

SUBLİNGUAL ISOSORBİDE DİNİTRATE UYGULANMASINDA GÖRÜLEN EKOKARDİYOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER

Siber T. Göksel*

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı

Refrakter kalb yetersizliği içindeki hastalarda vazodilatatör ajanların faydaları klinik ve laboratuvar yöntemleri ile gösterilmiştir. Yirmi yıl önce başlayan bu tür çalışmalar süregelmektedir. Akut ve kronik kalb yetmezliklerinde, rutin diüretik ve dijital tedavisine cevap vermeyen vakalarda vazodilatatörlerin tedavi planına eklenmesi artık kliniğe yerleşmiş bir yöntemdir. Böyle bir tedavinin amacı, kalbin yükünü azaltmada ve performansını artırmada, vazodilatatörlerin periferik rezistansı düşürücü ve venöz dönüşü azaltıcı etkilerinden yararlanmaktır (1,3,9,12,20).

Ekokardiyografik inceleme yönteminin, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede, kalb ilaçlarının uzun ve kısa süreli etkilerini izlemeye, uygulama kolaylığı ve zararsız oluşu açısından belirli bir üstünlüğü vardır (13,19,23).

Hâfen yayınlanmış olan araştırmalarda çeşitli vaka gruplarında nitritlerin etkileri ekokardiyografik olarak incelenmiştir. Ele alınan örnekler : normal kişiler, iskemik kalb hastaları, miyokardiyopati vakaları ve bazı valvül lezyonları ile bunlarda görülen konjestif yetmezliklerdir (2,14,16,17,19). Söz konusu çalışmalarda değerlendirilmiş olan ekografik parametreler çeşitlidir. Bunlarda genellikle sol ventrikülü kapasitesindeki değişimler dikkate alınmıştır (11,16).

Bu makalede sunulan araştırmanın amacı ise, seçilmiş bir vazodilatatör ajanın etkilerini, etiyoloji ayırımı yapmaksızın derlenmiş, konjestif kalb yetmezliği gösteren ve göstermeyen, kalb hastalarında incelemek ve çeşitli ekografik değişimlerin bu etkileri yansıtmaya değerlerini saptamaktır.

MATERYEL VE METOD

Araştırma, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalında ve Fakülte Ekokardiyografi Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada 40 vaka ekokardiyografik incelemeye tabi tutulmuştur. Popülasyonun sekizi kadın 32 si erkek olup, yaşları 24 ile 75 arasındadır.

* Kardiyoloji Doçenti

Vaka materyelinin gruplandırılması şöyledir :

Klinik, elektrokardiyografik ve radyolojik tetkiklerle kalb hastalığı düşünülmeyen beş vaka kontrol gurubu olarak alınmıştır (Gurup : I). Otuz beş kalb hastası ise, birden fazla özelliklerine göre, iki defa ayrı biçimde gruplandırılmıştır.

İlk gruplandırmada bu 35 kardiyak hasta, önce tanı ayırımı yapılmaksızın, konjestif kalb yetmezliği göstermeyen 18 vaka (Gurup : II) ve konjestif kalb yetmezliği gösteren 17 vaka (Gurup : III) olarak ikiye ayırmıştır.

Yine aynı 35 hasta, ikinci bir tasnife tabi tutularak, aterosklerotik kalb hastaları (Gurup : IV, 22 vaka) ve ateroskleroz dışında kalan kalb hastaları (Gurup : IV, 13 vaka) olmak üzere tekrar ikiye ayırmıştır. Böyle bir ayırım daha yapmanın amacı şudur :

Aterosklerotik kalb hastalarının miyokardlarında diskinetik-akinetik bölgele-
rin varlığı ihtimali, bu vakalarda ekokardiyografinin sol ventrikül volüm ölçüm-
leri üzerinde bazı tartışmalara yol açmıştır. Ancak bazı araştırmacılar, diskinezi söz
konusu olsa bile ekokardiyografik ölçümlerin, özellikle akut değişikliklerin saptan-
masının, bu vakalarda değerli bir inceleme yöntemi olduğunda ısrar etmektedir-
ler (7,13,19,21,23). Bu yayınlar dikkate alınarak, aterosklerotik hastalarda, kalb
yetmezliği bulunmasa bile (bunlarda diskinetik sahaların varlığı ya da yokluğu si-
neanjiyografi yapılmaksızın saptanamayacağından), aterosklerotik kalb hastalığı
parametresini bir serbest değişken olarak ayrıca ele almak ve konjestif yetmezlik
bulunup bulunmadığına göre, alt guruplara ayırarak karşılaştırılmak mantiki bu-
lunmuştur.

Bu ikinci tip gruplandırmada ateroskleroz dışında kalan diğer kalb hastaları
da, yine kendi gurupları içinde, konjestif kalb yetmezliği gösterip göstermedikleri-
ne göre, aynı şekilde alt guruplara ayrılarak karşılaştırılmışlardır. Böylece kon-
jestif yetmezlik içinde bulunan ateroskleroz dışı dokuz kardiyak hasta (Gurup :
VI) ve yetmezlik içinde bulunmayan dört vaka (Gurup : VII) iki özel küme oluş-
turmuştur.

Tasnife sokulan ekografik bulguların güvenilir nitelikte olabilmesi için, vaka-
lar ritim bozukluğu olmayan hastalar arasından seçilmiş ve ekokardiyogramda pa-
radoksal septal hareket saptananlar araştırmaya alınmamıştır. Değerlendirilmek
üzere, ilaç verilmeden hemen önce ve ilaç etkisinin en belirgin olduğu zamanda
kayd edilen iki ekogram incelemeye alınarak, birbiriyle kıyaslanmıştır.

Ekokardiyografik tetkik «Ekoline 20-A» ultrasonoskopu ile; 2-2.5 MHz.lik
12 ve 14 foküslü, 1.3 cm çapında «transducer» kullanılarak, «Ekoline 21-A Strip
Chart Recorder» ile kayd edilmiş, kayıtlar 50 cm/sn hızla yapılmıştır. Eko seçi-
mi ve transedirmede rutin teknik (8,22) uygulanmıştır.

Bütün vakalarda nitrit grubu ilaçlar ve vazodilatörler incelemiden en az yirmi dört saat önce kesilmiştir. Denekler ekokardiyografi laboratuvarına alındıktan sonra kan basınçları ve kalb hızları kayd edilerek, ilk ekogram alınmıştır. Peşinden, 10 mg. Isosorbide Dinitrate sublingual olarak uygulanmış ve başlarda incelenen vakalarda ilaç verildikten sonraki 10., 15., ve 20. dakikalarda ekokardiyogramlar alınmıştır. Traselerdeki maksimum değişimlerin ve ilaca ait semptomatik belirtilerin 10. ve 15. dakikalarda en yoğun olduğu dikkati çekmiştir. İlaç etkisini gösteren semptomlar : hastada dispnenin geçmesi veya hafiflemesi, siyanozun azalması, baş ağrısının ortaya çıkması, kalb hızının artması ve kan basıncında 10-30 mm Hg.lık sistolik düşme gibi belirtilerdir. Araştırma materyelini oluşturan 40 vakadan sadece birisinde ilaç alındıktan 10 dakika sonra sistolik kan basıncı 0 mm Hg.ya düşmüş, terleme ve solukluk ortaya çıkmış, fakat bu belirtiler hastanın horizontal duruma getirilmesinden başka hiçbir müdahaleye gerek kalmaksızın 5 dakika içinde kendiliğinden geçmiştir. Uygulamalar sırasında bunun dışında hiçbir aksidan saptanmamıştır.

Ekokardiyogramlar, hastanın başından ayrılmadan ve her seferinde aynı görüntünün demonstrasyonuna özen gösterilerek alınmıştır. İlaç uygulanışından sonraki 10., 15. ve 20. dakikalarda kalb hızı, kan basıncı değerleri rutin olarak kaydedilmiştir.

Simgeleri ve anlamları aşağıda belirtilmiş olan ekografik parametrelere ait değerler mutad yöntemlerle (8,22) saptanmış ve her trasede üç kompleks ölçülüp ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Parametrelerden birisi ilaç uygulanmasından önceki ya da sonraki trasede teknik bakımdan yetersiz görüntü vermişse, bu parametre değerlendirilmeye dahil edilmeyerek tablodan çıkarılmıştır.

Araştırma konusu parametreler şunlardır :

- 1) EF : Ön mitral yaprak diastolik iniş hızı (cm/sn). (8,22)
- 2) A : Ön mitral yaprak A dalgası yüksekliği (cm). (8,22)
- 3) A-C : Ön mitral yaprak A dalgası tepesi ile mitral valvül kapanışına uyan C noktası arasındaki süre (sn). (8,22)
- 4) Sol Atr. : Sol atrium boyutu (cm). (8,22)
- 5) Dç : Sol ventrikül diastol sonu iç çapı (cm). (21,22)
- 6) Sç : Sol ventrikül sistol sonu iç çapı (cm).
- 7) DV : Sol ventrikül diastol sonu volümü (cc).
- 8) SV : Sol ventrikül sistol sonu volümü (cc).
7 ve 8 no.lu değerler Pombo-Popp'un kullandığı volüm forbülünden çıkarılmıştır. (21,22)
- 9) AV : Atım Volümü (cc). (Yukarıdaki değerlerden elde edilir).

- 10) EF % : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Hesaplanmıştır).
- 11) FS % : «Fractional shortening», sol ventrikül miyokard lifi kısalma oranı. (8,23)
- 12) KH : Kalb hızı.

Sol ventrikül miyokard lifi kısalma oranı, sol ventrikül performansını gösteren parametrelerden biridir. Bu nicelik, miyokard liflerinin sistoldeki ve diastoldeki uzunlukları farkının diastoldeki uzunluğa oranını, diastoldeki uzunluğun yüzdesi cinsinden ifade eden bir değerdir. FS %, miyokard kontraktilitesi endikatörü olarak güvenilir bir ölçektir (8,23).

Her vak'ada ilaç uygulanmasından önce ve sonra alınmış traselerden çıkarılan, yukarıdaki parametrelere ait değerler, karşılaştırıldığında seçilmiş olan vazodilatör ajanın çeşitli hasta gruplarında hangi kalb fonksiyonlarını ne ölçüde etkilediği açıklanmak üzere, istatistik değerlendirmeye tâbi tutulmuştur. A. Ü. Tıp Fakültesi Medikal İstatistik Kürsüsünde, Sayın Dr. Ersöz Tüccar tarafından yapılan değerlendirmede, kullanılan yöntem «İki eş anlamlı farkın önem kontrolü t testi» (paired t) metodudur. İstatistik bulguların dökümünde, önce bütün değişkenlere ait verilerin ortalama değerleri, her vakada ilacın etkisini belirten değer farkı ortalamaları, bu farkların istatistik anlamlılık derecesini gösteren t ve p değerleri, bütün popülasyona ait tanıtıcı verilerle birlikte, sekiz ayrı tablo halinde düzenlenmiştir. Mecmua'nın baskı standartları nedeniyle bu metne girmeyen söz konusu tablolardaki, değer farkı ortalamalarının anlamlılık derecesini gösteren, «p» değerleri bu yazının «Bulgular» bölümünde tek bir tablo halinde sunulmuştur.

BULGULAR

Burada yer alan tabloda Isosorbide Dinitrate'ın çeşitli kalb fonksiyonları üzerine yansıyan akut etkilerinin onbir ekokardiyografik değişken üzerinde ve kalb hızı üzerinde yaptığı değişiklikleri yedi vaka gurubunun herbirinde ayrı ayrı izlemek ve bunları istatistik önem açısından karşılaştırmak mümkündür.

Mitral valvüle ait bir parametre olan EF (cm/sn) değerlerinin bütün vaka guruplarında anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır.

A (cm) değişkeni için de durum genellikle böyledir.

Birinci, ikinci ve beşinci guruplardaki değerlere bakarak ilacın özellikle konjestif kalb yetmezliği olmayan vakalarda, A-C (sn) süresinde önemli bir değişiklik yaptığı görülmektedir.

Tablodaki kolonlar çeşitli vaka guruplarının herbirine ait değişimleri karşılaştırma için kullanılabilir.

İlk kolonu oluşturan 5 vakalık I. Gurupta ilacın en önemli etkisi sol ventrikül diastolik ve sistolik iç çapları üzerinde görülmektedir. Atım volümü hariç, diğer parametrelerdeki değişim de istatistik açıdan anlamlıdır.

Kontrol gurubu gibi, konjestif kalb yetmezliği olmayan II. Gurupta da bu etki çok anlamlı biçimde kendini göstermektedir.

Konjestif kalb yetmezliği bulunan bütün vakaları içeren III. Gurupta da ilacın etkisi apaçık görülmektedir. Yalnız, bu gurupta EF % ve FS % parametrelerinin anlamlı bir değişim göstermediği göze çarpmaktadır.

Konjestif kalb yetmezliği içinde bulunmayan 14 vakalık aterosklerotik kalb hastalarından oluşmuş IV. Gurupta sol ventriküle ait parametrelerin anlamlı değişme göstermeleri yanı sıra, AV de de azalma vardır.

TABLO - Yedi vaka gurubunda (x), 10 mg. sublingual Isosorbide Dinitrate uygulanmasından önce ve sonra alınmış ekokardiyogramlardaki 11 parametre değerlerinde ve kalb hızı değerlerinde saptanmış olan değişimlerin «paired t» testi ile önem kontrolü sonuçlarını veren p değerleri.

EKOGRFİK PARAMETRELER		GURUP I	GURUP II	GURUP III	GURUP IV	GURUP V	GURUP VI	GURUP VII
Mitr Valül	EF (cm/sn)	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05
	A (cm)	P> 0.05	P< 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05
	A-C (sn)	P< 0.05	P<0.001	P> 0.05	P<0.001	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05
	Sol Atr. (cc)	P< 0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P< 0.05	P<0.001
	Dç (cm)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P< 0.01	P< 0.05	P<0.001
Sol Ventrikül	Sç (cm)	P< 0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P< 0.05	P< 0.05	P< 0.01
	DV (cc)	P< 0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P< 0.01	P< 0.01	P<0.001
	SV (cc)	P<0.001	P<0.001	P< 0.01	P<0.001	P< 0.05	P< 0.01	P< 0.01
	AV (cc)	P> 0.05	P<0.001	P<0.001	P< 0.01	P< 0.05	P< 0.05	P< 0.01
	EF %	P< 0.01	P< 0.01	P> 0.05	P< 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05
	FS %	P< 0.01	P< 0.01	P> 0.05	P< 0.05	P> 0.05	P> 0.05	P> 0.05
	Kalb Hızı	P< 0.05	p<0.001	P< 0.01	p<0.001	P< 0.05	P< 0.05	P> 0.05

(*) AÇIKLAMA : Gurup: I- Kalb hastası olmayan kontrol gurubu (5 vaka). Gurup: II- Konjestif kalb yetmezliği içinde bulunmayan tüm kalb hastaları (18 vaka). Gurup: III- Konjestif kalb yetmezliği içindeki tüm kalb hastaları (17 vaka). Gurup: IV- Konjestif yetmezlik göstermeyen aterosklerotik kalb hastaları (14 vaka). Gurup : V - Konjestif yetmezlik gösteren aterosklerotik kalb hastaları (8 vaka). Gurup VI - Konjestif yetmezlik göstermeyen ateroskleroz dışı kalb hastaları (4 vaka). Gurup: VII- Konjestif yetmezlik gösteren ateroskleroz dışı kalb hastaları (9 vaka).

Konjestif kalb yetmezliği içinde bulunan 8 aterosklerotik kalb hastasından ibaret olan V. Gurupta değerlerdeki değişim, daha az ölçüde olmakla birlikte, istatistik anlamlılığını korumaktadır. Ancak, EF % ve FS % değerlerinin bu değişimden etkilenmediği dikkati çekmiştir.

VI. Gurupta konjestif yetmezlik içinde olmayan ateroskleroz dışı kalb hastalarından 4 vaka vardır. Bu grupta serbestlik derecesinin düşük olmasına rağmen ilâcın etkisinin istatistik anlamlılığını koruduğu ve yine EF % ve FS % değerlerinde anlamlı değişim ortaya çıkmadığı görülmektedir.

Son kolonda, konjestif kalb yetmezliği içindeki ateroskleroz dışı 9 kalb hastasının oluşturduğu VII. Gruba ait değer farkları yer almıştır. Burada da, EF % ve FS % değerleri dışında, sol ventrikül parametrelerinin tümünün ilâçtan etkilendiği belli olmaktadır.

Bütün vaka gruplarında sol atriuma ait parametrenin ilâçtan etkilendiği ve VII. grup hariç bütün gruplarda kalb hızındaki değişimin istatistik anlam taşıdığı görülmektedir.

TARTIŞMA

Bugün klinikte genel olarak «nitrit preparatları» adıyla anılan nitro bileşikleri yüzyıldan beri angina pectoris tedavisinde kullanılmaktadır (6,25). Son yıllarda nitritlerin kullanım alanına konjestif kalb yetmezliği de katılmıştır (6,20,25).

Burch (1) un refrakter kalb yetmezliğinde «hexamethonium» ile faydalı sonuçlar almasından bu yana, yirmi yıldan beri ve özellikle son yıllarda, çeşitli vazodilatör ajanlar kalb yetmezliği tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Akut ve kronik pompa yetersizliğinde miyokardın bir kısım kontraktil ünitelerinin fonksiyon dışı kalması ile, geriye kalan kalb adalesinin inotropik ajanlarla kamçılanması kalb performansını düzeltmeye yeterli değildir. Kardiyotoniklerle miyokarda uygulanan kuvvetli inotropik stimulus daima adalenin oksijen ihtiyacını artırır (20,25). Ayrıca dijital'in etkin dozu ile toksik dozunun birbirine yakın oluşu, bazan ölüme kadar varabilen aritmilere yol açabilir (11). Konjestif kalb yetmezliğinde artmış olan periferik vasküler rezistansa karşı miyokardın devamlı stimülasyonu pek fayda vermez; bu engelin aşılabilmesi için sol ventrikül ejeksiyonunun kolaylaştırılması gerekir. Bu da ancak, sol ventrikül yükünün azaltılması ve periferik rezistansın düşürülmesi ile mümkündür (4,11,20).

Kalbin pompa etkinliğinin sağlanabilmesi için gerekli başlıca determinanlar : miyokard lifi kontraktilitesi, bu liflerin kompliansı (esnekliği) ve sol ventrikül çıkış akımı empedansının az oluşudur (5). Diüretikler, sistemik volümü azaltarak,

kalbin yükünü bir ölçüde hafifletebilirler. Ancak, dijital sol ventrikül çıkış akımını (outflow) artırmaya yeterli olamaz. Vazodilatatörlerin etkisiyle periferik arterioller rezistansın azaltılması ve büyük damarların kompliansının artırılması sonucu, sol ventrikül ejeksiyonunu kolaylaştırmak mümkündür. Aynı zamanda, periferik venüler dilatasyon da, venöz dönüşü azaltmak suretiyle, kalbin yükünü hafifletmektedir. Böylece bu ilaçların birbirinden farklı iki etkisi söz konusudur :

- a) Kalbe gelen kanın yükünü, önyükü (preload) hafifletmek,
- b) Kalpten çıkış akımını engelleyen ardyükü (afterload) azaltmak (5,20,23).

Konjestif kalb yetmezliği içindeki hastada, yukarıda anılan nedenlerle hem önyükteki hem ardyükteki artış son derece fazladır. Esasen bu vakalarda dolaşım sistemi içindeki kan volümünde gerçel bir artış söz konusudur (su tutma nedeniyle). Önyük (diastolik cidar basıncı) miyokard esnekliğini azaltacak ölçülere vardığı gibi, miyokard lifinin kısalma oranını etkileyerek neticede ard yükü de artırır. Bu durumda miyokardın hem esnekliği, hem kısalabilme oranı bozulmuş ve pompa fonksiyonu aksamıştır. Böylece kalb ile damarlar sistemi arasındaki etkileşim birbirini daha çok bozacak ölçüye varmıştır (20,23). İşte vazodilatatör ajanların ve özellikle periferik etkili «nitrit» adıyla anılan nitro bileşiklerinin, kullanılma amacı bu «kısır döngü»yü kırmaktır.

Vazodilatatörlerin önyük ile ve ardyük ile ilişkileri şöylece özetlenebilir :

- a) Kalbe gelen kan hacmini ve baskısını etkileyen (preload'a etki eden) ajanlar: Bunlar daha çok, venüler sistemde vazodilatasyon yaparak, venöz yatağı genişletmek suretiyle kapasitansı artırır (venous pooling) (10,24). Bu etkiye «farmakolojik flebotomi» adı verilmektedir. Venöz kan hacmindeki bu izafi düşme, venöz dönüşü azaltarak, sırasıyla sağ atrium basıncında, sağ ventrikül ve pulmoner arter basınçlarında ve en sonunda «Wedge pressure» da ve pulmoner vasküler rezistansta düşmeye neden olur (10,12,24,25). Aynı şekilde sol ventrikül dolma basıncı düşer. Venöz dönüşteki bu azalma, sol ventrikül volümünde gerçel bir düşmeye yol açtığı gibi, miyokard liflerinin aşırı yüklenmesini (overstretch) önleyerek miyokard sertliğini (stiffness) azaltır, kompliansı artırır. Kalb boşluğunun volümü azalınca, miyokard duvarındaki aşırı gerilim kalkar. Bu da, intramiyokardial basıncın azalmasını ve subendokardial koroner arterler içinde akımın düzelmesini sağlar. Miyokard gerilimini ve sertliğini azaltmaları nedeniyle bu ajanların miyokardın oksijen ihtiyacını azalttıkları ve böylece anti-anjinal bir etkiye sahip oldukları bilinmektedir (3,6,19,25).

Önyükü etkileyen nitritler sistemik vasküler rezistansta fazla düşme yapmazlar. Hafif hipotansiyon ve kalb hızında hafif artış bildirilmektedir. Ancak sublingual uygulamada bu ilaçların, ani etki sonucu, senkop yapabildikleri bilindiğinden ilk dozun hekim yanında verilmesi tavsiye edilir(25).

Genellikle nitrit adıyla anılan bu tip etkiye sahip nitro bileşikleri arasında daha çok inhalant şekli kullanılan, Nitrite d'amyl; intravenöz, sublingual çabuk etkili şekilleri ve uzun etkili oral preparatları çok kullanılan Nitroglycerin ve sunulan bu araştırmada etkileri incelenmiş olan Isosorbide Dinitrate sayılabilir (2,9,12,25).

Isosorbide Dinitrate'in da oral ve sublingual kullanılan preparatları vardır. Sublingual uygulamada maksimaî etki 10-15 dakika içinde kendini gösterir ve 30-45 dakikada bu etki kaybolur. Oral preparatların etkisi ise 4-6 saat sürer (3, 9,12).

b) Sol ventrikül ardyükünü (afterload) etkileyen vazodilatatörler, daha çok arterioler yatakta bir genişleme yaratarak, periferik vasküler rezistansı azaltırlar (4,5,12). Böylece kalbin çıkış yolundaki engeli hafifleterek miyokardın daha düşük rezistansa karşı çalışmasına, daha az eforla daha iyi kontraksiyon yapmasına olanak verilir. Bunlara örnek olarak Hydralazine gösterilebilir (5).

c) Hem önyükü, hem de ardyükü etkileyen ajanlara örnek, Sodium Nitroprusside'dır. (12,17). İntravenöz olarak kullanılan bu çok potent ilacın etkisi anidir. Bu ajan çok acil durumlarda, çeşitli nedenlere bağlı akut akciğer ödeminde, iki yönlü etkisi ile hayat kurtarıcı olarak tanınmaktadır. Akut miyokard enfarktüsüne bağlı pompa yetersizliğinde de çok faydalı etkisi vardır (12,17).

Sodium nitroprusside gibi her iki yüke de etkiî bir postsinaptik alfa adrenerjik blokeri olan, Prazosin'in oral preparatı da vardır ve bu ilacın etki süresi daha uzundur (5).

Ekokardiyografik yöntemin, nitritlerin fizyolojik etkilerini incelemede belli başlı araç olarak, kullanıldığı çalışmalarda daha çok sol ventrikül ölçümleri üzerinde durumuştur. Çeşitli ekografik parametrelerin gurup gurup ele alındığı görülmektedir (2,11,16,17). Mitral valvülün ekokardiyografik ölçümleri üzerinde durulmamıştır. Feigenbum, bir çalışmada, Nitroglycerin'in A dalgası ve A-C süresi üzerinde azalma yaptığını kaydetmiştir (8).

Bu makale ile sonuçları sunulmuş olan araştırmada kullanılan Isosorbide dinitrate'in oral preparatı ile yapılmış üç ekokardiyografik araştırmada, sol ventrikül diastolik iç çapı (Dç) başlıca ölçüt olarak ele alınmış ve bu değerde azalma saptanmıştır. Yalnız Kovick'in çalışmasında (Vcf) mipokard lifi kısalma hızının da arttığı kaydedilmiştir (9,16,17).

Ekokardiyografik literatürde, sol ventrikül fonksiyonlarının endirekt olarak valvül hareketlerine yansıyabildiği sıklıkla belirtildiğinden (7,8,15), sunulan çalışmamızda mitral valvül trasesine ait veriler, bu arada diastolik iniş hızı (EF cm/sn), geç diastoldeki A dalgasının yüksekliği ve valvül kapanışının gecikmesini göste-

ren parametre de araştırma kapsamına alınmıştır. Ancak EF değerinin, ventrikül fonksiyonları dışında, valvülün anatomik yapısı gibi başka ve karmaşık etkenlerle de bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (-8). Buna rağmen söz konusu parametrenin araştırma kapsamına alınmasının amacı, bu değerdeki değişimlerin ventrikül fonksiyonlarıyla ilgisini yeniden gözden geçirmektir. Araştırma sonucunda, vakaların hiçbir gurubunda, ilaç etkisiyle EF değişkeni arasında anlamlı bağlantı saptanmamıştır.

A dalgasına gelince : Bu değer, geç diastolle ve soİ atrial kontraksiyonla ilgili bir veridir. Gerilmiş, rezistan ve sert miyokardda A dalgası yüksektir (7,3,15). Buna karşılık miyokardın kompliansı elverişli olduğu takdirde, Isosorbide dinitrate uygulamasından sonra A dalgasında bir küçülme beklemek gerekirdi. Oysa, bu araştırmada hemen bütün guruplarda, A değerinde bu küçülmeye rastlanmamıştır.

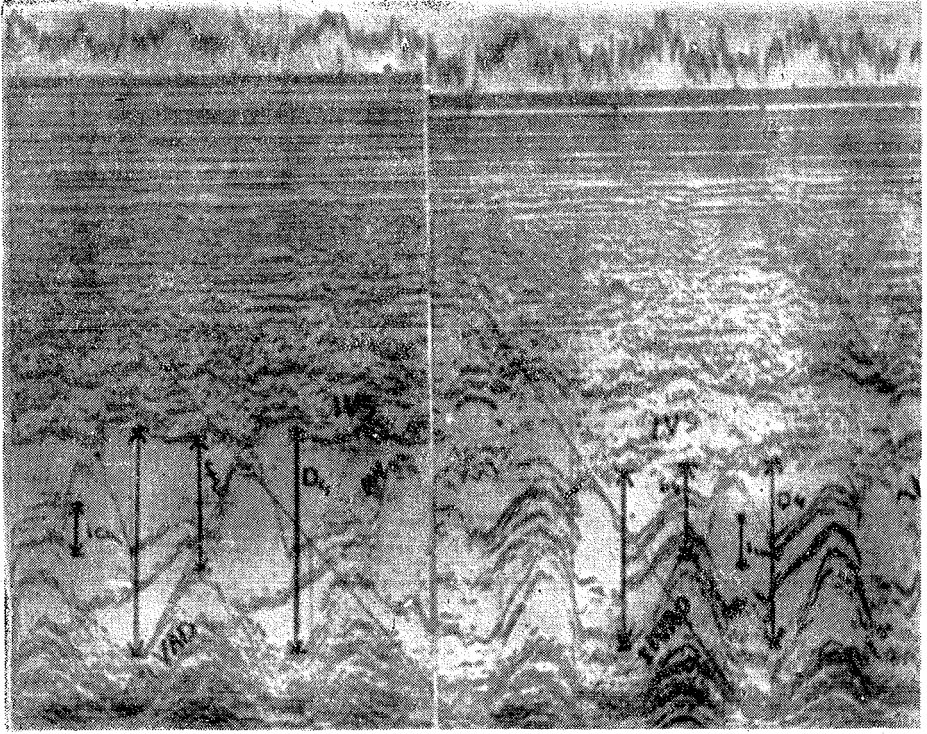
A-C süresi : Bu da geç diastolle ilgili bir değişkendir. Isosorbide dinitrate verildiğinde, diastolik volümde azalma ile birlikte A-C süresinin de kısalması beklenir. Araştırmanın Kontrol Gurubunda bu değişimin az anlamlı olması karşılık, konjestif yetmezlik göstermeyen bütün vakalarda (Gurup II) ve yine yetmezlik içinde olmayan aterosklerotik kalb hastalıklarında (Gurup IV) çok anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgular kompliansı bozulmamış olan miyokardın, önyükü kaldıran bu ilâca gerçekten müsait bir cevap verdiğini göstermektedir.

Soİ atrium boyutu bütün vaka guruplarında anlamlı ölçüde küçülmüştür. Sadece bu bulgu dahi, Isosorbide dinitrate'ın venöz dönüşü azaltıcı rolünü açıkça göstermektedir.

Sol ventrikülde bu ilâcın yol açtığı değişime gelince : Sol ventrikül diastolik iç çapı (Dç) ve bunun bir türevi olan sol ventrikül diastol sonu volümü (DV), 40 vakada da istatistiki bakımdan anlamlı değişme göstermiştir. Küçük popülasyonlu guruplarda bu farkın $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ derecesinde bir anlam taşımamasına karşılık, büyük popülasyonlu guruplarda (serbestlik derecesinin artması ölçüsünde) bu değişimin taşıdığı istatistiki önem daha açık görülebilmektedir (Resim : 1).

Sol ventrikül sistolik iç çapı (Sç) ve bunun bir derivesi olan sol ventrikül sistol sonu volümü (SV) parametrelerinde de diastolde görülene paralel, bir değişim gözlemlenmiştir. Büyük popülasyonlu guruplarda bu değişim daha barizdir. Sistol ve diastol değişimleri karşılaştırıldığında küçülmenin sistole oranla, diastolde daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da ilâca ait etkinin, daha çok, kalbin input'u ile (yani önyükün azaltılması ile) ilgili olduğunu göstermektedir. Önyükün azalması önce sol atriumu, sonra sol ventrikülü etkilemektedir.

Kalbin atım volümünde de azalma saptanmıştır. Gözden geçirilebilmiş olan



Resim 1, S.E., Kadın, 32; 47228 Konjestif yetmezlik içinde bulunmayan hafif aort darlığı vakası. Ekokardiogramda ilaçtan sonra ventrikül çaplarındaki azalma görülüyor.

nitritlerle ilgili literatürde bu bulgumuzu doğrulayan çalışmalar olduğu gibi (2,19), atım volümünün arttığını ileri süren bazı yazılar da vardır (9).

Sol ventrikül atım volümünde saptanan bu azalma, birbirinden farklı iki nedene bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir :

a) Venöz dönüşün azalması, kalbin input'unu, buna bağlı olarak da output'unu, azaltmış olabilir.

b) Bu ilaçla periferik vasküler rezistansın yeterli derecede kaldırılamamış olması ve önyük azalmasına rağmen, sistol sonunda, miyokard liflerinin yeterli derecede kısalamamış olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

Sunulan çalışmada Kontrol Gurubu (Gurup I) ile, Konjestif kalb yetmezliği bulunmayan bütün hastaları içeren büyük grupta (Gurup II) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF %) ve miyokard lifi kısalma oranı (FS %) parametrelerinde ilacın etkisi sonucu ortaya çıkmış olan fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. Lite-

ratürde, Nitroglycerin ile yapılan araştırmalarda buna uygun sonuçlar kaydedilmiştir (14,19). Bu anlamlı ilişki daha az ölçüde olmak üzere, konjestif yetmezlik göstermeyen 14 aterosklerotik kalb hastasında da (Grup IV) görülmüştür. Konjestif yetmezlik içinde bulunan vakalarda ise vakalarda ise bu bağıntı yoktur. Bu bulgular, kompiansı fazla bozulmamış olan kalbin Isosorbide dinitrate etkisinden daha çok yararlandığını ortaya koymaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu indeksleri olan (EF %) ve (FS %) parametreleri kalbin ardyüğü ile ilgili ölçütlerdir. Miyokardın verimliliğinin artması bu değişkenlerdeki artışa neden olabilir. Aynı zamanda, ilâcın akut etkisiyle periferik vasküler rezistansta bir dereceye kadar azalma sonucu, kan basıncında görülen 10-20 mmHg. lık hafif düşme de bu değışime yardımcı olabilir.

Buna karşılık, miyokardı iyi durumda olmayan hastalarda, sadece önyükün azalışı ve periferik rezistanstaki hafif düşme (EF %) ve (FS %) değerlerini artırmaya yeterli olamamaktadır.

Miyokardın fonksiyonel kapasitesiyle ilgili bu ekografik bulguların konjestif kalb yetmezliği içindeki hastalarda ilâcın etkisiyle değışim göstermemelerine rağmen, bu hastalarda dahi ilâcın etkisiyle dispnenin ve siyanozun hemen azalması, hastanın ilâctan dramatik bir şekilde fayda gördüğünü ispatlamaktadır. Bu sonuç, yukarıda açıklanmış olan bulguların da desteklediği gibi, mevcut literatür bilgisinin ışığı altında, venöz dönüşün azaltılması gibi bir müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Önyükün hafiflemesi, pulmoner vasküler rezistansın azalması ve pulmoner kapiller «wedge» basıncının düşmesi, oksijenasyonun artmasına yol açmaktadır.

Isosorbide dinitrate'ın ardyük üzerinde etkisi pek az olsa bile, sadece önyükün azaltılması hasta için çok yararlı sonuçlar doğurabilmektedir. Öyle ki, bu hastalarda atım volümünün azalmış olması dahi kötü bir etki yaratmamakta; ortaya çıkmış olan hafif taşikardi, debi düşürücü bu etkeni kompanse edebilmektedir.

Konjestif yetmezlik içindeki hastalara Isosorbide dinitrate verilirken, bu tedaviye (Prazosin veya Hydralazine) gibi ardyükü azaltıcı ilaçlar da eklenirse daha faydalı sonuçlar alınır. Nitekim literatür de bu görüşü desteklemektedir (4,5,12,17,20).

Sonuç:

Konjestif kalb yetmezliği içinde bulunan ve bulunmayan, farklı etiyolojiye bağlı 35 kalb hastasında ve kardiak olmayan 5 vakalık bir Kontrol gurubunda bir nitrit preparatının (Isosorbide Dinitrate) spesifik akut etkilerini ekokardiyografik yöntemle araştıran bu çalışmada, ilâcın, özellikle kalbin önyükünü azaltması sonucu, belirli ekokardiyografik parametrelerde olumlu değışmeler yarattığı saptanmıştır.

En bariz değışiklik, sol ventrikül diastolik ve sistolik çapları ve volümleri ile

İlgilidir. İlâcın kalb çıkış akımını fazla etkilememesine karşın, muhtemelen pulmoner vasküler rezistansı azaltıcı etkisiyle, hastalarda sür'atli bir klinik düzeime yarattığı saptanmıştır. Bu preparatın konjestif kalb yetmezliğinde; dijital, diüretik tedavisine ek olarak ve pompa yetersizliği de bulunan hastalarda, ardyük üzerine etkili vazodilatatörlerle birlikte, kullanılması tavsiye edilmiştir.

ÖZET

Bu araştırmada Isosorbide dinitrate'ın kalb fizyolojisine yansıyan akut etkileri ekokardiyografik yöntemle incelenmiştir.

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı ve Ekokardiyografi Lâboratuârında 35 kalb hastası ve kardiak olmayan 5 vakalık bir Kontrol gurubunda, 10 mg. suglingual Isosorbide Dinitrate uygulamasından önce ve sonra alınan ekokardiyogramlar karşılaştırılmış; onbir ekokardiyografik parametre ile kalb hızında ilâca bağlı değişikliğin meydana getirdiği farklar istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Konjestif kalb yetmezliği içinde olmayan vakalarda söz konusu değişimlerin daha fazla olduğu, bütün vakalarda en anlamlı farkların sol atrium ve sol ventrikül çaplarının küçülmesi ile ilgili bulunduğu saptanmıştır. İlâcın kalb fonksiyonu üzerindeki olumlu etkisinin venöz dönüşü azaltmakla ve kalbin önyükünü hafifletmekle ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

Miyokard fonksiyonel kapasitesi bozulmamış hastaların ilâçtan daha çok yararlandığı, fakat bu preparatın bütün kalb hastalarında önemli bir uygulanma alanına sahip olduğu görülmüştür.

Isorbide Dinitrate konjestif kalb yetmezliğinde, diüretik ve dijital tedavisine ek olarak, uygulanması gerekli bir ilâçtır.

SUMMARY

The Echocardiographic Changes Due to Sublingually Given Isosorbide Dinitrate

Echicardiographic effects of sublingual Isosorbide Dinitrate are examined in 35 cardiac patients with and without congestive heart failure and in a group of 5 norcardiac cases. Echograms are taken before and after receiving the drug.

Isosorbide dinitrate reduced left atrial dimensions, left ventricular dimensions and volumes in all cases. These findings explain the useful effects of isosorbide dinitrate in reducing the quantity of venous return and in decreasing the pre-load.

The drug has more useful effects in patients without congestive heart failure. However it improves the cardiac performance in all cases.

Isosorbide dinitrate must be combined with digital-diuretic therapy in patients with congestive heart failure.

KAYNAKLAR

1. Burch GE : Panel discussion; Symposium on vasodilator and inotropic therapy of heart failure, A J Med 65 : 215, 1978.
2. Burggraf GW, Parker OJ : Left ventricular volume changes after amyl nitrite and nitroglycerin in man as measured by ultrasound, Circulation 49 : 136, 1974.
3. Bussman W ve ark : Orally administered isosorbide dinitrate in patients without left ventricular failure due to acute myocardial infarction, A J Cardiol 39 : 91, 1977.
4. Chatterjee K ve ark : Long-term outpatient vasodilator therapy of congestive heart failure, A J Med 65 : 134, 1978
5. Cohn JN, Franciosa JA : Selection of vasodilator, inotropic or combined therapy for the management of heart failure, A J Med 65 : 181, 1978.
6. Cotrell JE, Turndorf H : Intravenous nitroglycerin. A Heart J 96 : 550, 1978
7. Feigenbaum H ve ark : Role of echocardiography in patients with coronary artery disease, A J Cardiol 37 : 775, 1976.
8. Feigenbaum H : Echocardiography. Lea and Febiger, Phil, 1976.
9. Figueres J ve ark : Comparative haemodynamic and peripheral vasodilator effects of oral and chewable isosorbide dinitrate in patients with refractory congestive heart failure, Brith Heart J 41 : 317, 1979
10. Franciosa JA, Blank RC, Cohn JN : Nitrate effects on cardiac output and left ventricular outflow resistance in chronic congestive heart failure, A J Med 64 : 27, 1979
11. Franciosa J A, Nordstrom LA : Nitrate therapy for congestive heart failure, JAMA 240 : 443, 1978
12. Franciosa JA , Cohn JN : Haemodynamic responsiveness to short and long-acting vasodilators in left ventricular failure, A J Med 65 : 126, 1978
13. Gibson DG : Estimation of left ventricular size by echocardiography, Brit. Heart J 35 : 128, 1973.

14. Goldstein RE, Bennett ED, Leech GL : Effect of glyceryl trinitrate on echocardiographic left ventricular dimension during exercise in the upright position, *Brit Heart J* 42 : 254, 1979.
15. Grossman W ve ark : Wall thickness and diastolic properties of the left ventricle, *Circulation* 49 : 129, 1974
16. Hanrath P, Krebs SW, Bleifeld W : Oral Langzeitbehandlung mit vasodilatoren bei Patienten mit aorten-und Mitralklappen Insuffizienz, *Z Kardiol* 65 : 123, 3, 1976 (Bleifeld zikrediyor, New and traditional therapy of congestive heart failure, *A J Med* 65 : 203, 1979).
17. Kovick RB ve ark : Vasodilator therapy for chronic left ventricular failure, *Circulation* 53 : 322, 1976.
18. Lundström NR : Echocardiography in the diagnosis of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve, *Circulation* 47 : 597, 1973
19. Martin MA, Fieller, RJ : Echocardiography in cardiovascular drug assessment, *Brit Heart J* 41 : 536, 1979.
20. Mason DT : Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure, *A J Med* 65 : 106, 1978
21. Pombo JE, Troy BL, Russell RO : Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 43 : 480, 1971
22. Popp RL, Harrison DC : Cardiac chamber size and volume. echographic measurement of chamber dimensions, volume and ventricular function, in : *The Diagnosis of Cardiovascular-Pulmonary Disease*. Ed. RC Joyner. p. 75. Chicago. Year Book Med Pub Inc, 1974
23. Redwood DR, Henry WL, Epstein SE : Evaluation of the ability of the measure acute alterations in the lefts ventricular volume, *Circulation* 50 : 901, 1974
24. Strauer BE, Scherpe A : Ventricular function and coronary haemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease, *A Heart J* 95 : 210, 1978.
25. Warren SE, Francis GS : Nitroglycerin and nitrate esters, *A J Med* 65 : 53, 1978.