

# METOPROLOL VE DİLTIAZEMİN MİTRAL DARLIKLIL OLGULARDA P DALGA DİSPERSİYONUNA ETKİSİ

Uz. Dr. Recep DEMİRBAĞ, Doç. Dr. Niyazi GÜLER\*, Doç. Dr. Beyhan ERYONUÇU\*,  
Dr. Ayhan SİNCİ\*, Dr. Ahmet GÜNEŞ\*

Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,  
\* Yüzyüncü Yıl Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,

## ÖZET

*Atriyum büyümesi ve kalp debisinin azalmasına bağlı artmış sempatik aktivite sonucu mitral darlığında P dispersiyonu (P dis) artmaktadır. P dis artması ile atriyal fibrilasyon gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada ise mitral darlıklı olgularda P dis, maksimum P dalga süresi (P max) ve minimum P dalga süresi (P min) üzerine metoprolol ve diltiazem etkisi araştırıldı.*

*Metod: Mitral darlıklı 84 olgu metoprolol grubu 44 hasta (36'sı kadın, yaş ortalaması 38±12 yıl) ve diltiazem grubu 40 hasta (35 kadın, yaş ortalaması 40±9 yıl) olarak iki gruba randomize edildi. Tedavi öncesi ve sonrası transtorasik ekokardiyografik inceleme ile sol atriyum boyutu, sol ventrikül çapları, mitral kapağa ait zirve ve ortalama gradientler, mitral kapak alanı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları hesaplandı. Elektrokardiyogramlarda tedavi öncesi ve sonrasında P dalga süreleri büyüteç yardımıyla ölçüldü.*

*Bulgular: Her iki grubun başlangıç ekokardiyografik değerleri ile P max, P min ve P dis değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bir aylık metoprolol tedavisi ile P max, P min ve P dis ile transmitral ortalama gradiente (TMOG) belirgin azalma gözlemlendi ( $p<0.01$ ). Diltiazem grubunda ise P max, P dis ve TMOG değerlerinde anlamlı azalma görülürken P min değerinde anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İki grup karşılaştırıldığında ise metoprolol grubunda P max ve P dis ile TMOG de anlamlı derecede azalma saptandı ( $p<0.001$ ). Diğer parametrelerde ise iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmedi.*

*Sonuç: Mitral darlıklı olgularda P max ve P dis değerlerinde her iki grupta da azalma görülmesine rağmen, metoprolol grubunda bu azalmanın daha belirgin olduğu gözlemlendi. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:131-135*

*Anahtar kelimeler: P dalga dispersiyonu, mitral darlığı, metoprolol, diltiazem*

## SUMMARY

### Effects of Metoprolol and Diltiazem on P Wave Dispersion in Patients with Mitral Stenosis

*Objective: In mitral stenosis, higher P wave dispersion has been shown to exist due to atrial dilatation and sympathetic overactivity because of reduced cardiac output. P wave dispersion is also closely related to atrial fibrillation. Our aim was to evaluate the effects of metoprolol and diltiazem on P wave dispersion (PWD), and on maximum and minimum P wave duration in patients with mitral stenosis (MS).*

*Methods: All patients with MS in sinus rhythm were randomized into two groups, one of which was composed of 44 patients (36 women, aged 36±12 years) treated with metoprolol, and the other composed of 40 patients (35 women, aged 40 ±9 years) treated with diltiazem. Left atrial and left ventricular diameters, mean and peak transmitral gradients, mitral valve area, and left ventricular ejection fractions were measured by transthoracic echocardiographic examination. Before and one month after treatment, P wave durations were measured manually under magnifying glass in twelve-lead ECG.*

**Yazışma adresi:** Adres: Dr. Recep Demirbağ, Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Edremit/Van  
Tel: (0432) 312 28 64 / Faks: (0432) 312 28 67 / Cep: (0542) 635 74 03  
e-posta : rdemirbag@ hotmail.com

\* Bu çalışma XVIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde (5-8 Ekim 2002, Antalya) poster olarak kabul edilmiştir.

**Results:** No significant difference was recorded between group I and group II in terms of baseline echocardiographic values, maximum P wave duration, minimum P wave duration, and PWD. In the metoprolol-treatment-group, we observed that maximum P wave duration, minimum P wave duration, PWD and mean transmitral gradient were significantly reduced ( $p<0.01$ ). In the diltiazem-treatment-group, a significant decrease was detected in PWD, mean transmitral gradient and maximum P wave duration but not in minimum P wave duration ( $p>0.05$ ). In the two groups, the significant decreases in maximum P wave duration, PWD and mean transmitral gradient were more pronounced in the metoprolol-treatment-group ( $p<0.001$ ). There were no statistically significant differences between the other parameters.

**Conclusion:** Treatment with either diltiazem or metoprolol decreased in PWD and maximum P wave duration in patients with MS significantly, yet, this was more pronounced in the metoprolol-treatment-group. Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:131-135

**Key words:** P wave dispersion, mitral stenosis, metoprolol and diltiazem

EKG’de maksimal P dalga süresi (P max) ile minimal P dalga süresinin (P min) farkı olan P dalga dispersiyonu (P dis); atriyum içi ve atriyumlar arasında sinüzal uyarı ileti farklılıklarının bir göstergesidir. Sağlıklı kişilere göre mitral darlığı (MD) bulunan olgularda P max ve P dis anlamlı derecede daha yüksektir<sup>(1-3)</sup>. Sol atriyum büyümesi neticesinde atriyal duvar fibrozisi ve kas demetlerinin organizasyon bozukluğu, elektriksel inhomojenite, farklı ileti hızları ve inhomojen refrakter periyotlar oluşmakta bunun sonucunda da MD’li olgularda P dis artmaktadır. MD bulunan olgularda P dis artışına yol açan diğer bir neden ise kardiyak debinin azalmasına bağlı olarak sempatik aktivasyonun artmasıdır<sup>(12-4)</sup>. P dis artması ile atriyal fibrilasyon (AF) gelişimine yatkınlıkta da bir artış olduğu ve AF’yi tahmin etmede kullanılabilecek bir gösterge olabileceği üzerinde durulmaktadır<sup>(2-9)</sup>. Bu çalışmada da MD olgularında oral metoprolol ve diltiazem tedavisinin P dis’e etkileri araştırıldı.

## MATERYEL VE METOD

### Metod

Çalışmaya MD tanısı konulan, ortalama mitral kapak alanı 1,2-1,9 cm<sup>2</sup> arasında değişen ve sinüs ritmindeki 84 olgu dahil edildi. Olgular polikliniğe geliş sırasına göre metoprolol (n:44) ve diltiazem alanlar (n:40) olarak iki gruba ayrıldı. Beta bloker, kalsiyum antagonist ve dijital preparatları alanlarda P dalga ölçümü ilaç kesildikten bir hafta sonra başlangıç ölçümleri yapıldı. İkinci derece ve üzeri mitral ve aort yetersizliği, aort darlığı, bilinen koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, elektrolit anormallığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, atriyoventriküler ileti anormallığı ve AF’si olanlar çalışmaya alınmadı.

Her iki gruptaki olguların çoğu ASA ve diüretik almaktaydı. İlk gruba metoprolol 50 mgr/gün ve ikinci gruba diltiazem 60 mgr günde üç kez olmak üzere başlandı.

### Elektrokardiyografi

Tüm olguların 12 derivasyonlu EKG’leri başlangıçta ve bir ay sonunda hastalar yatar durumda iken ve EKG cihazının hızı 50mm/sn ayarlanarak 0,5mV/1cm standardizasyonla kayda alındı: Eş zamanlı olarak kaydedilmiş derivasyonlardan P dalgasının süresi ölçüldü (Quinton 700 A). Elektrokardiyografik ölçümler manuel olarak büyüteç altında yapıldı. P dalgasının başlangıcı, P dalgasının ilk defleksiyonu ile izoelektrik hattın kesişim noktası, bitişi ise P dalgasının bitiş defleksiyonu ile izoelektrik hattın kesişimi olarak belirlendi<sup>(5)</sup>. P dalgasının başlangıcı veya bitişinin tam olarak belirlenemediği durumlarda o derivasyon kullanılmadı. EKG’den yapılan ölçümler ile P max ve P min süreleri bulundu. P dis, P max’dan P min’in çıkarılması ile hesaplandı. Başlangıç ve bir aylık izleme sonrası P disp’de olan değişiklikler karşılaştırıldı (Tablo-I). Her olgu için her bir EKG’de en az 10 derivasyonda P dalgası ölçüldü. EKG ölçümleri olguların klinik özelliklerini bilmeyen bir kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografi transtorasik ekokardiyografileri (Vingmed CFM 725, Horten, Norway) 3.5 MHz transducer prob ile başlangıç ve bir ay tedavi sonrasında yapıldı. Ekokardiyografide sol atriyum boyutu, sol ventrikül çapları, mitral kapağa ait gradiyent, mitral kapak alanı ve ejeksiyon fraksiyonları (EF) ölçüldü (Tablo-I). Sol atriyum çapı parasternal uzun eksen görüntüde hesaplandı. Mitral kapağa ait gradiyentler “Devamlı Dalga Doppler” ile değerlendirildi. Mitral kapak alanı basınç yarılanma zamanı ve planimetrik

Tablo 1: Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası değerleri

	Metoprolol grubu (n=44)			Diltiazem grubu (n=40)		
	TÖ	TS	P değeri	TÖ	TS	P değeri
LA (cm)	4.3±0.6	4.2±0.5	AD	4.1±0.4	4.0±0.2	AD
P max	125.5±7.5	117.2±8.2	<0.001	125.6±6.8	122.7±6.2*	<0.001
P min	89.2±7.7	88.5±7.3	<0.01	89.1±6.7	88.6±6.9	AD
P dis	35.7±6.2	28.9±8.2	<0.001	36.6±6.9	33.8±6.7*	<0.001
OMG (mmHg)	7.8±2.2	6.0±1.4	<0.001	7.8±2.1	7.5±1.9*	<0.05

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, LA: Sol atriyum, AD: Anlamlı değil, P max: P maksimum, P min: P minimum, P dis: P dispersiyon, OMG: Ortalama mitral gradiyent. İki grubun karşılaştırılmasında \*P<0.001

yöntemle bulunan kapak alanlarının aritmetik ortalaması alınarak saptandı.

### İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Her iki grubun klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik özellikleri uygulanan One-sample Kolmogorov-Smirnov testi ile benzer ve normal dağılım göstermekte idi. Aynı grupta farklı zamanlarda ölçülen değerlerin karşılaştırılmasında eşli student t testi, farklı gruplar arası değerlerin karşılaştırılmasında ise eşli olmayan t testi kullanıldı. P < 0.05 anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Ortalama mitral kapak alanı metoprolol başlanan 44 (36 kadın, yaş ortalaması 38±12 yıl) olgunun 1,6±0,6 cm<sup>2</sup> ve diltiazem alan 40 (35 kadın, yaş ortalaması 40±9 yıl) olgunun ise 1,4±0,9 cm<sup>2</sup> idi. Bir ay sonunda ortalama mitral gradiyentteki (OMG) azalma metoprolol grubunda anlamlı olarak daha fazla idi (p<0.05). Sol atriyum, sol ventrikül çapları, pik mitral kapak gradiyenti, mitral kapak alanı ve sol ventrikül EF değerleri her iki grupta benzer ve bir ay sonrasında anlamlı değişme izlenmedi. Her iki grubun ekokardiyografik ve elektrokardiyografik değerleri Tablo-1 de gösterilmiştir.

Metoprolol grubunda başlangıç nabız sayısına göre (7±11,6 / dk) bir ay sonrasında (64±9 / dk, anlamlı

azalma gözlemlendi p<0.01), Diltiazem grubundaki olguların nabız sayısı başlangıç da 73±8 / dk iken, bir ay sonrasında ise ortalama 65±7 / dk bulundu (p<0.05). Tedavi sonrası nabız sayısındaki azalma karşılaştırıldığında metoprolol grubunda azalma daha fazla gözlemlendi (p<0.05). Ayrıca sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri her iki grupta da benzer olup, başlangıç ve bir ay sonraki değerleri arasında anlamlı değişme saptanmadı.

Her iki grupta başlangıç P dis, P max ve P min değerleri benzerdi. Metoprolol başlanan grupta başlangıç ve bir ay sonraki P ma (p<0.001), P min (p<0.01) ve P dis (p<0.001) değerleri arasında belirgin fark gözlenirken, diltiazem alan grupta P min (p>0.05) hariç P max (p<0.001) ve P dis (p<0.001) değerlerinde belirgin fark gözlemlendi. Tedavi ile P max, P min ve P dis metoprolol grubunda diltiazem grubuna göre anlamlı derecede azaldı (p<0.001).

### TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları özetle 1) her iki grupta bir ay süreli tedavi ile P max ve P dis değerlerinde anlamlı azalma gözlenirken P min değerlerinde ise sadece metoprolol grubunda anlamlı azalma saptandı, 2) P max ve P dis değerlerinde metoprolol alanlarda daha belirgin bir azalma gözlemlendi, 3) ekokardiyografik bulgulardan ise sadece OMG'de metoprolol alan hastalarda diltiazem grubuna göre daha anlamlı bir azalma tespit edildi.



Önceki çalışmalarda MD bulunan olgularda P max ve P dis daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>(1-3)</sup>. MD kanın sol atriyumdan sol ventriküle geçişini engelleyerek sol atriyum basıncında artışa ve bunun sonucunda sol atriyal büyüme ve kardiyak debide azalmaya yol açmaktadır. Sol atriyumun büyümesi, fibrozis, miyofibrillerin organizasyon bozukluğu sonucunda atriyal elektriki uyarının farklı hızlarda ve nonhomojen iletilmesi, ayrıca farklı refrakter periyotların ortaya çıkması hem P dis artışına, hem de AF oluşumuna zemin hazırlamaktadır<sup>(3,6-8)</sup>. Literatürde, uzamış P dalga süresi ve artmış P dis'nun MD'nin sık bir komplikasyonu olan AF oluşma riskini belirlemede bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir<sup>(2,5,9-13)</sup>.

Beta-blokerler ve diltiazem kalp hızını yavaşlatarak diyastolik doluş süresini uzatmakta ve buna bağlı olarak transvalvuler gradiyente azalma ve kardiyak debide artış yaparak semptomları düzeltmektedir. Çalışmamızda beta bloker alanlarda bir aylık tedavi sonunda ortalama gradiyente belirgin azalma gözlenmesine karşılık sol atriyum boyutları ve diğer ekokardiyografik parametrelerde bir değişiklik saptanmadı. Çalışmamızda metoprolol grubunda OMG ve nabız sayısında daha fazla azalma saptandı. Valvüloplastisi sonrasında sol atriyal basıncın düşmesi ile sempatik aktivitede azalmaya bağlı olarak P dis'in azaldığı gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. MD'da sol atriyumda dilatasyon olmaksızın artmış sempatik aktivasyonun AF oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir<sup>(14-17)</sup>. Aynı zamanda artmış sempatik aktivitenin P dis artışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir<sup>(18,19)</sup>. MD olan olgularda diltiazem tedavisinin AV düğümdeki ileticiyi yavaşlatmasına ek olarak beta bloker tedavisi sempatik aktivasyona da etki etmektedir. Çalışmamızda sol atriyum boyutlarında bir değişiklik olmamasına karşılık beta bloker tedavisi alanlarda P dis, diltiazem tedavi grubuna göre daha fazla azalma göstermesi, artmış sempatik aktivasyonun P dis da artışa yol açabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızdaki eksikliklerden birisi artmış sempatik aktivitenin biyokimyasal göstergelerinin çalışılmamasıdır. Bu nedenle artmış sempatik fonksiyon göstergelerinin de incelendiği ve bunun beta-bloker tedavisi ile azalıp azalmadığını tespit edecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca MD'da beta-bloker tedavisinin sempatik aktivite artışına bağlı oluşabilecek AF profilaksisindeki yeri, karşılaştırmalı çalışmalarda

araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, MD'da metoprolol ve diltiazem tedavisi ile P dis ve P max süreleri azalmakta fakat bu azalma beta bloker tedavisi ile daha fazla olmaktadır. Metoprolol tedavisi ile P dis'nun daha fazla azalması, MD olan olgularda sempatik aktivite artışının önemli rolü olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışma, AF oluşumunda rol alan artmış sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul edilen P dis'nun daha fazla azalmasına yol açan beta bloker tedavisinin MD'lı olgularda daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kurtoğlu N, Mutlu B, Ermeş C et al. Romatizmal mitral stenozda P dalga dispersiyonu ve P dalga dispersiyonuna etki eden ekokardiyografik faktörler. T Klin Kardiyoloji 2001;14: 141-9
2. Turhan H, Yetkin E, Aksoy Y, et al. P wave dispersion in patients with mitral stenosis and effects of percutaneous mitral ballon valvuloplasty on P wave dispersion. Türk Kardiyol Dern Arş 2002;30:161-5
3. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, et al: Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:352-8
4. Ashino K, Gotoh E, Sumita S, et al. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty normalizes baroreflex sensitivity and sympathetic activity in patients with mitral stenosis. Circulation 1997;96:3443-9
5. Dilavers PE, Gialafos EJ, Sideris SK, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998;135:733-8
6. Nadi Arslan İ. Mitral kapak hastalıklarında semptomlar ve klinik değerlendirme. T Klin Kardiyoloji 2002;15:23-34.
7. Braunwald E. Valvular Heart Disease. In: Braunwald E ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001:1643-1714
8. Alpert JS, Sabik J, Casgrove DM: Mitral valve disease. In: Eric J. Topol, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. New York: Lippincott-Raven publishers. 1998:505-6
9. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, et al. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. J Am Coll Cardiol 1995;26:497-502
10. Kabukçu M, Aslantaş E, Demicioğlu F ve ark. Atriyal fibrilasyon ile komplike mitral darlığı olgularının klinik, ekokardiyografik ve hemodinamik özellikleri. T Klin Kardiyoloji 1998;11:16-21
11. Yamada T, Fukunami M, Simonata T, et al. Dispersion of signal-averaged P wave duration on precordial body surface

- in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999;20:211-20
12. Simpson RJ, Foster RJ, Gettes LS. Atrial excitability and conduction in patients with interatrial conduction defects. *Am J Cardiol* 1982;50:1331-7
  13. Aydemir K, Özer N, Atalar E, et al: P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1109-12
  14. Josephson ME, Kastor JA, Morganroth J. Electrocardiographic left atrial enlargement: electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol* 1977;39:967-71
  15. Imamura Y, Ando H, Ashihara T, et al: Myocardial adrenergic nervous activity is intensified in patients with heart failure without left ventricular volume or pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:371-5
  16. Clayton S, Cross MJ. The aggregation of blood platelets by catecholamines and by thrombin. *J Physiol* 1963;169:82-3
  17. Keeton TK, Cambell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol Rev* 1980;32:81-227
  18. Tukek T, Akkaya V, Demirel S, et al: Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:896-9
  19. Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al: Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1984;51:122-30