

Hipertansif Olgularda Nebivolol Tedavisinin P Dispersiyonu Üzerine Etkisi

Necati DAGLI^a, Iğın KARACA

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon atriyal fibrilasyon (AF) gelişimini artıran önemli kardiyovasküler risk faktörlerindedir. Hipertansif hastaların atriyal iletisinde, elektriksel heterojenite ve instabilite olduğu gösterilmiştir. P dispersiyonu atriyal fibrilasyonun sensitif ve spesifik non-invaziv belirteci olabileceği gösterilmiştir. Nebivolol'un P dispersiyonu üzerine etkisini inceleyen çalışma bildirilmemiştir. Çalışmamızın amacı nebivolol tedavisinin P dispersiyonu üzerine etkilerini irdelemek idi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya esansiyel hipertansiyon saptanan 65 hasta (yaş ortalaması 50.6±9.8; 31 erkek; 34 kadın) alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların biyokimyasal parametreleri, ekokardiyografileri ve EKG'de P dispersiyonu hesaplandı. Tüm olgulara nebivolol 5 mgr/gün başlandı. Altıncı ay sonunda biyokimyasal parametreler, EKO ve EKG tekrarlandı.

Bulgular: Olguların EKG'lerinde belirlenen bazal ve tedavi sonrası P dispersiyonu 55.3±6'dan 33.5±7'e (p=0.000) gerilemiştir. Bu olumlu klinik düzelmeye sol ventrikül diyastolik fonksiyonundaki düzelmeye ve kan basıncındaki azalmaya ile kolere olup, sol atriyum çapı ile kolere değildi.

Sonuç: Altı aylık nebivolol tedavisi belirgin olarak P dispersiyonu azaltıp atriyal aritmilere zemin hazırlayan atriyal miyokardiyom homojen hale getirmiştir. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: P Dispersiyonu, Nebivolol, Hipertansiyon

ABSTRACT

Effect of Nebivolol Treatment on P Dispersion in Hypertensive Cases

Objectives: Hypertension is an important cardiovascular risk factors that promotes the development of atrial fibrillation (AF). Electrical heterogeneity and instability have been shown in the atrial conduction of hypertensive patients. P dispersion have been shown to be sensitive and specific non-invasive markers of atrial fibrillation. No study has been reported on the effect of Nebivolol on P dispersion. The objective of the present study is to Nebivolol treatment on the effect of P dispersion in hypertension of patient.

Materials and Methods: The study included 65 patients (mean age 50.6±9.8; 31 males and 34 females) who were found to have essential hypertension. Biochemical parameters of all the patients in the study were analyzed, echocardiographies of all were taken and P dispersion was calculated in the ECG. All cases were put on 5 mg/day Nebivolol treatment. Biochemical parameter analyses, ECO and ECG were repeated in the 6th month.

Results: Six-month Nebivolol treatment markedly reduced P dispersion and homogenized atrial myocardium, which provides a basis for atrial arrhythmias. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: P dispersion, Nebivolol, hypertension.

Hipertansiyon atriyal fibrilasyon (AF) gelişimini artıran bağımsız kardiyovasküler risk faktörüdür. Hipertansif hastalarda AF sıklığının arttığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (1-3). Hipertansiyonda AF gelişiminin nedeni tam olarak belli değildir. P dispersiyonu ve maksimum P daldaki süresi atriyal fibrilasyonun elektrokardiyografik olarak non-invaziv belirleyicisi olabileceği gösterilmiştir (4). Atriyal iletisinde elektriksel heterojenite ve instabilitenin non-invaziv göstergesi olarak P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi artma olduğu bildirilmektedir (5). Hipertansif hastaların atriyal iletiminde elektriksel heterojenite ve instabilite olduğu gösterilmiştir (5-7). Bu da AF da atriyal reentrinin başlaması ve devam etmesinde önemli rol oynadığı iddia edilmiştir (5). Beta-blokerlerin atriyal iletim üzerine negatif etkileri bilinmektedir (8). Fakat atriyal reentri üzerine olan etkileri tam olarak belli değildir. Diğer beta-blokerler den farklı özellik gösteren nebivolol'un P dispersiyonu üzerine etkisini incele-

yen çalışma bildirilmemiştir. Çalışmamızın amacı altı aylık nebivolol tedavisinin atriyal aritmiler için non-invaziv EKG indeksi olarak gösterilen P dispersiyonu üzerine etkilerini irdelemek idi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu:

Bu çalışmaya 1 / Ekim / 2004 ve 31 / Ağustos / 2005 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi hipertansiyon polikliniğinde yeni esansiyel hipertansiyon tanısı alan 75 hasta (yaş ortalaması 50±9.8; 31'i erkek; 34'ü kadın) alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun bir biçimde yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri: Hipertansiyon tanısını on sekiz yaşından sonra, 50 yaşından önce alan, yeni hipertansiyon tanısı alan, tedavi almayan, JNC VII' ye göre

^a Yazışma Adresi: Dr. Necati Dağlı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: 0 424 2333555 e-mail: mustafafnecati46@hotmail.com

evre 1 (sistolik kan basıncı 140–159 mmHg arasında olanlar veya diyastolik kan basıncı 90–99 mmHg arasında) veya evre 2 (sistolik kan basıncı 160 mmHg üzeri olanlar veya diyastolik kan basıncı 100 mmHg) hipertansiyon tanısı alan, ritmi sinüs, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya alındı.

Çalışma dışı tutulma kriterleri: Sekonder veya aksele HT tanısı alan, tuz diyetine uymayan, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi, kapak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyonu, nörolojik hastalığı, renal disfonksiyonu, gebeliği, aşırı kilosu (vücut kitle indeksi 35'in üzerinde), ekokardiyografide teknik açıdan yeterli görüntü elde edilemeyen, sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş olan (Ejeksiyon Fraksiyonu %45'in altında), kalp kapak hastalığı veya renal fonksiyon bozukluğu, anti aritmik tedavi kullanan, ventriküler, atriyal aritmisi veya pacemaker ritmi olan, elektrokardiyografide (EKG) QRS süresi 120 ms'den büyük, P amplitüdü küçük, P dalga sonu seçilemeyen, P-P ölçümünün en az 9 derivasyondan yapılamayan ve beta bloker kullanımı kontrendike olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri ve vücut yüzey alanları hesaplandı. Tüm hastalara 3 hafta süre ile günde 6 gr'dan az NaCl içeren tuzdan fakir diyet, haftada en az 4 gün 30 dakikayı aşan düz yol egzersizi, alkol kısıtlı (maksimum 20 gr/gün) ve sebze ve meyve ağırlıklı diyeti uygulandı. Üç haftanın sonunda 24 saatlik idrarda Na⁺ ve K⁺ atılımına bakılarak diyetle uyumu kontrol edildi. Tuz diyetine uymayanlar ve anamneze dayalı diğer yaşam modifikasyonuna uymayanlar çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya alınan hastalardan 12 saatlik açlık periyodundan sonra sabah kan glikozu, serum üre, kreatinin, elektrolitler, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri ölçüldü. Her hastanın ilk başvurduğu anda elektrokardiyografisi, ekokardiyografisi çekildi, kan basıncı cıvalı manometre ile oturur pozisyonda koldan kalp seviyesinde ölçüldü ve kaydedildi.

Hipertansiyon tanısı en az 3 haftadır yukarıda bahsedilen yaşam modifikasyonuna uyan hastalarda, sabah ve öğleden sonra saatlerinde olmak kaydıyla en az üç ardışık gün ölçümünde, kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde bulunması ile konuldu.

Elektrokardiyografi: EKG çekimleri her derivasyon için en az 3 QRS kompleksi içerecek şekilde, 50 mm/sn hızında, 2 mV amplitüdünde ve standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Nihon Kohden marka Elektrokardiyografi (EKG) cihazı ile yapıldı. Çekim esnasında hastalar rahat nefes aldılar ama konuşmalarına izin verilmedi. Tüm derivasyonlarda P dalga süreleri manüel olarak X10 büyüteç ile ölçüldü. P dalga başlangıcı izoelektrik hat ile P dalgasının kesiştiği nokta olarak alındı. Bitiş noktası olarak ise izoelektrik hat ile p dalgasının son noktasının kesişimi olarak alındı. Maksimal P dalga süresi olarak en uzun P dalgası ve en uzun atriyal iletim zamanı olarak kabul edildi. En uzun p dalgası ile en kısa P dalgası arasındaki farkı P dispersiyonu kabul edildi (9,10). Tüm hesaplamalar hastaların klinik özelliklerinden haberi olmayan 2 kardiyoloji uzmanı tarafından nebivolol tedavisi almadan ve tedavini altıncı ayında ayrı ayrı tek-kör olarak değerlendirildi ve bu iki değerlerin ortalaması P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi olarak kabul edildi.

Ekokardiyografi: Hastaların tümüne aynı kardiyolog tarafından Acuson Sequa 512 marka, 3.2mHz yetişkin probe ile sol yan supin pozisyonunda transtorasik olarak yapıldı.

Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B-mode ve pulse wave doppler yöntemi ile; sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol atriyum çapı, E/A oranları ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği şekilde, sol ventrikül kütlesi ve kütle indeksi Devereux metoduna göre hesaplandı (11).

Buna göre;

$$SVK=1.04((IVSK+SVDSÇ+ADK)3-SVDSÇ3)-13.6 \text{ (gr)}$$

$$SVKI = SVK / \text{vücut yüzey alanı (gr/m}^2\text{)}$$

Sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına bölünerek "sol ventrikül kütle indeksi" hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksinin üst sınırı erkeklerde 134g/m², kadınlarda 110g/m² olarak kabul edildi (12). Bu rakamların üzerine sahip kişilerde "sol ventrikül hipertrofisi" tanısı kondu.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları: Pulsed-wave doppler ile transmitral akım velositesinden pik erken diyastolik akım (Evel), pik geç diyastolik akım (Avel) hızları, deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ölçümleri yapıldı; E/A oranı hesaplandı. Evel<Avel ve IVRT>100 ms olması, DT>250 ms diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi (13).

Biyokimyasal tetkikler; üç haftalık tuz kısıtlaması sonrası on iki saatlik açlık periyodu sonrasında alınan bazal kan örneklerinden glikoz, üre kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri yapıldı.

Kan basıncı, EKG ve ekokardiyografi aracılığı ile P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve sol atriyum çapları, hesaplanan hastalara 5 mg/gün nebivolol başlandı. Hastalara meyve ve sebzeden zengin, yağsız ve az yağlı süt ürünleri içeren, toplam ve doymuş yağdan ve kolesterolden fakir, proteini hafifçe artmış bir diyet ve düzenli egzersiz önerildi. Hastalar tedaviye başlandıktan sonra 10. günlerinde kan basıncı kontrolü ve EKG kayıtları için polikliniğe çağrıldı. Birinci ayında tuzdan fakir diyetle uyup uymadığını kontrol için tekrar 24 saatlik idrarda Na⁺ ve K⁺ atılımına bakıldı ve diyetle uymayanlar çalışma dışında bırakıldı.

Üçüncü ve altıncı ayın sonunda hastalara tuzdan fakir diyetle uyum kontrolü yapıldıktan sonra yukarıda bahsedilen kurallara uygun olarak kan basıncı ölçümleri, EKG çekimleri ve ekokardiyografileri tekrarlanarak sol ventrikül kütle, kütle indeksi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları, P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi değişimleri kaydedildi. On iki saatlik açlık periyodu sonrasında alınan kan örneklerinden glikoz, üre kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri yapıldı. Yan etki parametrelerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Tüm değerler; tedavi öncesi ve tedavi sonrası birbirleri ile karşılaştırılarak, nebivolol tedavisinin; sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine olan etkisi, ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül sistolik, diyastolik parametrelere ve sol ventrikül hipertrofisi üzerine olan etkileri ve elektrokardiyografik olarak P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi üzerine etkileri incelendi.

İstatistiksel değerlendirme: İstatistikî verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında, SPSS 11.00 paket programında yapıldı. Genel tanımlayıcı özellikler ortalama±standart sapma (SD) olarak değerlendirildi. Grupların ikili değerleri arasındaki anlamlılık ve korelasyonları paired t testi ile değerlendirildi. En düşük anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

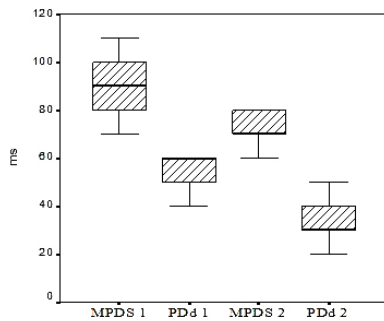
Çalışmaya alınan 75 hastanın (Yaş ortalaması 52 ± 9.8 , %53'ü (34) kadın, %47'i (31) erkek) %13.3 (10) hasta ise takiplere gelmediği için ve/veya 6 gr/gün'den az tuz içeren diyetle uymadıkları rutin idrar kontrollerinde tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 65 (%86.7) hastanın 34 (%52.3) kadın, 31 (%47.7) erkekti. Yaş ortalaması 50.6 ± 9.8 idi. Çalışmaya alınan hasta grubu ile ilgili demografik veriler tablo 1'de verilmiştir.

Nebivolol tedavisinin altı ay sonunda sistolik kan basıncında 153 ± 16.51 mmHg'dan 122.5 ± 9.3 mmHg'a ($p=0.001$), diyastolik kan basıncında da 89.7 ± 8.8 mmHg'dan 75.6 ± 12.9 mmHg'a ($p=0,01$) kadar düşme izlendi.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve hemodinamik özellikleri

Parametreler	Ortalama± SD	(n)
Yaş	50.6 ± 9.8	(65)
Cinsiyet E/K	% 47.7/% 52.3	(31 / 34)
Sigara İçimi	% 53.8/% 46.1	(16 / 35)
(Evet/Hayır)		
Hiperlipidemi (Var/Yok)	%58.4/%41.5	(38 / 27)
Genetik (Evet/Hayır)	%29.2/%70.7	(19 / 46)
Diyabetik hasta	%0	(0/0)
(Var/Yok)		
Diyastolik kan basıncı-1 (mmHg)	102.8 ± 6.3	
Sistolik Kan Basıncı-1 (mmHg)	161.8 ± 7.8	
Ortalama Kan Basıncı-1 (mmHg)	122.5 ± 5	
Kalp Hızı (atım/dk)	73.1 ± 8.4	

E: Erkek, K: Kadın



MPDS 1: Basal maksimum P dalga süresi, PDD 1: Basal P dalga dispersiyonu, MPDS 2: Tedavi sonrası maksimum P dalga süresi, PDD 2: Tedavi sonrası P dalga dispersiyonu

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası maksimum P dalga süresi ve dispersiyonunun karşılaştırılması

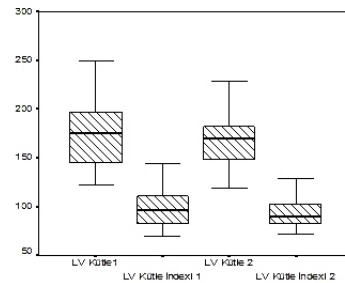
Çalışmayı tamamlayan 65 hipertansif hastanın elektrokardiyografilerinde belirlenen bazal ve tedavi sonrası maksimum P dalga süresi 89.4 ± 1 ms den 74.1 ± 1 ms ($p=0.000$), P dispersiyonu 55.3 ± 6 ms dan 33.5 ± 7 ms ($p=0.000$)

gerilemiştir. Bazal sol atriyum çapı 34.3 ± 3.1 mm den, 33.9 ± 2.2 mm ($p>0.05$) geriledi. Altı ay nebivolol tedavisi maksimum P dalga dispersiyonu ve P dispersiyonu üzerinde istatistiksel açıdan çok anlamlı düzelmeye sağlamıştır (şekil-1). Maksimum P dalga süresindeki azalma ve P dispersiyonundaki düzelmeye sol ventrikül diyastolik fonksiyonları ($p<0.05$), sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi ($p<0.05$) ve kan basıncındaki azalma ($p<0.05$) ile kolere idi ($p<0.05$). Ama normal sınırlarda olan ve anlamlı bir değişim izlenmeyen sol atriyum çapı ile kolere değildi ($p>0.05$). Çalışmaya alınan hastaların bazal ve 5mg/gün nebivolol tedavisinin altıncı ayındaki değerleri tablo 2 verilmiştir.

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası hemodinamik, biyokimyasal ve ekokardiografik verilerin karşılaştırılması

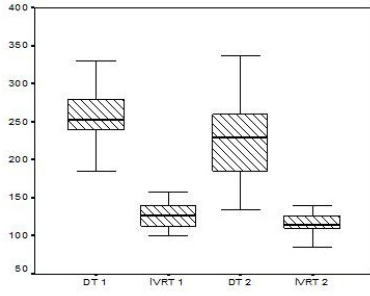
Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
SKB (mmHg)	153 ± 16.5	122.5 ± 9.3	0.001
DKB (mmHg)	89.7 ± 8.8	75.6 ± 12.9	0.001
OKB (mmHg)	105.8 ± 9.5	88.5 ± 6.7	0.001
EF (%)	62.1 ± 5.2	60.3 ± 4.8	0.18
Sol atriyal çap (mm)	34.3 ± 3.1	33.9 ± 2.2	0.25
SVK (gr)	177.4 ± 36.2	165.3 ± 22.2	0.04
SVKI (gr/m^2)	99.5 ± 22.1	92.38 ± 12.21	0.02
IVS (cm)	1.08 ± 0.13	1.0 ± 0.08	0.02
AD (cm)	0.93 ± 0.26	0.89 ± 0.23	0.10
Peak $E_{\text{velositesi}}$ (ms)	0.82 ± 0.27	0.76 ± 0.27	0.24
Peak $A_{\text{velositesi}}$ (ms)	0.88 ± 0.24	0.77 ± 0.17	0.009
$E_{\text{velositesi}}/A_{\text{velositesi}}$	0.97 ± 0.36	1.00 ± 0.32	0.62
IVRT (ms)	126.4 ± 16.7	117.7 ± 14.2	0.029
DT (ms)	258.5 ± 41.1	231.5 ± 54.2	0.003
Pd (ms)	55.3 ± 6	33.5 ± 7	0.000
MPDS (ms)	89.4 ± 1	74.1 ± 1	0.000
Kalp Hızı (atım/dk)	73.1 ± 8.4	71.4 ± 6.2	0.21

SKB: Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diastolik kan basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **TG:** Trigliserid, **HDL-K:** HDL-Kolesterol, **LDL-K:** LDL-Kolesterol, **İR:** İnsülin rezistansı, **SVK:** Sol ventrikül kütlesi, **SVKI:** Sol ventrikül kütle indeksi, **IVS:** İnterventriküler septum, **AD:** Arka duvar, **DT:** Deselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı, **MPDS:** Maksimum P dalga süresi **Pd:** P dispersiyonu



LV Kütlesi 1: Basal sol ventrikül kütle (gr), LV Kütlesi İndeksi 1: Basal sol ventrikül kütle indeksi (gr/m^2)
LV Kütlesi 2: Altıncı ay sol ventrikül kütle (gr) LV Kütlesi İndeksi 2: Altıncı ay sol ventrikül kütle indeksi (gr/m^2)

Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası sol ventrikül kütle ve sol indeksinin karşılaştırılması



IVRT1: Bazal izovollümetrik relaksasyon zamanı (ms), IVRT2: Altıncı ay izovollümetrik relaksasyon zamanı (ms)
DT2: Altıncı ay deselerasyon zamanı (ms), DT1: Bazal deselerasyon zamanı (ms)

Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası DT ve IVRT'nin karşılaştırılması

Sol ventrikül kütlesi 222.2±49.1 gr'dan 197.9±38.5 gr'a geriledi (p<0.05), sol ventrikül kütle indeksi ise, 121.7±24.7 gr/m²'den 108.4±18.8 gr/m²'e geriledi (p<0.05) (şekil-2). Altı aylık tedavi sonrasında nebivolol istatistiksel olarak anlamlı kan basıncı değişikliği ve sol ventrikül hipertrofisinde gerileme sağlanmıştır.

Bazal Evelositesi/Avelositesi 0.97±0.36 iken altı aylık nebivolol tedavisi sonrasında Evelositesi/Avelositesi 1.00±0.32 (p=0.62) olarak bulduk. E/A oranı dikkate alındığında 23 (%35.3) olguda bazal E/A oranı birden büyük (E/A>1), 6 olguda (%9.2) bire eşit ve 36 (%55.3) olguda E/A oranı birden küçüktü. Tedavinin altıncı ayında ise, hastaların %43'nün E/A>1, %56.9'nun E/A<1 ve hastaların hiçbirinde E/A eşit değildi. Hastalardaki diyastolik fonksiyon bozukluğu %64.6'dan, %56.9'a (p<0.05) gerilemişti. Bazal IVRT 126.4±16.7 ms'den 117.7±14.2 ms'e azaldı (p=0.029). DT ise, 258.5±41.1 ms'den 231.5±54.2 ms'e (p=0.003) azaldı (tablo-2, şekil-3). Sonuç olarak nebivolol sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında düzelme sağlanmıştır.

Yan etki değerlendirilmesi: Her hasta bradikardi, hipotansiyon, empotans, başağrısı, baş dönmesi, yorgunluk parestezi, diyare, konstipasyon, bulantı, dispne ve ödem açısından rutin visitlerde sorgulandı. Çalışma süresince nebivolole ait herhangi bir yan etki izlenmedi. Nebivolole bağlı serum hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde patolojik bir değişim izlenmedi.

TARTIŞMA

Hipertansiyon ve kardiyovasküler olay ile ilişkili tartışmalarda sol atriyumun yapısı ve fonksiyonundaki değişimler genelde göz ardı edilir. Hipertansiyonda sol atriyal fonksiyonların klinik önemi kapsamlı şekilde araştırılmamıştır (3). Hipertansif hastalarda atriyum boyutlarında, duvar kalınlığında ve moleküler yapısında değişiklikler olduğu bilinmektedir (14). Atriyal kontraksiyonu bozarak ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını olumsuz etkiler (15). Var olan sol ventrikül hipertrofisi ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğu, direk atriyal pompa disfonksiyonunu geliştirebilir veya var olan disfonksiyonu arttırabilir. Bu fizyopatolojik durum atriyal volüm ve gerimde artmaya neden olur. Atriyal gerimdeki artış, atriyal miyositlerde kollagen sentezini uyarak fibrozis ve hipertrofiye neden olur. Oluşan hipertrofi ve fibrozis atriyal aritmi ve diyastolik kalp yetmezliği bulgularını ağırlaştırır. Bu kısır döngü, esansiyel hipertansiyonda sık görülen, fakat

mekanizması tam olarak açıklanamayan, atriyal fibrilasyonun gelişim mekanizmasını açıklayabilir (14,15).

Maksimum P dalga süresi ve PDD'ü standart EKG'de sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum duvarında heterojen ve instabil dağılımını gösteren non-invaziv belirteçtir. Atriyal miyokard da heterojen ve instabil elektrik aktivitenin artması atriyal reentry başlamasında majör rol oynamaktadır. Bu durum ise son zamanlarda iki basit EKG parametresi ile belirlenmiştir. Maksimal P dalga süresi, interatriyal iletimin bozulmasının göstergesi iken, heterojen elektrikselsel iletimi ise, PDD'ü göstermektedir (16). Maksimal P dalga süresi ve P dispersiyonu paroksizmal AF, mitral stenoz, aort stenozu, dilate kardiyomyopati, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı ve anginası olan hastalarda AF riskini tahmin etmede non-invaziv belirteç olarak kullanılmaktadır (16-21).

Daha önceki çalışmalarda, hipertansiyonda atriyal iskemik gelişebileceği bildirilmiştir (3). İskemik atriyal dokuda heterojen ve instabil elektrikli iletim AF'nun gelişiminde majör rol alır. Lummers ve arkadaşları; hipoksik tavşan atriyumunda refrakter periyodun (iletim zamanının azalması ile birlikte) geçici olarak arttığını göstermişlerdir. İskemik alandaki iletimin yavaşlaması atriyal miyokard da elektrikselsel instabiliteye yol açar (22,23).

Hipertansiyonda atriyal gerim artışı, miyokard liflerinde disorganizasyon ve fibrozis gibi yapısal değişimlere yol açabilir (15,16,24). Bu değişim, atriyum iletiminde elektrikselsel heterojenite ve instabilitenin en önemli nedenidir. Oluşan elektrikselsel heterojenite ve instabilite, farklı iletim hızı, refrakter periyodun heterojenitesi atriyal reentrinin başlamasında önemli role sahip elektrofizyolojik patolojilere neden olur. Tüm bu elektrofizyolojik değişimler elektrokardiyoğrafiye maksimum P dalga süresinin uzaması ve P dispersiyonunda artma şeklinde yansır (16,24-26).

Esansiyel hipertansiyonda sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kalbin otonom dengesi bozular. Bu durumda inter-atrilyal ve intra-atrilyal iletim zamanını (maksimum P dalga süresi) ve P dispersiyonunu arttırma bileceği bildirilmiştir (4,16,27,28). Yaş (18), sol atriyum boyutları (21), pompa fonksiyonu (29), diyastolik ve sistolik fonksiyonları P dispersiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,21,30).

Modern antihipertansif tedavide kan basıncının etkili kontrolünün yanında, hedef organ hasarlarının önlenmesi veya iyileştirilmesi ana hedefdir (3). Antihipertansif ilaçlarını, hedef organ hasarını önleyebilmesi için yeniden şekillenme üzerine etkili olması gereklidir. Nebivolol iyi tolere edilen, güvenilir, etkin ve yeni bir antihipertansif ajandır (6,19). Selektif beta 1 blokasyonu, sistemik vazodilatasyon, arterlerin gerilebilirliğini ve uyumunu arttırarak mortalite ve morbidite üzerine daha olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (31,32). Nebivololün iyi kan basıncı kontrolü sağladığı, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda düzelme, sol ventrikül kütle indeksinde, Evelosite, Avelosite, İVRT ve DT'da olumlu etkisi bildirilmiştir (33-35). Bizim çalışmamızda diyastolik fonksiyon bozukluğu %64.6'dan, %56.9'a (p<0.05), ventrikül kütle indeksi ise 7.1g/m² (%7.2) geriledi. Bu çalışmada nebivolol etkin kan basıncı kontrolü, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etki göstermiştir.

Beta-blokerler klas 2 antiaritmik olup, atriyumda katekoleminleri bloke ederek elektrofizyolojik etkilerini gösterirler (36). Beta-blokerler egzersiz ve istirahat kalp hızını

azaltarak diyastolik dolumu uzatır ve diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye sağlarlar (37). Cheema ve arkadaşları epinefrin (E) ve norepinefrinin (NE) maksimum P dalga süresini uzattığını bildirmişlerdir (27). Tukek ve arkadaşları sempatik aktivite artışının P dispersiyonunda artmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (4). Erbay ve arkadaşları beta-blokerin sempatik aktivitede azalma yaparak P dispersiyonuna ve maksimum P dalga süresine olumlu etkide bulunduğunu bildirmişlerdir (25).

Nebivolol tedavisi ile maksimum P dalga süresi 89.4 ± 1 'den 74.1 ± 1 'e ($p=0.000$), P dispersiyonu 55.3 ± 6 'dan 33.5 ± 7 'e ($p=0.000$) geriledi. Hastalarımızda kan basıncı, diyastolik fonksiyonları ve sol ventrikül hipertrofindeki düzelmeye ile P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresindeki düzelmeye arasında istatistiksel olarak anlamlı kolerasyon yoktu ($p>0.05$). Nebivolol vazodilatasyon, kan basıncını düşürücü ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etki ederek atriyal gerim ve iskemiyi azaltır. Beta-1 selektif blokasyon özelliği ile kalbin otonom fonksiyonlarını, epinefrin ve norepinefrinin zararlı etkilerini önler. Hipotezimiz nebivololün; fibrozisi, yeniden şekillenmeyi, atriyal gerimi, iskemiyi düzelterek; iletiyi homojen ve stabil hale getirerek P dispersiyonunu ve maksimum P dalga süresini azaltabilir. Böylece de hipertansiyonda mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulan atriyal fibrilasyonun gelişmesini önlemede ek faydalar sağlayabilir. Nebivololün atriyal gerim, dilatasyon, fibrozis, iskemi ve sempatik sinir sistemine olumlu etkileri, diyastolik fonksiyonlardaki düzeltme ve etkin kan basıncı kontrolü sağlaması beta-blokasyon, vazodilatasyon ve alfa-blokasyon gibi önemli özelliklerin beraber bulunmasına bağlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
2. Levy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *PACE* 1997;20:2670-74.
3. Calhoun DA, Bakir S, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. Crawford MH, DiMarco JP. *Cardiology*. Mosby 2001 London pp. 3.1.1-3.1.10.
4. Tukek T, Akkaya V, Demirel S, Sozen AB, Kudat H, Atilgan D, et al. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:896-99.
5. Aytemir K, Amasyalı B, Abalı G, Kose S, Kilic A, Onalan O, Tokgozoglul L, Kabakci G, Ozkutlu H, Nazlı N, Isik E, Oto A. The signal-averaged P-wave duration is longer in hypertensive patients with history of paroxysmal atrial fibrillation as compared to those without. *Int J Cardiol* 2005;103(1):37-40.
6. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23):2839-43.
7. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, et al. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989;23:882-886.
8. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO: Chronic coronary artery disease, in Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (ed 6). Philadelphia, PA, Saunders, 2001, p 1290.
9. Kawano S, Hiraoka M, Sawanobori T: Electrocardiographic features of p waves from patients with transient atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1988;29:57-67.

Bizim çalışmamızda sol atriyum boyutundan bağımsız olarak bu etkiyi göstermesi de bu hipotezi desteklemektedir.

Bizim olgularda nebivolol tedavisi sonrası P dispersiyonu azalmayı buna bağlayabiliriz. Beta blokerlerin atriyum iletimi üzerine negatif etkilerine rağmen P dispersiyonu ve maksimum P dalga süresi üzerindeki olumlu etkilerini olumlu hemodinamik etkilerine bağlanmıştır. Bizim olgularda da sol ventrikül diyastolik fonksiyonların düzelmesi P dispersiyonu olumlu olarak etkileyen bir faktörlerden biri olabilir.

Sonuç olarak altı aylık 5mg/gün nebivolol tedavisi etkin kan basıncı kontrolü ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarda düzelmeye sağlamamıştır. Maksimum P dalga süresini ve P dispersiyonu belirgin olarak azalmıştır. Bu etkisini ise kan basıncı sol ventrikül kütlelerini azalması ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri ve sol atriyum boyutlarından bağımsız olarak göstermiştir. Atriyal aritmilere zemin hazırlayan atriyal miyokard iletimini homojen hale getirmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Hasta sayımız sınırlı idi. Elektrokardiyografi ölçümleri büyüteç yardımı ile manüel olarak hesaplanmıştır. Antiaritmik ilaç alan hastalar dışlanmıştır. Atriyal basınç ve pulmoner wedge basınçları ölçülmemiştir. Çalışma öncesinde elektrofizyolojik değerlendirme yapılmamıştır. Olgular uzun dönemde mortalite ve morbidite açısından izlenmemiştir.

10. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris S, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733-38.
11. Devereux RB. Method of recognition and assesment of left ventricular hypertrophy. *Medicographia* 1995;17:12.
12. Devereux RB, De Simone G, Schluskel CY. Echocardiographic left ventricular mass predicts risk of developing subsequent borderline hypertension. *Am Coll Cardiol* 1990;15:210-18.
13. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The resting electrocardiogram. In Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's The Heart*, volume 1, USA, The McGraw-Hill Companies, 9 th edition, 1998; pp.371.
14. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000 19;102(12):1388-93.
15. Mattioli AV, Bonatti S, Monopoli D, Zennaro M, Mattioli G. Left atrial remodelling after short duration atrial fibrillation in hypertrophic hearts. *Heart*. 2005;91(1):91-92.
16. Yilmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *Journal of Electrocardiology* 2005;38:279-284.
17. Ozer N, Aytemir K, Atalar E, et al. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal AF. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1859-1862.
18. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksoyok S, Ovunc K, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1109-12.
19. Turhan H, Yetkin E, Senen K, Yilmaz MB, Ileri M, Atak R, et al. Effects of percutaneous mitral balloon valvuloplasty on P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:607-09.

20. Turhan H, Yetkin E, Atak R, Altınok T, Senen K, İleri M, et al. Increased P-wave duration and P-wave dispersion in patients with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:18.
21. Senen K, Turhan H, Rıza Erbay A, Basar N, Saatci Yasar A, Sahin O, et al. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:567-69.
22. Lammers WJ, Kirchhof C, Bonke FI, Allesie MA. Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *Am J Physiol*. 1992;262(1 Pt 2):H47-55.
23. Fareh S, Villemare C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998;98:2202-09.
24. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Yuasa F, Takeuchi M, Hasegawa T, et al. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;121:1409-12.
25. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Bicer A, Senen K, Sasmaz H, Sabah I, Yetkin E. Effects of long-term beta-blocker therapy on P-wave duration and dispersion in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22;102(1):33-37.
26. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:352-58.
27. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:497-5002.
28. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15(Suppl A):9.
29. Tukek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel E, Ozcan M, Guven O, Korkut F. Effect of left atrial size and function on P-wave dispersion: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001 Oct;24(10):676-80.
30. Camsari A, Pekdemir H, Akkus MN, Yenihan S, Doven O, Cin VG. Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: a new effect? *J Electrocardiol*. 2003 Apr;36(2):111-16.
31. Janssens WJ, Xhonneux R, Janssen PAJ. Animal pharmacology of Nebivolol. *Drug Investgation* 3 (Suppl. 1):1991;13-24.
32. The sixth report of Jiont International Committe on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of high blood pressure; NIH Publication, November 1997.
33. Van Bartel LMAB, Breed JGS, Joosten J, Kragten A, Lustering FATH, Moolj JMV. Nebivolol in hypertension: a double blind placebo controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;2:856-62.
34. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003;5(5):621-27.
35. Fountoulaki K, Dimopoulos V, Giannakoulis J, Zintzaras E, Triposkiadis F. Left ventricular mass and mechanics in mild-to-moderate hypertension: effect of nebivolol versus telmisartan. *Am J Hypertens* 2005;18 (2 Pt 1):171-7.
36. Wit AL, Hoffmann BF, Rosen M. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias IX. Cardiac electrophysiologic effect of beta adrenergic receptor stimulation and blockade. *Am Heart J* 1975; 90:795-803.
37. Opie LH, Sonnenblick EH, Frishman W, Thadani U. Beta-blocking agents. In: Opie LH, editor. *Drugs for the Heart*, Fourth edition. Philadelphia 7 WB Saunders; 1995. p. 1-30.

Kabul Tarihi: 05.04.2006