

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİ GEÇİREN
HASTALARDA BETA BLOKER KULLANIMININ
MORBİDİTE VE MORTALİTEYE ETKİLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Asım KOÇAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tülün ÖZTÜRK

Manisa - 2012

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca bilgi, deneyim, meslek sevgisi ile örnek aldığım; yetişmemde büyük emeği olan kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Tülün ÖZTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas süresi boyunca bana desteğini ve sevgisini esirgemeyen değerli eşim Bahar Koçan'a teşekkür ediyorum.

Dr. Ahmet Asım KOÇAN

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beta-blokerlerin Genel Özellikleri	3
2.2. Beta-blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri	7
2.2.1. Selektiflik (Seçicilik)	7
2.2.2. İntrensik Sempatomimetik Etkinlik (İSE)	7
2.2.3. Lipofilikliğin Derecesi ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar	8
2.2.4. Membran Stabilizasyonu	9
2.2.5. Melez (Hibrid) Etkinlik	9
2.3. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	12
2.4. Kardiyoselektif Beta-blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	17
2.5. Beta-blokerlerin Farmakokinetiği	17
2.6. Beta-blokerlerin Kullanıldığı Yerler	21
2.6.1. Hipertansiyon	21
2.6.2. Stabil Anjina	23
2.6.3. Stabil Olmayan Anjina	24
2.6.4. Bazı Aritmiler	25
2.6.5. Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi ve Enfarktüs Sonrası Profilaksi (Sekonder Profilaksi)	26
2.6.6. Hipertiroidizm	27
2.6.7. Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati	27
2.6.8. Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği	28
2.6.9. Migren	28

2.6.10. Feokromositoma ve Benzeri Durumlar	29
2.6.11. Glokomun Lokal Tedavisi	29
2.6.12. Anksiyete	29
2.6.13. Portal Hipertansiyon	29
2.7. Yan Etkileri	30
2.7.1. Beta-reseptör Blokajına Bağlı Yan Etkiler:	30
2.7.2. Beta-reseptör Blokajına Bağlı Olmayan Yan Etkiler:	32
2.8. Beta-blokerlerin Kontrendikasyonları	33
2.8.1. Kalple İlgili Durumlar	33
2.8.2. Solunum Yolu Hastalıkları	33
2.8.3. Periferik vasküler hastalıklar	33
2.8.4. Diabetes Mellitus	34
2.8.5. SSS ile ilgili durumlar	34
2.8.6. Karaciğer ve böbrek yetmezliği	34
2.8.7. Cerrahi girişimler	34
2.8.8. Yaş	34
2.8.9. Gebelik	35
2.9. Perioperatif Beta Bloker Kullanımı	35
III. MATERYAL VE METOD	38
3.1. İstatistiksel Analiz	39
IV. BULGULAR	40
V. TARTIŞMA	46
VI. ÖZET	49
VII. SUMMARY	51
VIII. KAYNAKLAR	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Efektör organların otonomik sinir uyarımına yanıtları	4
Tablo 2.2.	Beta-blokerlerin lipid/su partisyon katsayılarına göresınıflandırılması.....	8
Tablo 2.3	Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	11
Tablo 2.4.	Beta-blokerlerin farmakokinetik profili(9)	20
Tablo 4.1.	Grupların karakteristik özellikleri.	40
Tablo 4.2.	Grupların intraoperatif özellikleri.	41
Tablo 4.3.	Kardiyopulmoner baypasdan ayrılma sonrasında intraoperatif kardiyak destek gerektiren olgu sayısı.	42
Tablo 4.4.	Postoperatif yoğunbakımda kardiyak destek gerektiren olgu sayısı.	42
Tablo 4.5	Operasyon sonrası bir ay içinde morbidite ve mortalite oranları.	43
Tablo 4.6.	Olguların bir aylık morbidite nedenleri:	43
Tablo 4.7.	Operasyon sonrası bir yıl içindeki morbidite ve mortalite oranları.	44
Tablo 4.8.	Hastaların operasyon sonrası bir yıl içinde görülen morbidite nedenleri.....	45

I. GİRİŞ

Beta Bloker ilaç Kullanan Koroner By pass Cerrahisi Geçiren Olgularda Morbidite ve Mortalitenin Retrospektif Olarak Araştırılması.

İskemik kalp hastalığı, koronerlerin oklüzyonuna bağlı olarak myokardın oksijen gereksiniminin karşılanamamasına bağlı olarak gelişen ve koroner arter baypas greft cerrahisi (KABG) ile nedene yönelik tedavi edilebilen bir hastalıktır. İskemik kalp hastalığı olan kişilerde beta bloker ajanlar, kalbin kontraksiyon gücünü ve iletim hızını azaltarak kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltması nedeni ile tedavide tercih edilmektedirler. Beta blokerler cerrahi strese bağlı hemodinamik yantı baskılayıp, intraoperatif iskemik olayları azaltmaktadırlar(1). Beta blokerlerin kardiyak cerrahi sonrası myokard performansını korudukları, atriyal fibrilasyon ve serebral inme görülme sıklığını azalttıkları ve mortaliteyi düşürdükleri bildirilmiştir (2,3). Tersine, literatürde operasyon öncesi dönemde kullanılmakta olan beta blokerlerin kardiyak cerrahi sonrası mortalite oranını anlamlı olarak değiştirmedini bildiren yayınlar da mevcuttur (4,5).

Beta blokerler, postoperatif mortalite ve morbiditeyi üzerinde iki önemli etkileri ile rol almaktadırlar. Birincisi, β blokörlerin β blokaj etkileri ile, kalp hızı, sistolik basınç ve ventriküler kontraktilitenin azalmasına bağlı olarak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmalarıdır. İkincisi, koroner plak stabilizasyonunu sağlayıcı ve plak volümünü azaltıcı antiinflamatuvar özelliklere sahip olmalarıdır (6). β blokajın hem miyokardaki hem sistemik dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir(7,8).

Çalışmanın amacı, koroner baypas cerrahisi geçiren preoperatif dönemde beta bloker ajan kullanan ve beta bloker ajan kullanmayan hastalar arasında, operasyon sonrası bir ay ve bir yıl içinde görülen komplikasyonlar

(postoperatif ve intraoperatif inotropik ajan kullanımı, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi, kardiyak, solunumsal ve nörolojik komplikasyonlar, yara yeri enfeksiyonu) ve yaşam süreleri arasında fark olup olmadığını retrospektif araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Beta-blokerlerin Genel Özellikleri

Bu ilaçlar beta-adrenerjik reseptörleri geçici bir şekilde bloke ederek, sempatoadrenal sistem uyarımının veya tonusunun ya da beta-mimetik (agonist) ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini yarışmalı bir şekilde antagonize ederler. Etkiledikleri organlar veya dokular üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin sürekli etkinliği (tonusu) yoksa, özgül etkileri meydana gelmez. Bu tonik etkinlik ne kadar güçlü ise beta-reseptörlerin bloke edilmesine bağlı özgül ilaç etkileri o kadar fazla olur(9) .

Propranolol klinik olarak kullanılan ilk beta-adrenerjik reseptör antagonistidir. Sir James W. Black tarafından 1962 yılında bulunmuştur ve anjina pektorisin medikal tedavisinde devrim yaratmıştır. 20. yüzyılın farmakolojisine ve klinik tıbbına katkı sağlayan en önemli olaylardan biridir(10).

Beta-reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra atipik beta-reseptör tipleri olan β_3 -reseptörler (lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder) ve β_4 -reseptörler (kalpte stimülasyona katkıda bulunur) tanımlanmıştır. Beta-adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir. β_3 ve β_4 -reseptörlere karşı, halen bilinen beta-bloker ilaçların afinitesi genellikle düşüktür ve bunların henüz selektif bir antagonisti bulunamamıştır.

Beta-adrenerjik reseptör molekülleri; duyarlı (hedef) hücrelerde, sitoplazma membranında yerleşmiş olan ve bağlanma noktaları membranın dış yüzünde bulunan ve Gs proteini ile kenetlenen yedi transmembranal segmentli büyük protein molekülleridir. Beta-reseptörlerin çeşitli yapılardaki dağılımı ve ne gibi bir etkiye aracılık ettikleri Tablo 2.1' de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Efektör organların otonomik sinir uyarımına yanıtları

Efektör organ	Sempatik sistemin stimülasyonu		Parasempatik sistemin stimülasyonu
	Reseptör tipi	Yanıt	Yanıt (Hepsi mustaririk reseptörler aracılığı ile olur)
Kalp			
Sinoatrial düğüm	$\beta 1, \beta 2$	Atım hızında artma	Atım hızında azalma (vegal etki)
Atriumlar	$\beta 1, \beta 2$	Kasılma gücü ve iletim hızında artma	Kasılma gücünde azalma ve aksiyon potansiyeli süresinde ve refraktör periyotta kısalma
A-V düğüm ve iletim sistemi	$\beta 1, \beta 2$	İletim hızında ve otomatizmada artma	İletim hızında azalma, A-V blok
Ventriküller	$\beta 1, \beta 2$	Kasılma gücünde, iletim hızında ve otomatizmada artma, idiyoventriküler ritimde hızlanma	-
Arteriyoller	$\alpha; \beta 2$	Büzülme+; genişleme++	Büzülme (hafif)
İskelet kası	$\alpha 1, \alpha 2; \beta 2$	Büzülme+; genişleme++	-
Koroner	α	Büzülme	Genişleme (hafif) Genişleme
Cilt ve mukoza	$\alpha 1$	Büzülme	Genişleme (hafif) Genişleme
Karın viserlerinde	$\alpha 1$	Büzülme (hafif)	-
Beyin	$\alpha 1; \beta 2$	Büzülme++; genişleme+ Büzülme	-
Akciğer	$\alpha 1, \alpha 2$	Büzülme+; genişleme++	-
Tükrük bezlerinde	$\alpha 1, \alpha 2; \beta 1, \beta 2$	Büzülme+; genişleme++	-
Böbrek			
Venler	$\alpha; \beta 2$	Büzülme++; genişleme	-
Akciğer(bronşlar)	$\beta 2$	Gevşeme	Büzülme
Bronş kasları	$\beta 2$	Artma	Salgalama
Mukoza mukus bezlerinin salgısı	$\alpha 1$	Azalma	Salgılama
Mukoza bezlerinin seröz salgısı	β	Hızlanma	-
Mukosilyer			

Transport			
Göz			
İris radyal kası	$\alpha 1$	Midriyazis	-
İris sifinkter kası	-	-	Miyozis
Silyer kası	$\beta 2$	Uzak görme için hafif gevşeme	Yakın görme için kasılma
Mide			
Tonus ve motilite	$\alpha 1, \alpha 2; \beta 2$	Azalma (genellikle)	Artma (genellikle)
Sifinkterler	α	Kasılma (genellikle)	Gevşeme (genellikle)
Asit salgılama	$\alpha 2; \beta 2$	İnhibisyon (hafif)	Artma
Gastrin salgılama	β	Artma	Artma
Barsaklar			
Tonus ve motilite	$\alpha 1, \alpha 2; \beta 1, \beta 2$	Azalma	Artma (parasempatik)
Duodenum HCO ₃ Salgısı	$\alpha 2$	Azalma	Artma
Sifinkterler	$\alpha 1$	Kasılma (genellikle)	Gevşeme (genellikle)
Salgılama	$\alpha 2, \beta 2$	İnhibisyon (hafif)	Artma
Safra kesesi ve yolları	$\beta 2$	Gevşeme (hafif)	Kasılma (hafif)
Özefagus alt sifinkteri	$\alpha; \beta$	Büzülme++; gevşeme+	-
Mesane			
Fundus (detrusor)	$\beta 2$	Gevşeme (hafif)	Kasılma
Trigon ve sifinkter	$\alpha 1$	Kasılma	Gevşeme
Üreter			
Tonus ve motilite		Artma (genellikle)	Artma (?)
Uterus	$\alpha 1, \beta 2$	Kasılma; gevşeme	Değişik
Erkek seks organları			
Erektıl yapıların damarları	$\alpha 1$	Arteriyol büzülmesi	Ereksiyon
Vezikula seminalis ve vas deferens	$\alpha 1$	Kasılma (ejakülasyon)	-
Adrenal medulla	Nikotinik	Adrenalin ve noradrenalin salgılanması (kolinerjik)	-
Karaciğer	$\beta 2, \alpha 1$	Glikojenoliz, hiperlaktikasidemi, kasılmada artma	-
İskelet kası	$\beta 2$	Glikojenoliz, hiperlaktikasidemi, kasılmada artma	-
Yağ dokusunda lipoliz	$\beta 1, \beta 2, \beta 3, \alpha 2$	Artma++ (kalorijenez), azalma+	-

Pankreas (endokrin) İnsülin salgılanması Glukagon salgılanması Somatostatin salgılanması Pankreas (dış salgı)	$\beta 1, \beta 2$ $\alpha 1$ $\alpha 1$ β	Artma+; azalma++ Artma Artma Azalma	Artma Artma - Artma
Böbrek Jukstaglomerüler aparat Proksimal tubulus Hematopoetin salgılanması	$\beta 1, \beta 2$ $\alpha 1$ $\alpha 1$ β	Renin salgılanmasında artma++ Renin salgılanmasında azalma+ Na absorsiyonunda artma Artma	
Pineal bez Melatonin Salgılanması	β	Artma	-
Paratiroid bez sal- gılanmasında artma	β	Paratiroid hormon	?
Nörohipofiz	$\beta 1$	Vazopressin salgılama	?
Tiroid Foliküller	$\alpha; \beta$	THS'ye bağlı saliverilmesinin inhibisyonu; THS yokluğunda salgının artması	?
C hücreleri	β	Kalsitonin salgısında artma	?
Trombositler	$\alpha 2$	Agreabilitede artma (adrenaline bağlı)	
* İkinci sütunda noktalı virgülün solundaki reseptör tipleri, üçüncü sütundaki noktalı virgülün solundaki etkiden sorumludur. Sağda kalanlar arasında da aynı ilişki geçerlidir.			

2.2. Beta-blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri

Beta-blokerlerin çeşitli efektör hücrelerde beta-adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkileri ortak özelliklerinin esasını oluşturur. Beta-blokerler arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Bu farklılık veya benzerliklere göre aşağıdaki beş temel gruba ayrılırlar(9,11,12) .

2.2.1. Selektiflik (Seçicilik)

Halen tedavide kullanılan beta-blokerlerin çoğu, β_1 ve β_2 -reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisinde aynı derecede bloke ederler; bunlara selektif olmayan (non-selektif) ilaçlar adı verilir.

Buna karşılık, başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol, nebivolol ve seliprolol ise β_1 -reseptörlere karşı, β_2 -reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı normal dozlarda; β_2 -reseptörlerin blokajı aracılığı ile oluşan etkileri (bronkokonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon ve metabolik etkiler gibi) belirgin bir derecede oluşturmaksızın, β_1 -reseptörlerin blokajı aracılığı ile kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar. Çünkü kalpte sempatoadrenal tonusun oluşmasında β_1 -reseptörleri aracılık eder. Bu nedenle β_1 -reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı da verilir. β_2 -reseptör blokajı; beta-bloker ilaçların yararı bakımından değil, yan etkileri bakımından önemlidir(9).

2.2.2. İntrensik Sempatomimetik Etkinlik (İSE)

Bazı beta-bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler; yani beta-reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler. Bu niteliğe sahip bir beta-blokerin net etkisi sadece intrensik sempatomimetik (agonistlik) etkisinin gücüne değil, çeşitli organlarda mevcut sempatik tonus ve kanda dolaşan adrenal ve noradrenalin düzeyine de bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda

sempatoadrenal etkinlik yüksekse, böyle bir ilacın bloker etkisi üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse veya organlarda sempatektomi yapılmışsa sempatomimetik etki gözükür, bloker etki maskelenir. İSE' si en yüksek olan beta-bloker pindolol' dür; diğer İSE' li ilaçlar oksprenalol, asebutalol, karteolol ve seliprolol' dur. İSE' li blokerlerin kalpte miyokardı deprese edici, iletimi yavaşlatıcı etkileri ve bronkokonstrüktör etkilerinin diğer ilaçlarınkine göre daha az olması beklenir(9) .

2.2.3. Lipofilikliğin Derecesi ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar

Başta propranolol (lipid/su partiyon katsayısı 1000' den fazla) olmak üzere, beta-bloker ilaçların çoğu fazla lipofiliktir.

Tablo 2.2. Beta-blokerlerin lipid/su partiyon katsayılarına göresınıflandırılması.

Lipofilik olanlar (log P>2)	Hidrofilik olanlar (log P≤1)	
Asebutalol	Atenolol	Seliprolol
Karvedilol	Betaksolol	Nadolol
Metoprolol	Bisoprolol	Sotalol
Propranolol	Karteolol	Tertatolol
Timolol		

Bu ayırımın klinik uygulama yönünden de önemi vardır. Hidrofilik ilaçlar mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilirler, fakat karaciğerden ilk geçişte fazla metabolize edilmezler, plazma proteinlerine daha az bağlanırlar ve hemodiyalizle vücuttan daha fazla uzaklaştırılabilirler. Bunlar daha çok böbrekten elimine edildikleri için, böbrek hastalıklarında dozlarının azaltılması gerekir. Eliminasyon yarılanma ömürleri uzun olduğu için lipofilik

ilaçlara göre daha uzun etkilidirler. Beyine az geçtikleri için santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili yan etkilere daha az neden olurlar. Buna karşılık kısa etki süreli olan lipofilik ilaçlar (propranolol gibi), stabil olmayan anjina, aritmiler ve akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda tercih edilebilirler; çünkü istenmeyen bir hemodinamik bozukluk oluştuğunda ilacın kesilmesi ile bozukluk daha çabuk düzelir. Çok kısa etkili esmolol böyle durumlarda tercih edilir.

Beta-blokerlerin lipid/su partiyon katsayılarının logaritmik değerine ($\log P'$ ye) göre sınıflandırılması Tablo 2.2' de gösterilmiştir .

2.2.4. Membran Stabilizasyonu

Propranolol ve diğer bazı beta-blokerler, uyarılabilen hücrelerin sitoplazma membranındaki Na^+ kanallarını bloke ederler; böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler. Lokal anestezi veya kalpteki etki bağlamında kinidin-benzeri etki denilen bu tür etkisi olan ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür. Ancak klinikte kullanılan dozlarda betabloker ilaçların bu etkinliği belirgin değildir(9).

2.2.5. Melez (Hibrid) Etkinlik

Beta-bloker etkilerine ilave olarak; kalp-damar hastalıklarının tedavisi bakımından yararlı etkileri de olan beta-blokerler tasarlanıp geliştirilmiştir.

Bunlardan seliprolol' un β_2 -agonisti olmasına bağlı vazodilatör ve bronkodilatör etkileri yanında α_2 -adrenerjik reseptör blokajı etkisi vardır. Akut etki olarak periferik damar direncinde artma değil, azalma yapar. Karvedilol' un α_1 -adrenerjik reseptör blokajı, antioksidan ve hafif kalsiyum kanal blokajı etkinliği vardır. Labetolol β -reseptörler yanında α_1 -reseptörleri de bloke eder; ancak bu iki tür etkinlik aynı molekülde değil, molekülün farklı stereoizomerlerinde bulunduğundan bu ilaç pseudohibrid

etkili kabul edilir. Nadolol ve tertalol' un renal vazodilatör etkinliği vardır. Bu iki ilacın ve olasılıkla diğer vazodilatör beta-blokerlerin tuz ve su retansiyonu yapma potansiyeli yoktur. Nebivolol damar endotelinde nitrik oksit sentazı stimüle ederek nitrik oksit (NO) salıverilmesini arttırarak vazodilatör etkinlik gösterir.

Beta-bloker bir ilacın, sayılan ilave etkileri onun hipertansiyon tedavisindeki değerini arttırır; ancak klinik denemelerle bu ilave etkilerin kronik uygulamada gerçekleşme ve sürdürülme derecesi sadece birkaç beta-bloker ilaç için (karvedilol gibi) gösterilmiştir. İlacın ilave olarak α 1-bloker etkisinin olması, onun lipid metabolizması üzerindeki sakıncalı etkilerini azaltabilir(9) .

Tablo 2.3 Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri

İlaç	Selektivite	Ise	Lipofiliklik	Oral Biyo Yararlanım(%)	Memran Stabilizasyonu	Beta Blokaj Gücü	Eliminasyon Yarı Ömrü
Propranolol	$\beta 1+\beta 2$	0	+	25-30*	++	1	2-5(K)
Oksprenolol	$\beta 1+\beta 2$	+	+	20-75*	+	0,5-1	1-2(K)
Pindolol	$\beta 1+\beta 2$	++	+	75-100	\pm	6	2-5(B+K)
Sotalol	$\beta 1+\beta 2$	0	0	90-100	0	0.3	7-16(B)
Nadolol	$\beta 1+\beta 2$	0	0	20-50	0	1	14-24(B)
Timolol	$\beta 1+\beta 2$	0	+	40-75	0	6	2-5(K)
Metoprolol	$\beta 1$	0	+	40-75*	\pm	1	3(K)
Atenolol	$\beta 1$	0	0	50-60	0	1	6-9(B)
Asebutolol	$\beta 1$	\pm	+	20-60*	+	0,3	2-7(K)
Esmolol	$\beta 1$	0	-	VY	0	VY	0.13
Betaksolol	$\beta 1$	0	0	80-90	0	6	10-25(K)
Bisoprolol	$\beta 1$	0	0	90	0	12	8-12(B+K)
Seliprolol	$\beta 1$	+	0	30-74	0	0.6	4-12(B)
Tertatolol	$\beta 1+\beta 2$	0	0	60*	0	24	3(K)
Karteolol	$\beta 1+\beta 2$	+	0	85	0	10	6(B)
Karvedilol	$\beta 1+\beta 2$	0	-	25-35	0	VY	7-12(K)
Labetolol	$\beta 1+\beta 2+\alpha$	0	-	24-40*	\pm	0.5	3-4

1. İlaçların beta-blokaj gücü propranolol' unki birim (1) olarak sayılmak suretiyle değerlendirilmiştir. Bunun terapatik etki gücünde pek önemi yoktur. Eşdeğer dozda verildiklerinde beta blokerlerin oluşturdukları etki birbirine eş değerdir, ne var ki düşük güçte olanların dozu bir miktar daha fazladır.

2. VY: Veri yok

3. *: Önemli ölçüde ilk geçişte eliminasyona uğrarlar

4. Parantez içinde başlıca eliminasyon organı gösterilmiştir (B:Böbrek, K:Karaciğer)

2.3. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri

Beta-bloker ilaçlardan propranolol, labetolol, nadolol, oksprenolol, pindolol, tertalol, timolol ve beta-bloker ilaç olarak kullanılmayan sotalol gibi ilaçlar selektif olmayan beta-bloker ilaçlardır.

Propranolol non-selektif beta-blokerlerin prototipidir. Tam bir antagonisttir, intrensik sempatomimetik etkinlik (İSE) göstermez .

Propranolol' un tedavi dozlarında oluşturduğu etkilerin büyük bir kısmı, kalp ve diğer organların beta-adrenerjik reseptörlerini bloke etmesine bağlıdır. Bu etkiler şunlardır:

a. Kalp-damar Sistemi ile İlgili Etkileri: Beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin majör terapötik etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Normal insanlar ile hipertansiyon veya miyokardiyal iskemi gibi kardiyovasküler hastalığı olanlarda bu etkilerin ayırımı önemlidir(13).

Miyokard ve kalbin diğer yapıları üzerindeki sempatoadrenal tonusu azaltarak veya ortadan kaldırarak kalbin çeşitli fonksiyonel parametreleri üzerinde önemli etkiler yapar. Bu etkilerin derecesi ve belirginliği ilaç verilmeden önce kalp üzerinde varolan sempatoadrenal tonusun derecesi ile doğru orantılıdır. İstirahat halinde tonus zayıf olduğu için, propranolol' un etkileri fazla belirgin olmaz; sempatik denervasyon yapılmış kalpte de mutad dozlarda belirgin bir etki yapmaz. Fiziksel egzersiz, hipoksi, tirotoksikoz, heyecan ve benzeri stres hallerinde sempatoadrenal tonus artmış olduğu için propranolol' un kardiyak etkileri belirgin olur. İskemik kalp hastalıklarında kalbi, sayılan stimülan etkenlerin aşırı stimülasyonundan korur(9) .

Kalbin kontraktilesini ve atım hızını azaltır (negatif inotropik ve kronotropik etki). Atım hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır(9,13) .

Propranolol ventriküllerin sistolik ejeksiyon hızını ve sistol esnasında ventrikül içinde basınç gelişmesinin hızını (dP/dt) azaltır; mekanik sistolu uzatır. Normal kimselerde diyastol-sonu kalp hacmini çok az değiştirir; fakat kronik koroner yetmezliği halinde ventriküllerin diyastol-sonu hacmini belirgin şekilde artırır. Propranolol kontraktileyi azaltması, debiyi düşürmesi ve

miyokard hücrendeki metabolik etkileri sonucu kalbin yaptığı işi ve oksijen tüketimini belirgin şekilde azaltır. Sağlıklı kişilerin egzersize karşı dayancını azaltır, performansını düşürür ve çabuk yorulma yapar; fakat anjinal hastalarda egzersize dayanıklılığı artırır .

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri kardiyak ritim ve otomatisite üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu etkilerin sadece β 1-reseptör blokajına bağlı olduğu düşünülmesine rağmen, insanlarda β 2-reseptörlerinde kalp hızı kontrolünde rolü olduğu sanılmaktadır(14) .

Kalpte iletim sistemini ve miyokard içinde impuls iletimini yavaşlatırlar; A-V iletimin süresini uzatır ve EKG' de P-R aralığını genişletirler. Sinoatriyal düğüm ve otomatisite gösteren diğer yapılarda diyastolik spontan depolarizasyonun hızını düşürür; otomatisiteyi inhibe ederler. Vücutta aşırı katekolamin salınımı veya dışardan beta-mimetik ilaç verilmesi ya da halotan gibi halojenli hidrokarbon genel anesteziğin vücutta katekolaminlerle etkileşmesi sonucu ortaya çıkan ektojik atışları önlerler(9) .

Bazı damar yataklarında bulunan ve damarları genişletmeye çalışan β 2-reseptörleri bloke ettikleri için, sempatoadrenal sistemin alfa-adrenerjik reseptörler aracılığı ile oluşturduğu vazokonstrüksiyonun baskıladığı vazodilatör etkiyi ortadan kaldırdıklarından, vazokonstrüksiyonu güçlendirirler. Akut verilişlerinde böylece, total periferik damar direncini arttırlar(9,13) .

Buna karşın, kalp debisini düşürmeleri nedeniyle kan basıncını arttırmaz, hafif düşürürler. Ağır egzersizin kan basıncında yaptığı yükselmeyi kısmen önlerler. Beyin damarları hariç, koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar; bu olayda bölgesel damar direncinin artması yanında kalp debisinin düşmüş olması da rol oynar. Miyokarda subepikardiyal kan akımını daha fazla azaltarak kanın redistribüsyonuna neden olurlar; bu antianjinal etki yönünden istenilen bir durumdur. İSE' si olanlar veya α 1-bloker etkisi ya da diğer temel etkileri nedeniyle vazodilatör etki yapan labetolol, karvedilol, nebivolol ve seliprolol gibi beta-blokerler, periferik damar direncini azaltırlar ve belirgin akut kan

basıncı düşmesi yapabilirler. Renal vazodilatör etkisi bulunan nadolol ve tertalol ile olasılıkla yukarıda sayılan vazodilatör ilaçlar dışında kalan beta-blokerler, böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürmeleri nedeniyle zamanla su ve tuz retansiyonuna neden olabilirler(9) .

Propranolol, hipertansiyonlu hastalarda her gün verilmek suretiyle kronik uygulanırsa, başlangıçta kalp debisini azalttığı için kan basıncını düşürür; ancak debi azalmasına total periferik damar direncinin artması eşlik ettiğinden kan basıncının düşmesi debi düşmesinden beklenene göre az olur, hatta kan basıncını yükseltir(9). Uzun süreli kullanıldığında total periferik damar direnci, progresif bir şekilde azalır ve ilaç verilmeden önceki düzeye döner(15) , hipertansiyonu olanlarda ise düşer(16) . Bu nedenle; beta-reseptör blokleri verilen hipertansiyonlu hastalarda bu ilaçların kan basıncını düşürücü etkisi birkaç haftalık latent bir süreden sonra doruk düzeye çıkar(9).

Propranolol splanknik alanda kan akımını azaltır, portal ven basıncını düşürür ve superior portosistemik kollateral dolaşımdaki kan akımını azaltır.

Ancak bu etki klinik bakımdan anlamlı olacak derecede değildir. Bundan dolayı, özefagus varisi nedeniyle kanama riski olan karaciğer sirozu hastalarında kanamayı önlemek için kullanılır(9).

b. Bronşlar: Propranolol gibi non-selektif beta-adrenerjik reseptör antagonistleri bronşiyal düz kaslarındaki β_2 -adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Böylece hava yollarının direncinde artma yaparlar. Zorlu ekspirasyon hacmini düşürürler. Bu etkiler normal pulmoner fonksiyonları olan sağlıklı bireylerde önemli derecede oluşmaz. Bronşiyal astımı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bu blokaj hayatı tehdit edici bronkokonstrüksiyona yol açabilir(9,13) .

c. Metabolik Etkileri: Beta-adrenerjik reseptörler yağ hücrelerindeki hormon duyarlı lipaz aktivasyonuna aracılık ederek, serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınmasını sağlarlar. Bu yükselmiş yağ asitlerindeki değişim egzersiz kasları için önemli bir enerji kaynağıdır(13) .

Yağ dokusunda sempatoadrenal tonusa bağlı olarak meydana gelen lipolizi, lipositlerin membranındaki β_1 (ve daha düşük derecede olmak üzere

β 3) reseptörleri bloke etmek suretiyle inhibe ederler(9) .

Bununla birlikte koroner arter hastalığı veya hipertansiyonu olan hastalarda İSE' si olmayan beta-blokerler trigliseritlerin plazma konsantrasyonlarını ılımlı bir şekilde artırabilirler ve yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) azaltabilirler. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) konsantrasyonu genellikle değişmez(17) .

İnsanda lipit metabolizması ile ilgili söz konusu etkiler β 1' e selektif bir ilaç olan metoprolol tarafından daha az derecede oluşturulduğundan bunların, β 2-reseptörlerin ve β 3-reseptörlerin blokajı ile ilgili olabilecekleri ileri sürülmüştür. Beta-bloker etkilerine ilave olarak α 1-blokeri veya intrensik sempatomimetik etkinliği olan ilaçlar lipid metabolizmasını etkilemeyebilir(9).

Sempatoadrenal aktivasyona bağlı karaciğerde glikojenolizin artması sonucu meydana gelen hiperglisemiye azaltırlar. Pankreasın sempatik sinirlerinin aktivasyonuna bağlı olarak gelişen insülin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İstirahat halinde normal kimselerde glisemi ve plazma immünoreaktif insülin düzeyi üzerinde belirgin etkileri yoktur; insülin enjeksiyonuna bağlı olarak glisemide meydana gelen düşmenin derecesini pek etkilemezler, fakat onun normal düzeye dönmesini belirgin şekilde yavaşlatırlar. Bunun nedeni, hipoglisemiye karşı refleks savunma reaksiyonu olarak gelişen sempatoadrenal hiperaktivitenin karaciğer üzerindeki glikojenolitik etkisini bloke etmeleridir. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda propranolol tedavisine başlanırsa hipoglisemi nöbetinin taşikardi, palpitasyon ve titreme gibi ön belirtileri propranolol ile baskılandığından hastanın önlem alma olanağı ortadan kalkar; hasta kolayca hipoglisemi komasına girebilir(9).

Propranolol' un karbonhidrat metabolizması ve insülin salgılanması üzerindeki etkileri, ilgili hücrelerde esas olarak β 2-reseptörlerin blokajına bağlıdır(9) .

Propranolol; insanda tiroid hormonu olan T4' ü daha etkin olan T3' e çeviren mikrozomal 5'-deiyodinazı inhibe eder; bu etki onun beta-bloker

etkisinden bağımsızdır(9) .

Beta-adrenerjik agonistler K⁺ plazma konsantrasyonunu başta iskelet kaslarında olmak üzere dokulara alımını arttırarak düşürürler. Epinefrin infüzyonu plazma K⁺ konsantrasyonunda düşmeye yol açar(18) . Stres

(Miyokard enfarktüsü gibi) durumlarında oluşan epinefrin konsantrasyonundaki önemli artışlar kardiyak aritmiler için predispoze olan hipokalemiye neden olabilir(19) . β_2 ve β_3 -adrenerjik reseptörlere yüksek afinitesi olan deneysel antagonist ICI 118 551, epinefrinin hipokalemik etkisini bloke eder(20) .

Egzersiz, çizgili kaslardan K⁺ çıkışında artmaya neden olur. Katekolaminler K⁺ un kas içine girişini arttırarak hiperkalemiyi tamponlar. Beta-bloker ajanlar bu tamponlayıcı etkiyi yok ederler(21) .

d. Renin Salgısının İnhibisyonu: Böbrekte jukstaglomerüler aparatın renin salgılanması sempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Kan basıncı düşmesi halinde olduğu gibi sempatik etkinliğin refleksi olarak artması veya renal sempatik sinirlerin deneysel olarak aktivasyonu renin salgısını arttırır. Renin salgısının sempatik kontrolünde jukstaglomerüler aparat hücrelerinin beta-adrenerjik reseptörleri rol oynar. Beta-blokerler artmış olan renin salgısını inhibe ederler. İstirahat durumundaki spontan renin saliverilmesi üzerine inhibitör etkileri fazla belirgin değildir(9) .

Bazı araştırmacılar plazma renin konsantrasyonu normal veya düşük olan hastalarla karşılaştırıldığında plazma renin düzeyleri yüksek olan hastalarda propranolol' un antihipertansif etkisinin dikkate değer olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte β -reseptör antagonistleri plazma renin düzeyleri düşük olan hastalarda da etkilidirler ve pindolol plazma renin aktivitesi üzerinde çok az etkili veya etkisiz olmasına karşın etkili bir antihipertansif ajandır(22) .

Propranolol, renin salgılanmasını inhibe edebilmesine karşın kalp debisini düşürüp böbrek kan akımını azalttığı için su ve sodyum tutulmasına neden olabilir(9).

e. Santral Sinir Sistemi (SSS)' ne Etkileri: Propranolol fazla lipofilik bir beta-bloker ilaç olduğu için SSS' ne kolayca girer. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halüsinasyonlar, korkulu ve canlı rüya görme, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapar. Nadiren katatoni ile kendini gösteren tam bir psikotik depresyon hali oluşturabilir(9). Beta-adrenerjik antagonistleri katekolaminlerin tetiklediği tremoru engelleyebilir(13).

2.4. Kardiyoselektif Beta-blokerlerin Farmakolojik Özellikleri

Beta-blokerlerin kardiyoselektiflikleri mutlak değil, görecelidir ve doza bağlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir; yüksek dozda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur. Yani β 1-reseptörlerle birlikte β 2-reseptörlere karşıda afinite gösterirler.

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların, selektif olmayanlara göre başlıca üstünlükleri şunlardır(9) :

- Astım ve diğer tür obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif beta-blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon yaparlar.
- Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstrüksiyon yaparlar. Daha önce değinilen vazodilatör etkili beta-blokerlerin kullanılması bu bakımdan daha uygundur.
- Diyabetli kimselerde insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirirler ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler.

Stabil anjina, hipertansiyon ve aritmilere karşı terapötik etkinlik bakımından kardiyoselektif ilaçlarla, selektif olmayanlar arasında bir fark yoktur. Fakat, selektifliğin göreceli olması nedeniyle, kardiyoselektif ilaçların astım ve yukarıda sayılan diğer hastalık durumlarında daha güvenli oldukları kesin değildir.

Selektif olmayan beta-blokerler gibi, selektif olan beta-blokerler arasında da İSE, membran stabilizasyonu ve farmakokinetik özellikler bakımından farklar vardır. Bu farklılığın klinik yönü non-selektif beta-blokerler

için belirtildiği gibidir(9) .

2.5. Beta-blokerlerin Farmakokinetiği

Beta-bloker ilaçların bir kısmının (propranolol, oksprenolol, labetalol, metoprolol ve asebotalol gibi oldukça lipofilik nitelikte olanlar) ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından absorpsiyonları tam veya tama yakın derecede olur; ancak sistemik biyoyararlanımları %10-75 arasında kalır.

Bunun nedeni sayılan ilaçların karaciğerde ilk geçişleri sırasında ilk-geçiş eliminasyonuna önemli ölçüde uğramalarıdır(9) .

Beta-blokerlerin çoğu kısmen veya tamamen CYP2D6 tarafından metabolize edilir. 63' ten fazla fonksiyonel CYP2D6 gen varyantı

Tanımlanmıştır(23) ve bunlar durmuş, azalmış, normal veya çok hızlı enzim aktivitesine neden olan allel' lere ayrılmıştır(24) .

Amiodaron, kinidin, simetidin ve bazı antidepresan ilaçlar bu enzimi inhibe ederler. Vurgulanması gereken bir nokta, lipofilik ilaçların çoğunun ilk geçişteki inaktivasyon derecelerinin bireyler arası büyük değişkenlik göstermesidir. Anılan ilaçların terapötik dozları da buna uygun olarak bireysel farklılık gösterir ve yeterli bir tedavi için dozun ayarlanması uzun zaman alabilir(9).

Propranolol' un belirli bir dozu bir grup hastaya oral yoldan verildiği zaman, meydana gelen kan konsantrasyonlarının değişik olduğu ve en yüksek değerin en düşük değerin yirmi katına yakın bulunduğu, hastalardaki değerlerin bu geniş aralık içinde dağılmış olduğu saptanmıştır(9,13). Bu ilaçların parenteral dozları ile oral dozları arasında oldukça büyük fark vardır(9).

Atenolol, betaksolol, sotalol, nadolol, seliprolol, tertalol, karteolol ve pindolol gibi beta-blokerler karaciğerden ilk geçişte önemsiz derecede metabolize edilirler; ancak bu ilaçların çoğu mide-barsak kanalından %50-90 oranında absorbe edilirler, pindolol ve sotalol ise yaklaşık %100 oranında absorbe edilirler. Bunların dozları bireyler arasında genellikle fazla

değişkenlik göstermez ve dozlarının ayarlanması daha kolay yapılabilir. Bu ilaçlar fazla lipofilik olmayan (hidrofilik) ilaçlardır(9) .

Beta-blokerler plazmada proteinlere (albümin ve α 1-asidik glikoproteine) değişik oranlarda bağlanırlar. Genellikle lipofilik olanlar proteinlere daha yüksek oranda bağlı bulunurlar. Metoprolol lipofilik bir ilaç olduğu halde proteinlere az bağlanan blokerlerden biridir. Akut miyokard enfarktüsü, infeksiyon vb. stres durumlarında, plazma α 1-asidik glikoprotein düzeyi yükseldiğinden beta-blokerlerin bağlanmaları artar, farmakokinetiklerinde ve etkinliklerinde değişme olabilir(9) .

Propranolol ve benzeri lipofilik ilaçlar büyük oranda karaciğerde ve metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda bu ilaçların eliminasyonları yavaşlar ve vücutta birikebilirler; bunun için doz azaltılması gerekir. Aynı önlemi, konjestif kalp yetmezliği gibi karaciğer kan akımının azaldığı durumlarda da almak gerekebilir(9) .

Propranolol' dan başka asebutolol, karvedilol, metoprolol ve tertatolol gibi ilaçlar da karaciğerde aktif metabolitlere dönüşürler. Aktif metabolitin eliminasyon yarılanma ömrü, ana ilaca göre daha uzun olabilir. Örneğin, asebutolol' un eliminasyon yarılanma ömrü 2-7 saat olduğu halde, onun aktif metaboliti olan diasetolol' unki 8-12 saattir.

Seliprolol, atenolol, betaksolol ve nadolol en az lipofilik veya en hidrofilik olan beta-blokerlerdir. Bunlar (betaksolol hariç) karaciğerde metabolize edilmeksizin, olduğu gibi ve tümüyle böbreklerden itrah edilirler. Glomerüler filtrasyon hızı azalmış hastalarda bu ilaçların dozları azaltılmadığı takdirde vücutta birikirler ve plazma konsantrasyonları toksik düzeye çıkabilir. Beta-blokerlerin farmakokinetik profilleri Tablo 2.4' de gösterilmiştir(9) .

Beta-blokerlerin eliminasyon yarılanma ömürleri oldukça farklıdır (tablo 2.3). Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle eliminasyona uğrayanlarda bu süre genellikle kısadır. Karaciğerde fazla değişmeyen, esas olarak böbreklerden atılan hidrofilik beta-blokerlerin eliminasyon yarılanma ömürleri ve etki süreleri propranolol ve diğer lipofilik ilaçlarınkinden uzundur. Ancak metoprolol ve pindolol gibi ilaçların eliminasyon yarılanma ömürleri kısa

olduğu halde, etkileri uzun sürer ve günde tek doz şeklinde alınabilirler. Halen antiaritmik ve antihipertansif olarak kullanılan esmolol, eritrositlerin asetilkolinesterazı tarafından parçalanır, eliminasyon yarılanma ömrü 8 dakika kadardır ve çok kısa etkilidir; sadece intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Kardiyoselektif ilaçlar olan betaksolol, bisoprolol ve seliprolol' un eliminasyon yarılanma ömürleri atenolol' un ki gibi uzundur(9) .

Tablo 2.4. Beta-blokerlerin farmakokinetik profili(9) .

İlaç	Oral biyoyararlanım	Karaciğerden ilk geçişte inaktivasyon	Başlıca eeliminasyon yolu	Aktif metabolit oluşumu	Proteine bağlanma (%)
Propranolol	25-30	+	KB	+	93
Oksprenolol	20-25	+	KB		?
Pindolol	75-100	-	1.Bİ 2.KB		57
Metoprolol	40-75	+	KB		12
Atenolol	50-60	-	Bİ		<5
Asebutolol	20-60	+	1.Bİ 2.KB	+	84
Betaksolol	85-90		Bİ		?
Sotalol	90-100	-	Bİ		54
Nadolol	20-50	-	Bİ	+	20
Timolol	40-75	-	1.KB 2.BL		60

1. Eliminasyon yarılanma ömürleri tablo 2.3' te gösterilmiştir.
2. Biyoyararlanımın tam olmaması bazı ilaçlar için absorpsiyonun tam olmamasına değil, karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilmeye bağlıdır.
3. KB: Karaciğerde biyotransformasyon
4. Bİ: Böbreklerden itrah: Nadololun yaklaşık %100' ü değişmeden itrah edilir. En az değişmeden itrah edilen asebutolol olup % 15' i değişmeden itrah edilir.

Beta-bloker ilaçlar plasentayı geçip fetal dolaşıma girebilirler; doğuma yakın bu ilaçları alan kadınlardan doğan yenidoğanda bradikardi, hipotansiyon ve hipoglisemi bulunabilir. Bu ilaçlar süt ile itrah edilebildiklerinden emzirilen bebeğe geçebilirler.

Propranolol birçok ilacın hepatik klirensini azaltır. Bu iki mekanizma ile olur:

- Propranolol hepatik kan akımını %25' e kadar çıkabilen bir oranda azaltır.
- Hepatositlerde mikrozomal enzimleri kısmen inhibe eder. Bu etkileri, diğer birçok beta-bloker de gösterir(9) .

2.6. Beta-blokerlerin Kullanıldığı Yerler

2.6.1. Hipertansiyon

Beta-blokerler 30 yılı aşkın süredir hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Halen ulusal ve uluslararası rehberlerde ilk seçenek ajan olarak tavsiye edilmektedir(25,26).

Geniş, çok merkezli klinik çalışmalarda beta-blokerlerin yüksek riskli hipertansif hastalarda kardiyovasküler morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir(27) .

Beklenenden farklı olarak ilginçtir ki; hipertansiyon için beta-blokerlerin kullanımı 30 yılı aşmasına rağmen, hiçbir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında beta-blokerlerin hipertansif hastalarda monoterapötik kullanımının mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilememiştir(28).

Beta-blokerler plaseboyla karşılaştırıldığında kan basıncını düşürür. Bununla birlikte, diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında betablokerlerin kan basıncını düşürücü etkisi suboptimaldir(29) .

Komplike olmayan hipertansiyonlu hastalarda beta-blokerlerin monoterapötik olarak veya ilk seçenek ajan olarak kullanılmasını destekleyecek delil veya yeterli veri yoktur. Komplike olmayan hipertansiyon

hastalarında beta-blokerler ilk seçenek ajan olarak kullanılmamalıdır. Bununla birlikte diğer çeşitli antihipertansif ilaç tedavisi alan kontrol edilemeyen hipertansiyon hastalarında ve komplike olan hipertansiyon hastalarında tedavide son seçenek ajan olarak göz önünde tutulmalıdır(28) .

Beta-bloker ilaçlardan selektif olmayanlarla selektif etkili olanlar arasında antihipertansif etkinlik yönünden belirgin bir fark yoktur. Çeşitli beta-blokerlerin antihipertansif etkilerinin gücü, onların β 1-reseptörleri bloke etme gücü ile paralellik gösterir; başka bir deyişle, β 1-reseptörleri eşit derecede bloke eden dozlarda verildiklerinde, antihipertansif etkileri eşit derecededir(9).

Beta-blokerlerin hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürmelerinin mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Betablokerlerin vazodilatasyon yapmalarını ve böylece total periferik damar direncini düşürmelerini açıklamak için ileri sürülen etki mekanizmaları şunlardır(9) :

a. Renin salgılanmasının inhibisyonu: Sempatik sinir sistemi böbrekten renin salgılanmasını kontrol eder ve bu sistemin jukstaglomerüler hücrelerinin beta-reseptörleri düzeyinde blokajı renin salgılanmasının inhibisyonuna neden olur.

b. Baroreseptör duyarlılığının arttırılması: Beta-blokerlerin sinüs caroticus ve baroreseptörler içeren diğer arter çeperlerinde, niteliği henüz aydınlatılamayan lokal etkileriyle, bu yapıların distansibilitelerini

(gerilebilirliklerini) arttırdıkları ve onların kan basıncına duyarlılıklarını yükselttikleri ileri sürülmüştür.

c. Sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin azalması: Uzun süre beta-bloker ilaç uygulanan ratlardan hazırlanan izole portal ven şeritlerinde, adrenerjik sinir uçlarının elektriksel stimülasyonu ile oluşturulan kasılmaların azaldığı; fakat dışardan noradrenalin katılması sonucu oluşan kasılmaların azalmadığı saptanmıştır. Bu ve benzeri bulgular; kronik beta-bloker tedavisinin, periferde adrenerjik sinir uçlarından salıverilen noradrenalin miktarını azaltarak damarlarda vazodilatasyon yapabileceğini öne sürmektedir.

d. Beyin sapındaki sempatik merkezlerin inhibisyonu: İntrasisternal olarak enjekte edilen propranolol, atenolol ve diğer bazı betablokerlerin hipertansif veya normotansif deney hayvanlarında kan basıncını düşürdüğü ve bradikardi yaptığı saptanmıştır.

Antihipertansif etkinin özelliği: Sistolik kan basıncını, diyastolik kan basıncından daha fazla düşürürler. Fiziksel egzersiz esnasında kan basıncında fizyolojik olarak meydana gelen artmayı azaltırlar. Sempatolitik ilaçlar ile tedavide sorun oluşturan ortostatik nitelikteki hipotansiyon, seksüel fonksiyonlardaki bozukluklar ve belirgin bir mental yavaşlama bu ilaçlarla tedavi esnasında nispeten az görülür. Diğer antihipertansif ilaçların çoğunun yaptığından farklı olarak, kan basıncındaki düşme hem ayakta ve hem de yatar durumda belirgindir. Uzun süre kullandıkları zaman hipotansif etkilerine karşı tolerans gelişmez. Esansiyel hipertansiyon yanında renal kaynaklı sekonder hipertansiyon olgularında da etkilidirler(9).

2.6.2. Stabil Anjina

Beta-blokerler kalbin atış hızını, kontraktilesini, debisini ve ayrıca bazen arteriyel kan basıncını da düşürerek miyokardın oksijen gereksinimini önemli derecede azaltırlar. Kalp hızındaki azalma sonucu koronerlerin diyastolde dolma süresini uzatırlar ve miyokardın perfüzyon olanağını arttırırlar. Bu temel etkiler sonucu stabil anjinada nöbet sıklığını azaltırlar. Normal bir kimsede egzersiz kapasitesini kısıtladıkları halde, anjinalı hastada egzersize dayancı arttırırlar. Bu olumlu etkilerine karşılık, antianjinal etkinlikleri yönünden olumsuz sayılan etkileri de vardır. Şöyle ki damarların β_2 -reseptörlerini de bloke ettiklerinden onların üzerindeki genişletici sempatoadrenal tonusu da kaldırırılar. Bu nedenle koroner damar yatağında vazodilatasyon yapmazken bunun yanında dolaylı vazokonstrüktör etki potansiyelleri nedeniyle arteriyoller rezistansı arttırırlar. Stenozlu arter segmentinde büzölmeye neden olabilirler ve sonuçta koroner kan akımını azaltabilirler. Sol ventrikülün diyastol sonu basıncını arttırabilirler; ejeksiyon süresini uzatırlar(9).

Stabil anjının tedavisinde, beta-blokerler nitratlardan sonra ikinci sırayı alan önemli ilaçlardır. Bu amaçla, devamlı alınmak suretiyle nöbetlerin kronik profilaksisi için kullanılırlar. Anjina olgularının %20 kadarında beta-blokerlerin etkisiz olduğu görülmüştür; bu olgularda nitratlarla veya kalsiyum kanal blokerleri ile kombinasyonları başarılı sonuç alınmasını sağlar(9).

ACC/AHA komitesi beta-blokerleri kronik stabil anjina tedavisinde ilk seçenek olarak tavsiye etmektedir(30). Bu öneriyi iki temel delile dayanarak yapmaktadır: Birincisi, beta-blokerlerin post-miyokard enfarktüsü hastalarında mortaliteyi azalttığı delilidir. İkincisi ise beta-blokerlerin hipertansiyonda yararlı etkilerine dayanmaktadır ve rehberler beta-blokerlerin mortaliteyi azalttığına inanmaktadır(28). Son zamanlarda Opie(31), daha önceden miyokard enfarktüsü geçirmemiş stabil anjina hastalarında bir kalsiyum antagonistinin beta-blokerler kadar yararlı olabileceğini ve bu şekilde beta-blokerlerin seksüel disfonksiyon, azalmış egzersiz toleransı, kilo kaybı ve insülin rezistansı gibi olumsuz yan etkilerinin görülmeyeceğini belirtmiştir. Stabil anjina hastalarında, uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri beta-blokerler ile karşılaştırıldığında son noktada ölüm/miyokard enfarktüsü, anjinal epizotların sıklığı veya nitrogliserin kullanımı açısından daha aşağıda değildir (32) ve bu nedenle kabul edilebilir bir alternatif olabilir(28).

2.6.3. Stabil Olmayan Anjina

Beta-adrenerjik reseptör blokerleri, unstabil anjina hastalarında akut miyokard enfarktüsü gelişme riskini azaltabilirler(33). Bu durumun patofizyolojisi komplekstir ve birbirine eklenen, altta yatan birçok faktörü kapsar. Bunlar; aterosklerotik plakların rüptürü ve trombus formasyonu, koroner arterlerin konstrüksiyonu ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacıdır(34). Bu hastalarda beta-blokerlerin yararlı etkileri muhtemelen miyokardiyal oksijen tüketimindeki azalmaya bağlıdır(35,36).

Variant (Prinzmetal' s) anjina hastalarında, anjının altta yatan asıl nedeni bir veya daha fazla koroner arterin vazospazmıdır(37). Nitratlardan ve kalsiyum kanal blokerlerinden farklı olarak, beta-blokerler koroner kan

akımını arttırmak için direk olarak koroner arterleri dilate etmezler. Dahası, vasküler beta-adrenoseptörlerin blokajı endojen katekolaminlerin neden olduğu vazodilatasyonu inhibe eder ve koroner arterlerde adrenoseptör orjinli vazokonstrüksiyonu şiddetlendirir (38,39). Bu yüzden, beta-adrenerjik reseptör blokerleri koroner vazospazmı kötüleştirebilir ve vazospastik anjina tedavisinde kontrendikedir.

2.6.4. Bazı Aritmiler

Propranolol, beta-bloker grubu ilaçlar içinde, antiaritmik olarak en fazla kullanılan ilaçtır. Propranolol' un antiaritmik etkisinin esas olarak betareseptörleri bloke etmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Söz konusu etki nedeniyle propranolol ve diğer beta-blokerler, adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ile adrenal medulladan salgılanan adrenalinin kalp üzerindeki etkisini antagonize ederek antiaritmik etki yaparlar.

Propranolol' un en önemli kullanım yeri supraventriküler taşikardilerdir. Bu tür taşikardileri geçirebilir ve tekrar oluşmasını önleyebilir. Atriyal flutter ve fibrilasyonu normale döndüremez. Fakat A-V düğümde iletimi inhibe ettiği için ventrikül atım hızını düşürür ve böylece hastanın şikayetlerinde kısmi bir iyileşme yapar.

Asebutalol; hem kardiyoselektif olması hem de intrinsik sempatomimetik etkisi olması nedeniyle prematür ventriküler kompleksleri bulunan hastaların tedavisinde diğer beta-blokerlere tercih edilir.

Esmolol atriyal fibrilasyon veya flutteri bulunan hastalarda, ameliyat sırasında veya sonrasında ventrikül hızının kontrolü ve dekompanzasyona yol açan sinüs taşikardisinin kontrolü gibi acil durumlarda kısa süreli betablokaj için kullanılır(9) .

Bazı çalışmalarda beta-bloker tedavisinin cerrahi süresince ve cerrahi sonrası 2 yıla kadar olan süreçte kardiyovasküler komplikasyonları (aritmiler dahil) ve mortaliteyi azaltabileceği belirtilmektedir(40,41) .

2.6.5. Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi ve Enfarktüs Sonrası Profilaksi (Sekonder Profilaksi)

Akut miyokard enfarktüsü sırasında ağrı ve anksiyete nedeniyle kanda dolaşan katekolaminler artar; ayrıca koroner damar yatağındaki iskemi, adrenerjik sinir uçlarından katekolamin salıverilmesini artırır. Katekolaminler, enfarktüsün olduğu, oksijen sağlanması ileri derecede azalmış miyokard bölgesinde ve çevresinde oksijen tüketimini arttırarak göreceli oksijen yetmezliğini arttırırlar. Böylece nekroz oluşmasını ve gelişmesini kamçılarlar. İskeminin artması, re-entry ve dolayısıyla tehlikeli aritmilerin ortaya çıkmasını da kolaylaştırır. Bu nedenle akut miyokard enfarktüsünde, katekolaminlerin etkisini antagonize etmek ve enfarktüslü bölgeyi korumak, genişlemesini önlemek ve ventrikül taşiaritmisi gelişmesini engellemek için atenolol ve metoprolol tedavide etraflı bir şekilde denenmişlerdir. Enfarktüs bölgesinin genişlemesini kısıtladıkları ve ventrikül fibrilasyonu insidansını azaltabildikleri genellikle saptanmıştır. Ancak bazı olgularda istenmeyen sonuçlar da alınmıştır(9) .

Son zamanlarda yapılan COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction) çalışmasında; akut miyokard enfarktüsünde erken beta-bloker tedavisinin ventriküler fibrilasyon ve reenfarktüs riskini azalttığı fakat kardiyojenik şok riskini %30 arttırdığı bulunmuştur. Kardiyojenik şok riski, 70 yaşın üstündeki hastalarda, sistolik kan basıncı 120 mm-Hg' nın altında olan hastalarda, kalp hızı 110 vuru/dakika' dan yüksek olan hastalarda ve Killip III kalp yetmezliği olan hastalarda en yüksekti (42). Bu nedenle akut koroner sendromu olan hastalarda, hemodinamik stabilite sağlanana kadar akut beta- blokaj ertelenmelidir(28) .

Akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, yeniden enfarktüs oluşmasını ve ani ölümleri önlemek bakımından profilaktik olarak devamlı oral beta-bloker uygulanması yani sekonder profilaksi başarılı olur. Bunun için metoprolol, atenolol, asebutolol, propranolol ve timolol uygundur. Sol ventrikül disfonksiyonu varsa karvedilol ve yavaş salınan metoprolol

tercih edilir. Bu uygulama en az 2-3 yıl sürdürülmelidir(9) .

Akut miyokard enfarktüsü sonrası propranolol uygulamasının mortaliteyi azalttığı ilk kez 1965' te rapor edildiğinden günümüze kadar geçen zamanda, daha önceden miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda beta-blokerlerin mortaliteyi azalttığına dair deliller artmıştır. Bu deliller randomize çalışmaların meta-analizlerinden(43) ve gözlemsel çalışmalardan(44) gelmektedir. Prospektif çalışmalarda beta-blokerlerin mortaliteyi yaklaşık olarak %23 azalttığı, gözlemsel çalışmalarda ise %40' a varan oranda azalttığı gösterilmiştir(43,44) . Post-MI hastalarında beta-blokerler için bu kadar güçlü delil olmasından dolayı hastalar uygun olduğunda beta-blokajın faydalarından mahrum bırakılmamalıdır(28) .

2.6.6. Hipertiroidizm

Bu hastalıktaki belirtilerin çoğu dokuların sempatoadrenal uyarıya karşı duyarlılığının artmış olmasına bağlıdır. Bu nedenle beta-bloker ilaçlar kardiyovasküler semptomların tedavisinde, antitiroid ilaçlarla yapılan tedaviye yardımcı olarak veya cerrahi girişimden önce tek başlarına kullanılırlar. Taşikardi, palpasyon, sinirlilik, anksiyete, hiperkinezi ve tremoru azaltırlar. Propranolol plazmada triiyodotironin düzeyini düşürür, fakat bu değişiklik diğer bazı beta-blokerler tarafından oluşturulmaz. Beta-blokerler tiroid bezinin vasküleritesini azaltarak cerrahi girişimi kolaylaştırırlar(9,13) .

2.6.7. Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopati

Beta-blokerler, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopatisi olan hastalarda semptomların azaltılmasında ve ani kardiyak ölümün engellenmesinde etkilidir(45) .

Miyokardı gevşeterek, aortun sol ventrikülden çıktığı bölgedeki fonksiyonel darlığı azaltırlar ve ventrikülün önündeki yükü hafifletirler(9) .

2.6.8. Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği hastalarında, beta-blokerlerin başlangıçtaki geçici negatif inotropik etkilerinden dolayı geleneksel olarak kontrendike olduğu düşünölmüdü. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda, sürekli olarak beta-bloker tedavisinin önemli ölçüde mortaliteyi (~%30) ve morbiditeyi azalttığı, aynı şekilde semptomları ve hastanın iyilik halini düzelittiği gösterilmiştir(46,47) .

Sistolik ventriköl disfonksiyonuna bağlı, hafif veya orta derecedeki (ejeksiyon fraksiyonu <%35), stabil seyreden, ACE inhibitörlerine ve diüretiklere yeterli cevap vermeyen konjestif kalp yetmezliği hastalarında, özellikle miyokard iskemisi de varsa, bisoprolol, karvedilol ve yavaş salınan metoprolol gibi kardiyoselektif beta-blokerler, birinci sıra ilaçlara ek olarak düşük dozlarda başlanıp duruma göre arttırılarak kullanılırlar(9) .

Beta-blokerlerin konjestif kalp yetmezliği tedavisindeki başlıca etki mekanizmaları şunlardır(9) :

- Aşırı sempatik stimölasyona ve yetmezlik halindeki miyokardda kolaylaştırıcı faktörlere bağlı olarak öldürücü olabilen, tehlikeli ventriküler aritmilerin önlenmesi.
- Miyokard dokusunda kalp yetmezliği oluşması sırasında gelişen ve ventrikölün hacimce gelişmesine yol ačan yeniden yapılanmanın (remodelling) önlenmesi ve ventriköl hacminin küçültülebilmesi.
- Miyokard hücrelerinde enerji üretilmesindeki bozukluğu düzeltmeleri ve oksidatif stresi azaltmaları.

2.6.9. Migren

Propranolol, metoprolol ve timolol migren profilaksisinde etkilidir. Etki mekanizması bilinmemektedir(9,13) ve bu ilaçlar migrenin akut ataklarının tedavisinde kullanışlı değildir(13) .

2.6.10. Feokromositoma ve Benzeri Durumlar

Bu hastalığın radikal tedavisi, cerrahi girişim ile tümörün çıkartılmasıdır. Hastayı ameliyata hazırlamak için ve ameliyat esnasında, alfa-bloker ilaçlara ilave olarak beta-blokerler kullanılabilir.

Beta-mimetik etkili sempatomimetik ilaçlarla olan zehirlenmelerde ve “klonidin-rebound fenomeni” gibi dolaşımda katekolamin düzeyinin arttığı durumlarda da aynen feokromositoma tedavisinde olduğu gibi kullanılırlar(9) .

2.6.11. Glokomun Lokal Tedavisi

Beta-blokerler intraoküler basıncı muhtemelen aquöz humör salgısını azaltarak düşürürler(13) .

2.6.12. Anksiyete

Propranolol ve diğer beta-blokerler, anksiyetenin provoke ettiği durumlarda ve toplum önündeki bireylerde akut panik sendromların kontrolünde etkilidir(48) . Taşikardi, kas tremorları ve artmış sempatik aktivitenin diğer belirtilerini azaltırlar. Propranolol esansiyel tremorun tedavisinde de kullanışlı olabilir (13).

2.6.13. Portal Hipertansiyon

Karaciğer sirozunun neden olduğu portal hipertansiyon hastalarında varis kanamalarının primer engellenmesinde propranolol ve nadolol etkilidir (49).

Sirozlu hastalarda oluşan portal hipertansiyon ile buna bağlı özefagus varislerinin kanama sıklığı profilaktik propranolol uygulaması ile portal kan basıncının düşürülmesi sonucu azaltılabilir. Portal kan basıncı azalması splanknik bölgede kan akımının azalmasına bağlıdır. Damarların β 2-reseptörlerini fazla etkilemeyen kardiyoselektif blokerlerin bu endikasyondaki

değeri propranololunki kadar değildir(9) .

2.7. Yan Etkileri

Beta-blokerler genellikle iyi tolere edilmezler ve bu tedavilere uyum oranı yüz güldürücü değildir (28). Randomize kontrollü çalışmaların yapılan bir meta analizinde, tedaviyi sonlandırma riski diüretiklerle karşılaştırıldığında %80 ve renin anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS) blokerleri ile karşılaştırıldığında %41 daha fazla olduğu gösterilmiştir(50).

Beta-blokerlerin yan etkileri beta-reseptör blokajına bağlı olanlar ve olmayanlar olarak iki ana grupta toplanabilirler (9).

2.7.1. Beta-reseptör Blokajına Bağlı Yan Etkiler:

a. Gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler: Beta-blokerler oral alındıklarında bulantı, kusma, diyare ve gaz şikayetleri gibi gastrointestinal bozukluklar nispeten sık görülür. İlacın yemekten sonra alınması bu belirtileri azaltır.

b. Bronkokonstrüksiyon: Astımlı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda beta-blokerler astım nöbetine neden olabilirler. Normal kimselerde de havayollarının rezistansını arttırırlar; fakat bu sorun oluşturacak derecede olmaz. Beta-blokerlerin yaptığı bronkospazm adrenalin ve diğer beta-mimetik ilaçlarla kolay giderilemez; onlara rezistans gösterir, fakat teofiline duyarlıdır.

c. Kalp yetmezliği: Kalp yetmezliği eğilimi olan olgular hariç tutulursa, beta-bloker ilaçlarla tedavi sırasında konjestif kalp yetmezliği oluşması insidansı %1-3' ü geçmez.

d. Sinüs bradikardisi ve A-V blok: Kalpte başka bir anormallik yoksa, beta-bloker ilaçlarla tedavi sırasında kalp atım hızının 50' ye kadar düşmesi genellikle bir sorun oluşturmaz. A-V blok ve aşırı bradikardi gerekirse atropinle düzeltilebilir.

e. Glukoz intoleransı: Beta-blokerler dozları ve veriliş süreleri ile orantılı bir şekilde glukoza toleransı azaltırlar. Açlık kan şekerinde 20-30 mg/dl' ye kadar varan bir derecede yükselme yapabilirler. Hiperosmolar non-ketotik koma eğilimi yaratan durumlarda koma olasılığını artırırılar. Glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri pankreastan insülin salgılanmasını ve dokuların insüline duyarlılığını azaltmalarına bağlıdır. Öte yandan, insülin veya sulfonilüre türevi oral antidiyabetik ilaç uygulanan hastalarda onların yaptıkları hipogliseminin şiddetini ve süresini, hipoglisemiye tamponlamaya çalışan refleks sempoadrenal etkinliği azaltarak, artırırılar. Ayrıca hipogliseminin haberci belirtilerinden bazılarını (taşikardi ve tremor gibi) maskeleyebilirler. Hipoglisemi sırasında salıverilen katekolaminlerin alfa-mimetik etkinliğini artırarak hipertansif krize neden olabilirler. Glukoz metabolizması ile ilgili bu yan etkiler kardiyoselektif ilaçlarla daha az olur.

f. Lipid metabolizmasının bozulması: Propranolol' un ve diğer beta-blokerlerin, insanda uzun süre kullanıldığında, kanda trigliseridlerin düzeyini ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterolünü artırdığı, düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) düzeyini değiştirmediği, öte yandan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir.

g. Egzersize toleransın azalması: Beta-blokerler kalp debisini ve çizgili kas kan akımını azaltmaları ve egzersiz sırasında bu parametrelerde oluşması beklenen refleks artmayı frenlemeleri nedeniyle, egzersize toleransı ve kasların performansını azaltırlar.

h. Periferik kan akımı azalmasına bağlı diğer yan etkiler: Hafif periferik damar hastalığı bulunan kimselerde beta-bloker tedavisi, intermitent klodikasyon veya Reynaud sendromunun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. İlerlemiş olgularda klodikasyon veya Reynaud krizlerini sıklaştırırılar; ekstremitelerde gangrene neden olabilirler. Normal kimselerde bile cilt kan akımının azaltılmasına bağlı olarak üşümeye ve el ve ayaklarda soğumaya neden olabilirler. Periferik kan akımının azalması, periferik damar direncinin değişmesinden ziyade, kalp debisinin azalmasına bağlıdır.

Kesilme sendromu ve "rebound" olayı: Beta-blokerlerle uzun süre

ve düzenli bir şekilde tedavi gören hastalarda ilacın birden kesilmesi bazı olgularda birkaç gün süren kesilme sendromuna neden olur. Bunun belirtileri bir organ bozukluğu bulunmayan hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı yükselmesi, taşikardi, palpasyon, tremor, genel bir kırıklık, terleme ve baş ağrısıdır. Hasta anjinalı ise bu belirtiler yanında anjina nöbetlerinin sıklaşması, tehlikeli ventriküler aritmiler, miyokard enfarktüsü ve hatta ani ölüm olabilir. Kesilme sendromu, ilaç kesildikten birkaç gün sonradan iki haftaya kadar uzayan süre içinde ortaya çıkar. Bu süre içinde adrenalın veya noradrenalin intravenöz infüzyonla verildiğinde, bunlara duyarlılığın artmış olduğu görülebilir. Yukarıda sayılan komplikasyonların oluşumunda, kalp-damar sisteminde uzun süren beta-blokajın, beta-reseptör dansitesini artırarak sempatik stimülasyona karşı aşırı duyarlılık yapmasının ve ayrıca koronerlerdeki lezyonun beta-bloker tedavinin sağladığı şemsiye altında belirtisiz bir şekilde zamanla fazlalaşmış olmasının katkısı vardır. Kesilme sendromunu önlemek için, uzun süre beta-bloker ilaç tedavisi gören hastalarda ilaç birden kesilmemelidir; ilacın dozu 1-2 hafta içinde giderek azaltılarak kesilme yavaş yapılmalıdır.

2.7.2. Beta-reseptör Blokajına Bağlı Olmayan Yan Etkiler:

a. SSS ile ilgili yan etkiler: Propranolol ve onun gibi SSS' ne kolayca geçebilen lipofilik beta-bloker ilaçlar letarjiye, baş dönmesine, mental depresyona, belleğin bozulmasına ve psikotik bozukluklara neden olabilirler.

b. Diğer ilaçlar gibi beta-bloker ilaçlar da cilt, mukoza ve kemik iliği ile ilgili çeşitli tipte alerjik belirtilere neden olabilirler. Beta-blokerler psöriaziform, likenoid veya ekzematöz cilt lezyonlarına neden olabilir. Pindolol, yüksek dozda, kan basıncını artırabilir; nadiren sistemik lupus eritematozus sendromu oluşturduğu bildirilmiştir.

c. Beta-blokerleri uzun süre kullanan erkeklerde, %20-25 oranında impotans meydana geldiği bildirilmiştir.

d. Bu ilaçlar yüksek dozda, istirahat durumunda ki plazma potasyum düzeyini ve egzersiz sırasında meydana gelen artmayı yükseltirler; böylece

hiperkalemi yapabilirler.

e. Nadir olarak görülen yan etkileri arasında alopesi, geçici sağırılık, retroperitoneal fibrozis, Peyronie hastalığı ve ateş bulunur.

2.8. Beta-blokerlerin Kontrendikasyonları

2.8.1. Kalple İlgili Durumlar

Ağır bradikardiler, konjestif kalp yetmezliği, aort stenozu, kardiyojenik şok ve perikardit gibi düşük debili kalp hastalıkları, 2. ve 3. derece bloklar mutlak kontrendikasyonlardır. Fakat hastayı dijitalize etmek ve diüretik tedavisine başlamak koşuluyla beta-blokerler yetmezlikli hastalarda kullanılabilirler. Klinik belirti vermeyen kardiyomegali halleri, valvüler regürjitasyonlar, Prinzmetal anjinası (eğer tanı konulabilmişse) ve kalpte

iletimi bloke eden ilaçlarla (verapamil, kinidin ve benzerleri gibi) zehirlenmeler göreceli kontrendikasyonlardır.

2.8.2. Solunum Yolu Hastalıkları

Ağır bronşiyal astım mutlak kontrendikasyondur. Hafif astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, bazı akciğer enfeksiyonları ve alerjik rinit göreceli kontrendikasyonlardır; bu durumlarda kardiyoselektif beta-blokerler, β_2 -stimülan bir bronkodilatatör ilaçla (örneğin salbutamol ve terbutalin gibi) birlikte uygulanabilirler.

2.8.3. Periferik vasküler hastalıklar

Obstrüktif periferik damar hastalıkları (aterosklerotik tromboanjitis gibi) mutlak kontrendikasyonlardır. Reynaud sendromu ve diğer vazospastik periferik damar hastalıkları göreceli kontrendikasyonlardır. Böyle durumlarda bir kalp hastalığı nedeniyle beta-bloker kullanmak gerekirse kardiyoselektif ve İSE' si olanlar tercih edilmelidir.

2.8.4. Diabetes Mellitus

İnsülin tedavisi altındaki diyabet olgularında göreceli kontrendikasyon vardır. Kardiyoselektif olan beta-blokerler tercih edilmelidir.

2.8.5. SSS ile ilgili durumlar

Ağır depresif hastalık propranolol için mutlak kontrendikasyon sayılır; bu durumda fazla lipofilik olan diğer beta- blokerlerin de kullanılmaması uygun olur. Aynı ilaçların halüsinasyonlu mental hastalıklarda da kullanılmaması tavsiye edilir.

2.8.6. Karaciğer ve böbrek yetmezliği

Karaciğer parankiminin veya kan akımının azaldığı durumlarda, biyotransformasyon yoluyla inaktive edilen propranolol ve benzeri lipofilik ilaçların dozu azaltılarak kullanılabilir.

Böbrek hastalılarında pindolol hariç diğer bütün beta-blokerlerin dozunun azaltılması ve iyi ayarlanması tavsiye edilir.

2.8.7. Cerrahi girişimler

Kronik beta-bloker uygulanan hastalarda cerrahi girişim yapılması gerekirse, ilacın kesilmemesi daha yararlı olur. Genel anestezi sırasında bradikardi oluşursa atropin ve ciddi hipotansiyon oluşursa β 1-stimülan ilaç ile tedavi yapılır.

2.8.8. Yaş

65 ve özellikle 70 yaş üzerindeki hastalarda beta-bloker ilaçlar başka bir seçenek yoksa, dikkatli bir şekilde dozu ayarlanarak kullanılmalı, fakat uygun bir seçenek varsa kullanılmamalıdır.

2.8.9.Gebelik

Beta-blokerlerin gebelikte fetus için güvenli oldukları kesinlikle bilinmemektedir. Ayrıca uterustaki β 2-reseptörlerin blokajı uterus tonusunu artırabilir ve kontraksiyonları başlatabilir. Bu nedenle gebelikte kullanılmaları tavsiye edilmez (9).

2.9. Perioperatif Beta Bloker Kullanımı

Perioperatif kardiyak morbiditenin iki dinamik belirleyicisi hipertansiyon ve tasikardidir. Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonun indüklediği tasikardi ve hipertansiyon, miyokardın perfüzyonunu azaltarak ve oksijen tüketimini artırarak, miyokard fonksiyonunu bozmaktadır. Bu nedenle anestezi indüksiyonunda hipertansiyon ve tasikardiyi baskılamak; miyokard fonksiyonunu korumak için opioidler, lokal anestezikler yanında beta blokerler de riskli olgularda seçilen ajanlardır. Preoperatif dönemde beta bloker kullanan hastalarda anestezi indüksiyonu sonrası yapılan entübasyona hipertansiyon ve taşikardi yanıtının beta bloker kullanmayan hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir (51,52).

Literatürde, iskemik kalp hastalığı sonucu kardiyopulmoner baypaslı koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda beta blokerlerin koruyucu etkileri ile ilgili farklı görüşler mevcuttur (5). Srinivasan ve arkadaşları, koroner baypas cerrahisi geçiren ve preoperatif beta bloker kullanmakta olan 2836 hastayı ve beta bloker kullanmayan 1545 hastayı retrospektif değerlendirmişlerdir. Preoperatif beta bloker kullanımının, EF değeri %30'un üzerinde olan hastalarda operasyon sonrası bir aylık sağ kalımı arttırdığını bildirmişlerdir (5). Ayrıca, preoperatif beta bloker kullanan hastalarda kullanmayanlara göre, post operatif daha az SVO, miyokard infarktüsü, renal yetmezlik ve uzamış ventilasyon görüldüğünü saptamışlardır. Atrial aritmi insidansının ise preoperatif beta bloker kullanan hastalarda arttığını bildirmişlerdir(5). Benzer olarak, Wallace ve ark. da, 1996-2008 yılları arasında koroner baypas cerrahisi uygulanan 40.000 hastada, perioperatif β -bloker başlanması veya mevcut β -bloker'in kullanılmaya devam

edilmesinin etkilerini rapor etmişlerdir(3). Perioperatif β -bloker kullanılması 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteyi belirgin azalttığı, mevcut β -bloker'in kullanımının post operatif periyoda devam edilmesinin yararlı olduğu ve β -bloker kullanımının post operatif dönemde kesilmesinin artmış mortaliteye yol açtığı bildirilmiştir (3).

Bu çalışmaların aksine, 2000-2008 yılları arasında koroner bypass operasyonu yapılmış, 25 farklı hastaneden toplana 9500 hasta verilerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise, (4), preoperatif beta bloker kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, yoğun bakımda kalış süreleri, 30 gün içinde yeniden yoğun bakımda yatış süreleri , sternal yara yeri enfeksiyonu ve multisistem organ yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark olmamakla beraber, beta bloker kullanan grupta intraoperatif kan ürünü kullanımında artış ve pnömoni görülme oranında azalma saptanmıştır. Benzer olarak, prospektif randomize MAVS (Metoprolol after vascular surgery) ve POİSE (Peroperative ischemic evaluation) çalışmalarında abdominal aorta cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif olarak beta bloker kullanımının mortalite ve inme oranında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir(53,54).

Literatürde, kardiyopulmoner baypassız kardiyak cerrahi olgularında da preoperatif beta blokerlerin etkisi araştırılmıştır. 4381 hasta üzerinde yapılan çalışmada preop beta bloker tedavisi almakta olan ve off pump ile koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarda, postoperatif serebrovasküler olaylarda azalma bildirilmiştir(5).

Beta blokerlerin, postoperatif mortalite ve morbidite üzerine etkileri iki önemli etkilerinden kaynaklanmaktadır. Birincisi, β blokaj etkisi ile, kalp hızı, sistolik basınç ve ventriküler kontraktilitenin azalmasına bağlı olarak miyokardial oksijen tüketimi azalmaktadır. İkincisi, β blokörler koroner plak stabilizasyonunu sağlayıcı ve plak volümünü azaltıcı antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (6). β blokajın hem miyokardaki hem sistemik dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir(7,8). Beta blokajın anti inflamatuvar özelliği muhtemelen sadece uzun kullanımlarda ortaya

çıkılmaktadır. Bu nedenle ameliyat öncesi β blokör tedavisinin başlangıç zamanı postoperatif mortalite ve morbidite açısından önem kazanmaktadır.

Yeni beta bloker başlanacak iskemik kalp hastalıklı olgularda, cerrahi öncesi başlanma zamanı ve β blokörün tipine ek olarak, kalp hızı kontrolü için doz ayarlaması önemlidir. ACC/AHA kılavuzları 60-65 kalp hızını sağlamayı şiddetle tavsiye eder(55). Sıkı kalp hızı kontrolü, hastanın β blokajdan fayda görme olasılığını arttırmaktadır (Raby ve arkadaşları(56)).

Non kardiyak cerrahi geçirecek iskemik kalp hastalıklı olgularda, preoperatif beta bloker kullanımının, post operatif altı aydan (Mangona ve arkadaşları, (57), 30. aya dek mortaliteyi düşürdüğü bildirilmiştir. β blokör tedavisinin perioperatif çekilmesi, β blokör kullanmayanlarla karşılaştırıldığında bir yıllık mortalite riskinde 2-7 kat artışla ilişkilendirilmiştir(28).

Elektif cerrahi geçiren koroner arter hastalıklı hastalarda, uzun etkili β blokörlerin perioperatif periotta kısa etkililere göre daha yüksek kardiyoprotektif etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir (Redelmeier ve arkadaşları, (58)). Kısa yarı ömürlü β blokörlerin ani çekilmesiyle ortaya çıkan yüksek katekolamin seviyeleri kardiyovasküler riskleri arttırabilmektedirler (28). Bu nedenle, bisoprolol gibi uzun etkili β blokörlerin kısa yarı ömürlülerden daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, metoprolol ve atenolol orta derecede β 1 selektif etkilidirler, daha selektif olan bisoprololden daha az tavsiye edilir. Diğer taraftan, ameliyat sırasında yükselmiş adrenalın düzeylerinin varlığında hem β 1 hem β 2 reseptörlerinin blokajı kontrolsüz bir α stimülasyonuna ve kan basıncında tersine bir artışa da yol açabilecektir(31).

III. MATERYAL VE METOD

Bu klinik tez çalışmasında Ocak 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesinde Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde koroner arter cerrahisi uygulanmış hastaların araştırma parametreleri mevcut hastane kayıtlarından elde edildi. Hastaların tümüne aynı anestezi yöntemi (Sevofluran, Fentanil, Dormicum, Esmeron) uygulanmıştı. Koroner baypas operasyonu geçiren olgular operasyon öncesi kullandıkları beta blokerin tipine bakılmaksızın, beta bloker kullanıp kullanmadıklarına göre iki gruba ayrıldılar: Beta bloker kullanmakta olan olgular beta bloker grubuna (Grup B), beta bloker kullanmayan olgular kontrol grubuna (Grup K) dahil edildiler. Hastaların yaş, cinsiyet ,euroskore ,ejeksiyon fraksiyonu, yandaş hastalıkları, intraoperatif sıvı miktarı, intraoperatif inotrop ajan kullanımı, kross klemp süresi, cerrahi süre, postop inotrop ajan miktarı, postop 1 aylık morbidite, mortalite, 1 yıllık morbidite, mortaliteleri oranları ve nedenleri araştırıldı. Bir yıllık mortalite oranı ve ölüm nedenleri, hastanede mevcut kayıtlardan veya kayıtlarda mevcut telefon numaraları ile hastaların kendilerine veya yakınlarına ulaşılarak elde edildi. Telefon görüşmesinde hasta veya yakınları çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve sözlü olarak çalışmaya katılma onamları alındı.

Çalışma tarihleri arasında koroner baypas cerrahisi uygulanmış beta bloker kullanan ve operasyon öncesi kayıtlarda kalp atım hızı 60-70 vuru/dak. olan olgular beta bloker grubuna, beta bloker ilaç kullanmayan tüm olgular kalp atım hızına bakılmaksızın kontrol grubuna dahil edildiler. Araştırma konusunda bilgilendirilen hasta ve hasta yakınlarının çalışmaya dahil olma onamı vermemeleri, incelenen dosyalarda eksik bilgilerin saptanması çalışma dışı bırakılma kriteri sayıldı. Çalışma onamı alınması nedeni ile çalışma dışı bırakılan olgu olmadı. 17 dosya eksik veri nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 16.0 bilgisayar programı kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Veriler, ortalama \pm standart sapma (mean \pm SD) veya olgu sayıları (n) olarak verildi. Normal dağılımlı parametrik değişkenler bağımsız student's t test, non-parametrik değişkenler Chi-square test ile değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Gruplarda, hastaların yaş, cinsiyet, euroskore, ejeksiyon fraksiyonu ve yandaş hastalık özellikleri benzerdi (Tablo 1).

Tablo 4. 1: Grupların karakteristik özellikleri.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p değeri
Yaş	62.0 ± 9.7	61.1 ± 9.9	0.7
Kadın/ Erkek (n)	13/25	10 /37	0.2
Euroskore	5.5 ± 1.2	5.6 ± 1.4	0.7
EF	51.1 ± 6.2	51.4 ± 5.7	0.8
HT (n)	24	24	0.5
DM(n)	4	4	0.3
HT+DM (n)	7	7	0.3
KOAH (n)	0	1	0.5
SVO (n)	1	0	0.5
HT+KOAH (n)	1	6	0.3

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO; serebrovasküler olay.

Chi-square test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık.

Gruplar arasında cerrahi süre, kros klemp süresi, intraoperatif sıvı miktarı, yoğun bakımda kalma süresi ve taburcu edilme zamanı bakımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 4.2: Grupların intraoperatif özellikleri.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Cerrahi süre (dak)	195 ± 29.0	187 ± 20.4	0.2
Kros klemp (dak)	35.6 ± 8.5	34.7 ± 10.5	0.7
İntra operatif sıvı (ml)	2957 ± 764.6	2891 ± 594	0.7
Yoğun bakımda kalış Süresi (gün)	3.0 ± 3.3	3.3 ± 2.9	0.6
Hastanede kalış süresi (gün)	11.0 ± 9.4	11.7 ± 10.2	0.8

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. Student's t test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık.

Gruplar arasında, kardiyopulmoner baypasdan ayrılış sırasında kardiyak destek gerektiren olgu sayıları benzerdi(Tablo 3).

Tablo 4.3: Kardiyopulmoner baypasdan ayrılma sonrasında intraoperatif kardiyak destek gerektiren olgu sayısı.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Dopamin	16	12	0.3
Dopamin+dobutamin	16	28	0.3
Dopamin+dobutamin+adrenalin	2	3	0.5
Aortik balon pompası	1	1	0.3

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. Chi-square test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık

Gruplar arasında postoperatif kardiyak destek gerektiren olgu sayıları açısından anlamlı farklılık yok idi (Tablo 4).

Tablo 4.4: Postoperatif yoğunbakımda kardiyak destek gerektiren olgu sayısı.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Dopamin	26	32	0.8
Dopamin+dobutamin	6	7	0.8
Dopamin+dobutamin+adrenalin	4	5	0.7
Aortik balon pompası	1	1	0.3

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. Chi-square test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık.

Gruplar arasında bir ay içinde gözlenen morbidite ve mortalite oranları benzerdi (Tablo 5). Beta bloker grubunda bir hastada, operasyon sonrası ilk gün ani inatçı ventriküler fibrilasyon gelişti ve kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamasına yanıt alınamayarak exitus gelişti. İntraaortik balon pompası desteği ile yoğun bakıma alınan kontrol grubunda bir hastada ise, renal yetmezlik ve uzayan mekanik ventilatör tedavisi sonrası postoperatif 10. günde multiorgan yetmezliği nedeni ile exitus gelişti.

Tablo 4.5: Operasyon sonrası bir ay içinde morbidite ve mortalite oranları.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Morbidite (n)	7	15	0.1
Mortalite (n)	1	1	0.3

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. Chi-square test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık.

Tablo 4.6: Olguların bir aylık morbidite nedenleri:

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Pnömotoraks (n)	1	-	0,3
AF (n)	3	1	0,2
Femoral arterde tromboz (n)	1	1	0,8
GIS motilite azalması (n)	1	1	0,8
Ajitasyon- Deliryum (n)	-	3	0,1
Sternum yara yerinde enfeksiyon (n)	2	3	0,8
Sepsis (n)	-	1	0,4

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık, Chi-square test

ile.

Gruplar arasında operasyon sonrası bir yıl içinde gözlenen morbidite ve mortalite oranları arasında fark görülmedi (Tablo 7).

Tablo 4.7: Operasyon sonrası bir yıl içindeki morbidite ve mortalite oranları.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Morbidite (n)	7	6	0.4
Mortalite (n)	1	4	0.2

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. Chi-square test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık.

Operasyon sonrası bir yıllık mortaliteyi oluşturan 5 olgunun 2 si, bir ay içinde kaybedilen her iki gruptan birer olgu idi. Diğer 3 olgu kontrol grubunda idi. Birinci olgu, 85 yaşında kalp yetmezliği tedavisi görmekte iken operasyon sonrası 8. ayda kaybedilmişti. İkinci olgu operasyon sonrası 9. ayda, baş vurduğu acil serviste myokard enfarktüsü tanısı ile kaybedilmişti. Üçüncü olgu, operasyon sonrası 8. ayda solunum yetmezliği nedeniyle evinde kaybedilmişti.

Grupların bir yıl içindeki morbidite nedenleri arasında fark görülmedi (Tablo 8).

Tablo 4.8: Hastaların operasyon sonrası bir yıl içinde görülen morbidite nedenleri.

	Grup B n=38	Grup K n=47	p
Disritmi (AF) (n)	2	1	0,4
Sternum yara yerinde enfeksiyon (n)	1	2	0,6
Solunumsal (n)	2	2	0,8

Grup B; beta bloker kullanmakta olan grup, Grup K; beta bloker kullanmayan kontrol grubu. Chi-square test ile, $p < 0.05$; istatistiksel anlamlılık.

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda, koroner baypas cerrahisi geçiren ve preoperatif dönemde beta bloker ajan kullanmakta olan olgularda, operasyon sonrası birinci ay ve birinci yıllarda morbidite ve mortalite oranları, beta bloker ajan kullanmayanlarınkine benzer bulundu. Beta bloker kullanan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da post operatif birinci ayda en sık (% 2) gözlenen morbidite nedeni atriyal fibrilasyon idi. Srinivasan ve arkadaşları da benzer olarak, beta bloker kullanımının atriyal fibrilasyon görülme sıklığını azaltmadığını bildirmişlerdir (5). Çalışmamızda, beta bloker grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ajitasyon- deliryum (% 2.5) ve sternum yara yeri enfeksiyonu (% 3.5) daha az saptandı. Benzer olarak, beta blokerlerin anti inflamatuvar etkili oldukları (6) ve post operatif dönemde serebro vasküler olayları azalttıkları bildirilmiştir (5).

Çalışmamızda, 1 yıllık mortalite oranları gruplarda benzerdi; beta bloker grubunda % 2.7 (n=1), kontrol grubunda % 2.1 (n=1) idi. Preoperatif beta bloker kullanımının sağ kalımı arttırdığı gösteren çalışmalar mevcuttur. Srinivasan ve arkadaşları, koroner baypas cerrahisi geçirmiş ve preoperatif beta bloker kullanmakta olan 2836 hastayı ve beta bloker kullanmayan 1545 hastayı retrospektif değerlendirmişlerdir. Preoperatif beta bloker kullanımının, operasyon sonrası bir aylık sağ kalımı % 35 oranında arttırdığını bildirmişlerdir (5). Ayrıca, preoperatif beta bloker kullanan hastalarda kullanmayanlara göre, post operatif daha az serebrovasküler olaylar, renal yetmezlik ve uzamış ventilasyon görüldüğünü saptamışlardır. Atriyal aritmi ortaya çıkma oranının ise preoperatif beta bloker kullanan hastalarda (% 28.1), kullanmayanlara göre (24.7) arttığını bildirmişlerdir (5). Benzer olarak, Waller ve ark. daşları 40.000 hastayı içeren çalışmalarında, beta bloker grubunda daha düşük mortalite oranları bulmuşlardır (sırası ile, %2.8 ve 3.4) (3).

Bu çalışmaların aksine, 2000-2008 yılları arasında koroner bypass operasyonu yapılmış, 25 farklı hastaneden toplanan 9500 hasta verilerinin incelendiği diğer bir çalışmada (4), preoperatif beta bloker kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, yoğun bakımda kalış süreleri, operasyon sonrası 30 gün içinde yeniden yoğun bakıma yatış süreleri, sternal yara yeri enfeksiyonu ve çoklu organ yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (4).

Preoperatif mevcut β -bloker kullanımının post operatif periyoda da devam etmesinin yararlı olduğu ve post operatif dönemde beta blokerlerin kesilmesinin artmış mortaliteye yol açtığı bildirilmiştir(5). Çalışmamızda, preoperatif dönemde beta bloker kullanan olgularımızın post operatif dönemde beta blokerlerine devam ettikleri ile ilgili hastane kayıtlarından ve hasta yakınlarından sağlıklı verilere ulaşılamadı. Bu nedenle bu özellik çalışma parametresi olarak değerlendirilemedi.

Beta blokajın anti inflamatuvar özelliği uzun kullanımlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ameliyat öncesi β bloker tedavisinin başlangıç zamanı postoperatif mortalite ve morbidite açısından önem kazanmaktadır(7,8). Çalışmamızda, operasyon öncesi beta bloker kullanan olgularımızın hepsi hastaneye yatmadan önce beta bloker ajan kullanmakta olan hastalar idi. Hiçbir olguda ilaç kullanımına hastanede başlanmamıştı. Ancak, hastaların hastane öncesi ilacı kullanım süreleri hakkında hastane verilerinde yeterli bilgiye ulaşılamadı.

İskemik kalp hastalıklı olgularda, cerrahi öncesi ilacın başlanma zamanı, β blokörün tipi ve doz ayarlaması kalp hızının kontrolünün sağlanması açısından önemlidir. Amerikan Kardiyologlar Topluluğu ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) kılavuzları, dakikada 60-65 kalp atım hızının sağlanmasının etkin beta bloker ilaç etkisi açısından şiddetle tavsiye etmektedir (55). Kalp hızı kontrolünün sağlanmasının hastanın β blokajın yararlı etkilerinden fayda görme olasılığını arttırdığı bildirilmiştir (56). Çalışmamızda, beta bloker grubuna dahil olguların tümünde anestezi

kartlarındaki ilk kalp atım hızları dakikada 70 atımın altında idi.

β blokör ajan kullanmakta olan olgularda tedavinin perioperatif sonlandırılması, β blokör ajan kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında bir yıllık mortalite riskini 2-7 kat artırdığı saptanmıştır (28). Çalışma grubumuza dahil olan olguların operasyon sonrası beta bloker tedavilerinin sürdürülmesi, klinik protokolü olarak rutin değil idi. Beta bloker tedavisinin operasyon sonrası devam kararı kardiyak cerrahi uzmanlarınca verildi.

Çalışmamızda hastaların preoperatif dönemde kullanmakta oldukları beta bloker ajanlar; metoprolol (kısa etkili), bisoprolol (uzun etkili) ve karvedilol (alfa ve beta kombine) idi. Uzun etkili β blokörlerin perioperatif periyotta kısa etkililere göre daha yüksek kardiyoprotektif etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (58). Kısa yarı ömürlü β blokörlerin ani çekilmesiyle ortaya çıkan yüksek katekolamin seviyeleri kardiyovasküler riskleri arttırabildiği için (28), bisoprolol gibi uzun etkili β blokörlerin perioperatif yararlı etkilerini sağlamada kısa yarı ömürlülerden daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, β 1 selektif etkisi daha yüksek olan bisoprolol, orta derecede β 1 selektif etkili metoprolol ve atenolol'den daha çok tercih edilmektedir. Diğer taraftan, ameliyat sırasında yükselmiş adrenalin düzeylerinin varlığında hem β 1 hem β 2 reseptörlerinin blokajı kontrolsüz bir α stimülasyonuna ve kan basıncında tersine bir artışa da yol açabilecektir. Bu nedenle kombine bloker ajanlar da önerilmektedir (31).

Sonuç olarak, koroner arter cerrahisi geçiren olgularda beta blokerlerin operasyon öncesi kullanılıyor olması, olguların bir aylık ve bir yıllık mortalitesini değiştirmemiştir. Beta bloker kullanan olgularda atriyal fibrilasyon, beta bloker kullanmayan olgularda yara yeri enfeksiyonu en sık gözlenen morbidite nedenleri olarak saptanmıştır. Koroner arter cerrahisi geçiren olgularda, beta blokerlerin etkilerinin daha kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerektiği kanısındayız.

VI. ÖZET

Beta Bloker ilaç Kullanan Koroner By pass Cerrahisi Geçiren Olgularda Morbidite ve Mortalitenin Retrospektif Olarak Araştırılması.

Amaç

Beta blokerler, β blokaj etkileri ile, kalp hızı, sistolik basınç ve ventriküler kontraktiletiyi azaltırlar. Koroner plak stabilizasyonunu sağlayıcı ve plak volümünü azaltıcı antiinflamatuvar özelliklere de sahiptirler.

Çalışmanın amacı, koroner baypas cerrahisi geçiren preoperatif dönemde beta bloker ajan kullanan ve beta bloker ajan kullanmayan hastalar arasında, operasyon sonrası bir ay ve bir yıl içinde görülen komplikasyonlar ve yaşam süreleri arasında fark olup olmadığını retrospektif araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde koroner arter cerrahisi uygulanmış hastaların araştırma parametreleri mevcut hastane kayıtlarından elde edildi. Olgular operasyon öncesi kullandıkları beta blokerin tipine bakılmaksızın, beta bloker kullanıp kullanmadıklarına göre iki gruba ayrıldılar: Beta bloker kullanmakta olan olgular beta bloker grubuna (Grup B), beta bloker kullanmayan olgular kontrol grubuna (Grup K) dahil edildiler. Hastaların yaş, cinsiyet, euroscore, ejeksiyon fraksiyonu, yandaş hastalıkları, intraoperatif sıvı miktarı, intraoperatif inotrop ajan kullanımı, kross klemp süresi, cerrahi süre, postop inotrop ajan miktarı, postop 1 aylık morbidite, mortalite, 1 yıllık morbidite, mortaliteleri oranları ve nedenleri araştırıldı.

Bulgular

Gruplarda, hastaların karakteristik özellikleri benzerdi ($p>0.05$). Bir aylık

morbidite oranı beta bloker grubunda ve kontrol grubunda benzer idi (sırası ile % 2.7 ve 2.1). Bir yıllık mortalite oranı ise beta bloker grubunda % 2.6, kontrol grubunda % 8.5 idi ($p>0.05$). Beta bloker grubunda birinci ayda en sık (% 2) gözlenen morbidite nedeni atriyal fibrilasyon idi. Ajitasyon-deliryum (% 2.5) ve sternum yara yeri enfeksiyonu (% 3.5) görülme oranları, istatistiksel anlamlı olmasa da beta bloker grubunda kontrol grubuna göre daha düşük idi(p).

Sonuç olarak, bu çalışmada koroner arter cerrahisi geçiren olgularda beta blokerlerin operasyon öncesi kullanılıyor olması, olguların bir aylık ve bir yıllık mortalitesini değiştirmemiştir.

VII. SUMMARY

A retrospective study of mortality and morbidity in CABG surgery patients with preoperative beta blocker usage.

Objective

Beta blockers has a decreasing effect on heart rate, systolic pressure and ventricular contractility through β nerve blockage. On the other hand beta blockers also has stabilising and volume decreasing effect on atherosclerotic plaques.

The aim of this study is to retrospectively compare the complication rates and mortality differences between two group of CABG surgery patients with and without a history of beta blocker usage, in postoperative 1st month and 1st year.

Material and Method

Study parameters were obtained from patient files who has gone through CABG surgery in the department of cardiovascular surgery. The patients were divided in to two groups according to their beta blocker usage: patients who were on beta blocker were included in the beta blocker group (Group B), the patients who were not using beta blocker were included in to the control group (Group K). The patients were compared according to age, sex, euroscore, ejection fraction, proponent diseases, intraoperative fluid injection, intraoperative inotropic drug use, cross clomp time, time of surgery, postoperative inotropic drug use, mortality and morbidity in postoperative 1st month, mortality and morbidity in postoperative 1st year.

Results

Characteristics of patients in both of the groups were similar ($p>0.05$). 1st month morbidity was similar in both the beta blocker and control groups

(% 2.7 and 2.1). 1st year mortality rate was % 2.6 in beta blocker group and % 8.5 in control group ($p>0.05$). In beta blocker group the major morbidity was atrial fibrillation (% 2). Agitation and delirium (% 2.5) and sternal wound infection (% 3.5) rates were lower in beta blocker group but the rates were not statistically significant.

As a result we found out that preoperative beta blocker usage does not have an effect on postoperative 1st month and 1st year mortality and morbidity.

VIII. KAYNAKLAR

1. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010; 113:794 – 805
2. Ferguson B., Coombs LP., Peterson ED. Preoperative β -Blocker Use and Mortality and Morbidity Following CABG. *Surgery in North America T. JAMA.* 2002;287:2221-27
3. Wallace AW, Au S, Cason BA. Reduction of Postoperative Mortality:Pattern of Use of β -Blockade, Bias,or Both? . Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology.* 2011; 114(5):1246-7
4. Brinkman WT, Herbert A, Prince SL, et al. Preoperative Beta-Blocker Usage: Is It Really. Worthy of Being a Quality Indicator? *Ann Thorac Surg* 2011;92:788 –96
5. Srinivasan AK, Shackcloth MJ, Grayson AD, et al. Preoperative beta-blocker therapy in coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis of outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:495–500.
6. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al. β -blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials *Ann Intern Med* 2007;147:10-18.
7. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease *Am J Med* 2002;112:269-274.
8. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, et al. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling *Circulation* 2000;101:2103-09.
9. Kayaalp, S. O: Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri. *Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Taş Kitapçılık*, 10. baskı, 434-437, 485-487, 547-562, 2002.

10. Stapleton, M. P. Sir James Black and Propranolol, Texas Heart Institute Journal, 1997.
11. Mycek MJ, Harvey RA, . Lippincott's Pharmacology, Williams & Wilkins, 2 nd. Ed., 2000:.71-80.
12. Leonard. S. Jacob: National Medical Series 3rd edition: Beta Adrenoceptor Blockers, 1992:.95-144.
13. Hardman, J. G., Limbird, L. E. Beta-adrenergic Receptor Antagonists. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, Tenth Edition 2001: 249-68.
14. Brodde, O. E., The Functional Importance of β_1 and β_2 adrenoceptors in the human heart, Am J Cardiol 1988;62; 24-9.
15. Mimran, A. And Ducaillar, G. Systemic and regional haemodynamic profile of diuretics and α - and β -blockers. A review comparing acute and chronic effects, Drugs 1988: 35; (suppl 6), 60-9.
16. Man in't Veld A. J., Van den Meiracker, A. H., and Schalekamp, M. A. Do beta blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions, Am J Hypertens 1988;1; 91-6.
17. Miller, N. E., Effects of adrenoceptor-blocking drugs on plasma lipoprotein concentrations, Am J Cardiol 1987;.60: 17-23.
18. Brown, M. J., Brown, D. C. and Murphy, M. B., Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine, N Engl J Med. 1983: 309; 1414-19.
19. Struthers, A. D. and Reid, J. L., The role of adrenal medullary catecholamines in potassium homeostasis, Clin Sci 1084: 66; 377-82.
20. Emorine, L. J., Marullo, S., Briand-Sutren, M. M., Patey, G., Tate Delavier-Klutchko, C. and Strosberg, D., Molecular characterization of the human β_3 -adrenergic receptor. Science, 1989;.245; 1113-21.
21. Brown, M. J., Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine, Am J Cardiol. 1985;56; 3D-9D.
22. Frishman, W. H., Pindolol: a new β -adrenoceptor antagonist with partial agonist activity, N Engl J Med. 1983;308; 940-944.

23. Home Page of the Cytochrome P450(CYP). Allele Nomenclature Committee. www.cypalleles.ki.se
24. Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., Rodriguez-Antona, C., Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies; pharmacoepigenetic and clinical aspects, *Pharmacol Ther* 2007;116: 496-526.
25. European Society of Hypertension –European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, *J Hypertens*. 2003;.21; 1011-53.
26. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R. et al., The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Pressure: the JNC 7 report, *JAMA*, 2003; 289: 2560-72.
27. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results, *Br Med J* 1985; 291: 97–104.
28. Bangalore, S., Messerli, F. H., Kostis, J. B., Pepine, J. C., Cardiovascular Protection Using Beta-Blockers: A Critical Review of the Evidence, *J Am Coll Cardiol*,2007;.50: 563-72.
29. Wiysonge, C., Bradley, H., Mayosi, B. et al., Beta-blockers for hypertension, *Cochrane Database Syst. Rev* 2007; 20: 24-56.
30. Gibbons, R. J., Chatterjee, K., Daley, J., et al., ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina), *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092–197.
31. Opie, L. H., Controversies in cardiology, *Lancet* 2006; 367: 13– 4
32. Heidenreich, P. A., McDonald, K. M., Hastie, T. et al., Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina, *JAMA* 1999; 281:1927–36.

33. Braunwald, E., Antman, E. M., Beasley, J. W. et al., American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina), *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
34. Yeghiazarians, Y., Braunstein, J. B., Askari, A., et al. Unstable angina pectoris, *N Engl J Med* 2000; 342: 101-14.
35. Telford, A. M., Wilson, C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1225-8.
36. Lubsen, J., Tijssen, J. G., Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT), *Am J Cardiol*, 60, 18A-25A, 1987.
37. Prinzmetal, M., Kenamer, R., Merlis, R., Wada, T., Bor, N., Angina pectoris. 1. A variant form of angina pectoris, *Am J Med*, 27, 375-88, 1959.
38. Robertson, R. M., Wood, A. J. J., Vaughn, W. K., Robertson, D., Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol, *Circulation*, 65, 281-85, 1982.
39. Nielsen, H., Egeblad, H., Mortensen, S. A., Sandoe, E., Observations on increased susceptibility to coronary artery vasospasm during beta blockade, *Am Heart J*, 114, 192-94, 1987.
40. Jakobsen, C. J., Bile, S., Ahlburg, P., Rybro, L., Hjortholm, K., Andresen, E. B., Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection, *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 11, 746–51, 1997.
41. Bayliff, C. D., Massel, D. R., Inculet, R. I. et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery, *Ann Thorac Surg*, 67, 182– 6, 1999.

42. Chen, Z. M., Pan, H. C., Chen, Y. P. et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial, *Lancet*, 366, 1622–32, 2005.
43. Yusuf, S., Peto, R., Lewis, J., Collins, R., Sleight, P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials, *Prog Cardiovasc Dis*, 27, 335–71, 1985.
44. Gottlieb, S. S., McCarter, R. J., Vogel, R. A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction, *N Engl J Med*, 339, 489–97, 1998.
45. Maron, B. J., Hypertrophic cardiomyopathy, *Lancet*, 350, 127–33, 1997.
46. CIBIS-II Investigators and Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial, *Lancet*, 353, 9–13, 1999.
47. Packer, M., Fowler, M. B., Roecker, E. B. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study, *Circulation*, 106, 2194–9, 2002.
48. Lader, M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update, *J Clin Psychiatry*, 1988;49: 213-23.
49. Bosch, J. Medical treatment of portal hypertension, *Digestion* 1988; 59: 547- 555.
50. Bradley, H. A., Wiysonge, C. S., Volmink, J. A., et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis, *J Hypertens* 2006; 24: 2131– 41.
51. Wallace A, Layug B, Tateo I, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1998; 88:7–17.
52. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al. Beneficial effects from α_1 -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 91:1674–86.
53. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–32.

54. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, et al. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41:602–9.
55. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-32.
56. Raby K E, Brull S J, Timimi F et al. “The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery”, *Anesth. Analg.* (1999), 88: pp. 477–482.
57. Mangano D T, Layug E L, Wallace A and Tateo I. “Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group”, *N. Engl. J. Med.* 1996: 335: 1713–20.
58. Redelmeier D, Scales D, Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ.* 2005;331:7522 :32.