6.8 yıl) mitral kapak alanı 1.5 ± 0.3 cm² idi. Diltiazem grubundaki 16 hastanın (3 erkek, 13 kadın, yaş ortalaması 40 ± 2.8 yıl) mitral kapak alanı 1.6 ± 0.2 cm² idi.

çalışmaya katılan tüm hastaların fonksiyonel kapasiteleri (New York Heart Association'a göre) sınıf 2 ve 3 idi. Çalışma boyunca hiçbir hastada ilaç kesilmesini gerektirecek bir yan etki gözlenmedi.

Metoprolol grubundaki 32 hastada, intravenöz metoprolol ve oral metoprolol tedavisi ile nabız sayısında belirgin bir azalma gözlemlendi (sırası ile bazal: 88 ± 10.2 /dk, iv tedavi sonrası: 76 ± 8.9 /dk; $P<0.05$, bazal: 88 ± 10.2 /dk, oral tedavi sonrası: 83 ± 9 /dk, $P<0.05$). Buna paralel olarak, diyastolik doluş periyodunda (sırasıyla bazal: 362 ± 55.3 msn, iv tedavi sonrası 430.5 ± 70.6 msn; 0.01 , bazal: 362 ± 55.3 , Oral tedavi sonrası: 425 ± 89.3 msn $P<0.05$) uzama anlamlı ve ejeksiyon süresinde (sırasıyla bazal: 252 ± 33.8 msn, iv tedavi sonrası: 270.4 ± 25.5 msn; $P>0.05$, 252 ± 33.8 msn ,oral tedavi sonrası: 264 ± 29.7 msn, $P>0.05$) uzama anlamlı değildi. Hastaların diyastol sonu volümü (sırasıyla bazal: 108.2 ± 20.9 cc, iv tedavi sonrası: 111.3 ± 11.3 cc; $P>0.05$, bazal: 108.2 ± 20.9 cc, Oral tedavi sonrası: 106.8 ± 20.2 cc; $P>0.05$), sistol sonu volümü (sırasıyla bazal: 41.6 ± 16 cc, iv tedavi sonrası: 37 ± 11 cc; $P>0.05$, bazal: 41.6 ± 16 cc, oral tedavi sonrası: 33.5 ± 11.5 cc; $P>0.05$) ve ejeksiyon fraksiyonu (sırasıyla bazal: $\%66.1\pm 6.7$, iv tedavi sonrası: $\%64.6\pm 12$; $P>0.05$, bazal: $\%66.1\pm 6.7$, oral tedavi sonrası: $\%68.6\pm 5.8$; $P>0.05$) değerlerinde anlamlı bir değişim olmadı. İsovölü-

metrik gevşeme süresinde (IVRT), intravenöz metoprolol ile uzama ve oral tedavi ile kısalma eğilimi olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile bazal: 89.3 ± 21.6 msn, iv tedavi sonrası: 93.6 ± 17.1 msn, oral tedavi sonrası: 81.7 ± 26 msn). Bu gruptaki hastalarda hem pik gradiyent (sırası ile bazal: 13 ± 4.4 mmHg, iv tedavi sonrası: 11.9 ± 4 mmHg; $P<0.05$ bazal: 13 ± 4.4 mmHg, oral tedavi sonrası: 10.5 ± 4 mmHg, $P<0.01$), hem de ortalama gradiyentde (sırası ile bazal: 8 ± 3.5 mmHg, iv tedavi sonrası: 6.8 ± 2.9 mmHg; $P<0.05$, bazal: 8 ± 3.5 mmHg, oral tedavi sonrası: 6.4 ± 2.4 mmHg, $P<0.05$) anlamlı düşme görüldü. Yine basınç yarılanma zamanı ile ölçülen mitral kapak alanı ve pulmo-ner hızlanma zamanı ile ölçülen pulmoner arter basıncında çalışma boyunca anlamlı bir değişim olmadı (Tablo 1). Hastaların treadmill egzersiz testi ile ölçülen efor sürelerinde, diltiazem grubundaki hastalara oranla daha fazla bir artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 2 ve 4). Ayrıca, sistolik ve diyastolik kan basınç değerleri her iki grupta da anlamlı ölçüde değişmedi (Tablo 2 ve 4). Hastaların ikisinde çalışma öncesi sınıf III olan Hastaların ikisinde çalışma öncesi sınıf III olan Diltiazem grubundaki 32 hastanın (6 erkek, 26 kadın, yaş ortalaması 37.3 ± 5.7 yıl) nabız sayısı çalışma başlangıcında ortalama 82 ± 10 /dk iken, intravenöz diltiazem sonrası 78 ± 10 /dk, oral idame tedavisi sonrası ise ortalama 80 ± 11 /dk idi. Nabız sayısında anlamlı bir değişiklik olmadı. Diyastol sonu volüm, sistol sonu volüm ve ejeksiyon fraksiyonu açısından çalışma boyunca anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Ejeksiyon zamanı çalışma başlangıcında 372 ± 42 msn iken, intravenöz diltiazem verilmesi sonrasında 414.9 ± 49.5 msn'ye ($P<0.01$), oral idame tedavisi sonrasında ortalama 410.5 ± 64.6 msn'ye yükseldi ($P<0.05$). Diyastolik doluş periodunda çalışma boyunca anlamlı bir değişiklik izlenmedi (sırasıyla bazal: 256 ± 24.6 msn, iv tedavi sonrası: 258.2 ± 26.5 msn, oral tedavi sonrası: 253 ± 25.4 msn). İzovolumetrik gevşeme süresinde kısalma olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Bazal IVRT 93.34 ± 17.7 msn iken, intravenöz ilaç sonrası 91.6 ± 15.8 msn, oral tedavi sonrası

Alan ve ark

Tablo 1. Metoprolol çalışma grubunda elde edilen sonuçlar.

Değişkenler	Bazal	İ.V. verildikten sonra	3 ay sonra	P Değeri	
				Bazal-İ.V. verildikten sonra	Bazal- 3 ay sonra
MVA (cm ²)	1.6±0.2	1.6±0.2	1.5±0.3	Fark Yok	Fark Yok
İVRT (msn)	89.3±21.6	93.6±17.1	81.7±26	Fark Yok	Fark Yok
DDP (msn)	362±55.3	430.8±70.6	425±89.3	P< 0.01	P< 0.05*
EZ (msn)	242.8±33.8	270.4±25.5	264.2±297	Fark Yok	Fark Yok
PG (mmHg)	13±4.4	11.9±4	10.5±4	P< 0.05*	P< 0.01*
MG (mmHg)	8±3.5	6.8±2.9	6.4±2.4	P< 0.05*	P< 0.05*
EDV (cc)	108.2±209	111.3±11.3	106.8±20.2	Fark Yok	Fark Yok
ESV (cc)	41.6±16.0	37±11	33.5±11.5	Fark Yok	Fark Yok
EF (%)	66.1±6.7	64.6±12	68.6±58	Fark Yok	Fark Yok
PAB (mmHg)	30.1±13.1	29.4±12.5	27.2±6.4	Fark Yok	Fark Yok
SKB (mmHg)	115±9.7	112±14.4	108±18.8	Fark Yok	Fark Yok
DKB (mmHg)	78±11.1	72.7±9.5	78.6±37	Fark Yok	Fark Yok

MVA: Mitral kapak alanı, İVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, DDP: Diyastolik doluş periyodu, EZ: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, PG: Pik gradiyent, MG: Ortalama gradiyent, EDV: Diyastol sonu volüm, ESV: Sistol sonu volüm, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PAB: Pulmoner arter basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Tablo 2. Metoprolol çalışma grubunda tredmil egzersiz test sonuçları.

Değişkenler	Bazal	3 ay sonra	P Değeri
Efor Süresi (sn)	452±120	520±9054	Fark Yok
Son Kalp Hızı (dk)	173.2±16.4	161±198	P<0.05*

Tablo 3. Diltiazem çalışma grubunda elde edilen sonuçlar.

Değişkenler	Bazal	İ.V. verildikten sonra	3 ay sonra	P Değeri	
				Bazal-İ.V. verildikten sonra	Bazal -3 ay sonra
MVA (cm ²)	1.53±0.3	1.55±0.3	1.45±0.2	Fark Yok	Fark Yok
İVRT (msn)	93.3±17.7	91.6±15.8	85.5±26.8	Fark Yok	Fark Yok
DDP (msn)	256±24.6	258.2±26.5	253±25.4	Fark Yok	Fark Yok
EZ (msn)	372.3±42.02	414.9±49.5	410.5±64.6	P<0.01	P<0.05*
PG (mmHg)	12.4±4.8	12.3±4.8	12±6.2	Fark Yok	Fark Yok
MG (mmHg)	7.1±2.7	7.1±3	6.7±3.6	Fark Yok	Fark Yok
EDV (cc)	111.5±20.1	110.4±21.05	120.6±44.9	Fark Yok	Fark Yok
ESV (cc)	35.6±10.3	32.9±9.7	41.3±19.6	Fark Yok	Fark Yok
EF (%)	66.8±6.6	69±6.1	66.3±5.8	Fark Yok	Fark Yok
PAB (mmHg)	34.6±14.2	34.1±13.2	32.3±11.6	Fark Yok	Fark Yok
SKB (mmHg)	112.2±14.4	114.1±36.8	114.8±15.1	Fark Yok	Fark Yok
DKB (mmHg)	71.06±13.3	68.8±10.3	70.6±15.02	Fark Yok	Fark Yok

MVA: Mitral kapak alanı, İVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, DDP: Diyastolik doluş periyodu, EZ: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, PG: Pik gradiyent, MG: Ortalama gradiyent, EDV: Diyastol sonu volüm, ESV: Sistol sonu volüm, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PAB: Pulmoner arter basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Tablo 4. Diltiazem çalışma grubunda tredmil egzersiz test sonuçları.

Değişkenler	Bazal	3 ay sonra	P Değeri
Efor Süresi (sn)	534±120	570±126	Fark Yok
Son Kalp Hızı (dk)	172.9±5.5	167.07±14.8	Fark Yok

85.5±26.8 msn). Pik gradiyent intravenöz veya oral diltiazem tedavisi esnasında değişmedi (Sırası ile bazal: 12.4±4.8 mmHg, İV sonrası:12.3±4.8 mmHg,oral tedavi sonrası: 12±6.2 mmHg). Aynı şekilde ortalama

gradiyentde de çalışma boyunca anlamlı bir değişiklik olmadı (Sırası ile bazal: 7.1±2.7 mmHg, iv tedavi sonrası: 7.1±3, oral tedavi sonrası: 6.7±3.6 mmHg). Diltiazem tedavisi basınç yarılanma zamanı (PHT) ile mitral kapak

Hafif ve orta şiddetli mitral darlığı olan sinüs ritmindeki hastalarda metoprolol ve diltiazemin etkinliği

alanı ölçümünü de etkilemedi (sırası ile 1.5 ± 0.3 cm², 1.5 ± 0.3 cm², 1.4 ± 0.2 cm²). Pulmoner hızlanma zamanı yöntemi ile diltiazem tedavisi ile bir düşme eğilimi gösterdiyse de, bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile 34.6 ± 14.2 mmHg, 34.1 ± 13.2 mmHg, 32 ± 11.6 mmHg)(Tablo 3). Hastaların anamnezleri ile değerlendirilen fonksiyonel kapasiteleri de diltiazem tedavisi ile değişmedi. Yapılan treadmill egzersiz testlerinde, oral diltiazem tedavisi ile efor süresinde anlamlı bir uzama görülmedi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Hafif-orta şiddette mitral darlığı olan hastalar çoğunlukla sinüs ritminde. Bu hastalarda semptomlar düşük debiyeye değil, pulmoner konjesyona bağlıdır. Pulmoner konjesyon ise mitral valvüldeki diyastolik basınç gradiyenti ile ilişkilidir. Stenotik mitral valvüldeki basınç gradiyenti ile kalp hızı ve kardiyak debi arasındaki ilişki Gorlin ve arkadaşları¹¹ tarafından tanımlanmıştır. Kardiyak debi veya kalp hızındaki bir artış dolayısıyla diyastolik doluş periyodunda kısalma transmitral diyastolik gradiyentte artışa neden olur. Böylece sol atriyal ve pulmoner venöz basınçta yükselme olur, pulmoner konjesyonun semptom ve bulguları şiddetlenir.¹²

Mitral darlığı sinüs ritminde olduğu sürece digitalin tedavide yeri yoktur. Digital sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını hafifçe azaltır ve egzersiz ile kalp hızı artışına ise bir etkisi yoktur.¹³ Diüretikler kardiyak debiyeyi ve dolayısıyla pulmoner kapiller tıkalı basıncını düşürerek semptomatik rahatlama sağlayabilirler, fakat kalp hızını etkilemezler.¹⁴ Hafif orta şiddetteki mitral darlığında ise semptomların ana sebebi pulmoner konjesyondur. Düşük debi ve azalmış doku perfüzyonu semptomları ancak şiddetli mitral darlığında olur.

Beta-blokerlerin sinüs ritmindeki mitral darlıklarında da kalp hızını ve kardiyak debisini azalttıkları için, transmitral diyastolik gradiyenti ve pulmoner kapiller tıkalı basıncı düşürmeleri, akciğer konjesyonuna bağlı semptomları hafifletmeleri beklenir.³ Literatürde bu konuda

yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda betablokerlerin transmitral gradiyenti düşürüp, pulmoner kapiller tıkalı basıncını düşürdüğü, konjestif semptomları azalttığı ve hastaların egzersiz toleransını artırdığı bildirilmiştir.⁴⁻⁵ Bunun aksine, Cumming ve Carr¹⁵ ise beta blokerlerin transmitral gradiyenti azaltmalarına rağmen, kardiyak performansda genel anlamda bir düşmeye yol açtıklarına, bu nedenle mitral darlığı tedavisinde yerlerinin olmadığına işaret etmişlerdir. Bunu beta-blokerlerin kardiyak debiyeyi düşürüp, sol ventrikül diyastol sonu basıncını artırmalarına bağlamışlardır. Fakat bu çalışmadaki hastaların başka eşlik eden kardiyak patolojileri, önemli mitral ve triküspit yetersizliği, aort darlığı, koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyonları vardı.¹⁶ Bizim çalışmamızda ise beta-bloker verilen hasta grubunda dokuz hastada semptomlarda hafifleme saptandı. Bu hastalarda hem intravenöz hem de uzun süreli oral tedavi ile pik ve ortalama transmitral gradiyentlerde düşüş gözlemlendi. Ayrıca hastaların, yapabildikleri efor süresinde de bir artış saptandı, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde mitral darlığında kalsiyum kanal blokerlerinin yerleri ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Kalbin iletim sistemi üzerine etkili olan verapamil ve diltiazem gibi ajanların, negatif kronotropik etkileri olması nedeniyle, mitral darlığı olan olgularda yararlı olabileceği düşünülebilir. Fakat bizim çalışmamızda diltiazem grubundaki hastalarda semptomlarda değişme görülmedi. Pik ve ortalama transmitral gradiyentler, diltiazem tedavisi ile değişmedi. Hastaların treadmill egzersiz testi ile değerlendirilen efor sürelerinde de anlamlı bir artış olmadı.

Sonuç olarak beta-blokerler, ek kapak lezyonu, sol ventrikül sistolik performansında azalmaya yol açacak ek bir kardiyak patolojisi olmayan, hafif ya da orta şiddetteki ve sinüs ritmindeki saf mitral darlığı olgularda kullanılabilir ve semptomatik düzelme sağlayabilecek bir ilaç grubudur. Kalsiyum kanal blokerlerinin ise bu alanda yararlı bir etkileri görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Gorlin R, Sawyer CG, Haynes FW, Goodate WI, Dexter L. Effects of exercise on the circulatory dynamics in mitral stenosis. *Am. Heart J* 1951; 41:92-103.
2. Gorlin R, Levis BM, Haynes FW, Spiegel RJ, Dexter L. Factors regulating pulmonary "capillary" pressure in mitral stenosis. *Am Heart J* 1951; 41: 834-53.
3. Wolfson S, Gorlin R. Cardiovascular pharmacology of propranolol in man. *Circulation* 1969; 40: 501-11.
4. Gayle KK. Mathus Vs. Bhatina M: Roy SG. Haemodynamic effects of beta adrenergic blockade in patients with mitral stenosis. *Indian Heart J* 1969; 21; 364-69.
5. Meister SG, Engel TR, Feitosa GS, Helfort RH, Frankl WS. Propranolol in mitral stenosis during sinus rhythm, *Am Heart J* 1977; 94: 685-88.
6. Holen J, Aaslid R, Landmark K, Simonsen S, Ostrem T: Determination of effective orifice area in mitral stenosis from non-invasive ultrasound Doppler data and mitral flow rate. *Acta Med Scand* 1977; 201: 83-88.
7. Fegenbaum H: Echocardiography, 4th ed., Philadelphia: Lea and Febiger, 1986. pp. 249-364.
8. Henry WL, Griffith JM, Michaelis LL, Mcintosh CL, Marrow AG, Epstein SE: Measurement of mitral valve disease by real time, a two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1975; 51: 827-31.
9. Hatle L, Angelson B: Doppler Ultrasound in Cardiology. Physical Principles and Clinical Applications. 2nd ed, Philadelphia: Lea and Febiger, 1985; pp 97-292.
10. Şaşmaz H, Kural T, Çengel A, Göksel S: Planimetrik olarak ölçülen mitral valvül alanının "pressure half-time" yöntemi ile hesaplanan mitral valvül alanı ile karşılaştırılması. *T Klin Kardiyoloji* 1989; 38-41.
11. Gorlin R, Lewis, BM, Haynes FW, Spiegl RJ, and Dexter L: Factors regulating pulmonary capillary pressure in mitral stenosis. *Am Heart J* 1951; 41: 834.
12. Meister SG, Engel TR, Faltose GS, Helfant RH, Frankl WS, Propranolol in mitral stenosis during sinus rhythm. *Am Heart J* 1977; 94: 685-88.
13. Werko L: The use of digitals in mitral stenosis without right heart failure. *Progr Cardiovasc. Dis* 1964; 7: 284.
14. Austin, SM, Schreiner BF, Kramer DH, Shah PM, and Yu, PN: The acute hemodynamic effects of ethacrynic acid and furosemide in patients with chronic postcapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 1976; 53: 364-68.
15. Cumming GR, Carr W, Hemodynamic response to exercise after beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with mitral valve obstruction. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 527-31.
16. Cumming GR, and Carr W: Hemodynamic response to exercise after beta-adrenergic blockade with propranolol in patients with mitral valve obstruction, *Can Med Assoc J* 1966; 95: 527.