

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDE BETA BLOKER KULLANIMININ
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Duygu KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDE BETA BLOKER KULLANIMININ
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Duygu KARA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seda Banu AKINCI**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince mesleğimi en iyi şekilde öğrenip, ilerde uygulayabilmem amacıyla bana sunulan her türlü imkan için ve bu süreçte hemen her konuda hoşgörüsünü ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü Aypar' a,

Eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli anabilim dalı hocalarıma,

Tezimin tüm aşamalarında, desteğini istediğim her konuda beni cesaretlendirerek, her an yanımda olma inceliğini gösteren ve hayatım boyunca örnek alacağım tez hocam Sayın Prof. Dr. Seda Banu Akıncı'ya,

Tezimin yapım aşamasında, verilerin bir kısmını girmemde yardımcı olan çok sevdiğim arkadaşlarım Sayın Dr. Gülçin Babaoğlu ve Sayın Dr. Ömer Burak Özsancaktar' a,

Tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen ameliyathane personeli ve tezimle ilgili dosyaları temin etmemde kolaylık sağlayan arşiv personeline,

Bu zorlu süreçte varlığını her konuda, hep yanımda hissettiğim, destek ve güç aldığım sevgili eşim Dr. Soner Sertan Kara'ya ve hayatım boyunca her zaman yanımda olup, destek olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Kara D. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde Beta Bloker Kullanımının Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. Ankara, 2014.

Bu çalışmada; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde beta bloker kullanımının mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Etik kurul onayı alındıktan sonra; 01.01.2006 ile 01.01.2011 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi' ne kabul edilmiş olan, 45 yaş ve üzerindeki 850 hastanın dosyası incelendi. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda yatış öncesi veya yoğun bakım yatışı sırasında beta bloker kullanılıp kullanılmamasının hemodinamik bazı önemli parametreleri nasıl etkilediği, bu parametrelerle beraber bu hastalarda sağ kalımın beta bloker kullanımıyla etkilenip etkilenmediğini çalışıldı. Ayrıca yoğun bakıma yatan hastaları yaşlı (≥ 65 yaş) ve genç (< 65 yaş) olarak tekrar gruplandırarak, beta blokerlerin yaşa bağlı olarak bu parametreleri nasıl etkilediği araştırıldı. Gruplara ait veriler Kolmogrov-Smirnov, tek yönlü varyans analizi, t-testi, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, eşleştirilmiş t-testi, Wilcoxon ve ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı ve $p < 0.05$ olan veriler anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmamızda beta bloker kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında; kardiyovasküler ilaç kullanımı, anemi, hipotansiyon, kabul ve yatış mekanik ventilatör kullanımı, yoğun bakım ve hastane ölümü, vazopressör ilaç kullanımı, kabul GKS, kabul en yüksek ve en düşük kalp hızları, kabul sistolik ve ortalama arteriyel kan basıncı, CHARLSON ve APACHE II skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,05$). Kardiyovasküler ilaçların kullanımı ve anemi, tüm gruplar içinde beta bloker kullanılanlarda daha yüksek oranlarda tespit edildi. Hipotansiyon, kabul ve mekanik ventilatör kullanım oranı ise beta bloker kullanılmayan gruplarda daha yüksek oranda tespit edilirken; 65 yaş üzerindeki hastalarda beta bloker kullanılmayanlarda yoğun bakım ve hastane ölüm, vazopressör ilaç kullanımı oranları ve CHARLSON ve APACHE II skorları daha yüksek tespit edildi. Fakat çalışmamızda ikili analizlerde istatistiksel olarak anlamlı

fark bulunmasına rağmen, çoklu analizlerde yaşlı hastalarda beta bloker kullanımı, gerek yoğun bakım ölümü gerekse hastanede ölüm üzerinde bağımsız bir değişken olarak saptanmadı. Beta bloker kullanılan hastalarda kalp hızında hedef düzeye ulaşamamış olması nedeniyle, beta blokajın etkin düzeyde olmadığı ve bu nedenle koruyucu etkisinin gözlenmemiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında, özellikle yoğun bakımda yaygın kullanımı olan beta blokerlerin, hastalar üzerinde etkilerini görebilmek için, bu ilaçların etkin düzeyde kullanılması gerektiğini ve bu konuyla ilgili daha ileri çalışmalar yapılarak bu konunun tartışılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Beta blokerler, morbidite, mortalite, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Kara D. The Effects of Beta Blocker Usage on Mortality and Morbidity in the Anesthesiology and Reanimation Critical Care Unit. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology and Reanimation, Ankara, 2014.

In this study; it was aimed to investigate the effects of the usage of beta-blockers on mortality and morbidity in the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit.

Following ethical committee approval; files of 850 patients over 45 years that had been hospitalized in the Anesthesia Intensive Care Unit between dates of 01.01.2006 and 01.01.2011 45 were analysed. It was investigated whether there were any correlations between the usage of beta blockers before and during the hospitalization and the hemodynamic parameters and mortality of the patients hospitalized in the intensive care unit. And also the hospitalized patients were divided into 2 groups; elderly (≥ 65 years) and young (< 65 years) patients and two groups were analysed according to the beta blocker effects. The data of the groups was compared by using Kolmogorov - Smirnov, one-way Anova test, t- test, Kruskal -Wallis analysis, Mann-Whitney U, paired samples t-test, Wilcoxon test and chi-square test and $p < 0.05$ values were accepted as statistically significant.

In our study, statistically significant difference was found between the patients used beta blockers and the patients not used beta blockers about cardiovascular drug usage, anemia, hypotension, mechanical ventilation at admission and during the hospitalization, death in ICU and hospital, vasopressor drug usage, GCS at admission, the highest and lowest value of heart rate at admission, the systolic and mean arterial blood pressure values at admission, and Charlson and APACHE II scores ($p < 0,05$). It was found that cardiovascular drugs usage and anemia had higher rates among beta blocker users in all groups. It was determined that beta blockers non-used had a higher rate of hypotension, mechanical ventilation at admission and during the hospitalization, while it was established that the patients over 65 and not used beta blockers had higher mortality rates in the intensive care unit and hospital, vasopressor usage rates and Charlson and APACHE II scores.

However, in our study, although statistically significant differences were found in binary analysis; in multivariate analysis, the usage of beta-blockers in elderly patients was not found as an independent variable for neither intensive care nor hospital mortality. Due to the inability to reach the target value of heart rate, it was established that the beta-blockage was not efficient enough, and so it was thought that its protective effect was probably not observed.

In the light of the results obtained in our study, we think that the beta blockers that are commonly used in intensive care unit, should be used in effective levels in case of observing their effects on patients and we also think that it needs to be discussed by the help of more advanced studies conducted about this subject.

Keywords: Beta-blockers, morbidity, mortality, intensive care unit

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar	x
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri.....	3
2.1.1. Temel Etki Mekanizması.....	4
2.1.2. Beta Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri.....	5
2.1.3. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri	6
2.1.4. Kardiyoselektif Beta Blokerler	7
2.2. Yoğun Bakımda Beta Blokerlerin Kullanımı	8
2.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklarda Beta Bloker Kullanımı.....	8
2.2.2. Sepsiste Beta Bloker Kullanımı.....	10
2.2.3. Travma ve Yanık Hastalarında Beta Bloker Kullanımı	11
2.2.4. Akut Respiratuar Yetmezliği Olan Hastalarda Beta Bloker Kullanımı	12
2.2.5. Serebral İskemi, Kanama ve İnme Olan Hastalarda Beta Bloker Kullanımı	13
3. GEREÇ- YÖNTEM	15
3.1. Yaş.....	15
3.2. Kabul – Yatış Tanısı.....	15
3.3. Beta Bloker Kullanımına Göre Sınıflama	16
3.5. Kalp Hızı	17
3.6. Kan Basıncı	17

3.7.	Glaskow Koma Skalası	17
3.8.	Kardiyak İlaç, İnotrop, Vazopressör Kullanımı	18
3.9.	Anemi	18
3.10.	Mekanik Ventilasyon	18
3.11.	Yoğun Bakım-Hastane Yatış Süresi ve Ölüm.....	19
3.12.	Komorbidite.....	19
3.13.	İstatistiksel Analiz	22
4.	BULGULAR.....	23
4.1.	Demografik Veriler	23
4.2.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Kabul Tanıları.....	24
4.3.	Yoğun Bakıma Yatan Hastaların Yatış Tanıları.....	24
4.4.	Cerrahi İşlem	26
4.5.	Yatış Öncesi Ve Sonrası Beta Bloker Kullanma Durumu	27
4.6.	Beta Bloker Tipi	28
4.7.	Beta Bloker Adları.....	28
4.8.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Bloker Kullanılan ve Kullanılmayan Hastaların Karşılaştırılması.....	29
4.9.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Bloker Kullanan Hastalar ile Beta-Bloker Kullanmayan Hastaların Karşılaştırılması	31
4.10.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Bloker Kullanan ve Kullanmayan <65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması.....	33
4.11.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Bloker Kullanan <65 Yaş Hastalar ile Beta-Bloker Kullanmayan <65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması.....	35
4.12.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanan ve Kullanmayan ≥65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması.....	37
4.13.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Bloker Kullanılan ≥65 Yaş Hastalar ile Beta-Bloker Kullanılmayan ≥65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması.....	39
5.	TARTIŞMA	41
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
7.	KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

β	: Beta
AV	: Atriyoventriküler
İSE	: İntinsik Sempatometik Etki
α	: Alfa
EKG	: Elektrokardiyografi
İv	: İntravenöz
GKS	: Glaskow Koma Skoru
KVS	: Kardiyovasküler sistem
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SS	: Solunum Sistemi
GÜS	: Genitoüriner Sistem
GİS	: Gastrointestinal Sistem
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktüsü
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
HT	: Hipertansiyon
AF	: Atrial Fibrilasyon
SVO	: Serebrovasküler Olay
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
DM	: Diabetes Mellitus
BB	: Beta bloker
KH	: Kalp hızı
YB	: Yoğun bakım
Ort	: Ortalama
SD	: Standart deviasyon
SKB	: Sistolik kan basıncı

DKB	: Diyastolik kan basıncı
OAB	: Ortalama arter basıncı
MV	: Mekanik ventilatör
KMP	: Kardiyomiyopati
Post-op	: Post-operatif
MOY	: Multiorgan yetmezliği
DVT	: Derin ven trombozu
MM	: Multipl myelom
MG	: Myastenia gravis
KVC	: Kardiyovasküler cerrahi
NRŞ	: Nöroşirürji
KBB	: Kulak Burun Boğaz
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
EPO	: Eritropoetin
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
Hb	: Hemoglobin
Dk	: Dakika
mmHg	: Milimetre Civa
g/dl	: Gram/ Desilitre

TABLOLAR

Sayfa No:

Tablo 1.	β -Reseptörlerin Vücuttaki Eftör Organlardaki Dağılımı ve Etkileri.....	4
Tablo 2.	Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakokinetik ve Farmakolojik Özellikleri.....	6
Tablo3.	Selektif Beta Blokerlerin Farmakokinetik ve Farmakolojik Özellikleri.....	8
Tablo 4.	Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (n=850).....	23
Tablo 5.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Kabul Tanıları (n=850).....	24
Tablo 6.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Yatış Tanıları.....	25
Tablo 7.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Post operatif Cerrahi İşlem Tipleri.....	27
Tablo 8.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Yatış Öncesi ve Sonrası Beta-Bloker Kullanma Durumu	27
Tablo 9.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Kullanılan Beta-Bloker Tipleri	28
Tablo 10.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Kabul ve Yatışta Kullandıkları Beta-Bloker Adları	28
Tablo 11.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Bloker Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Karşılaştırılması.....	30
Tablo 12.	Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Bloker Kullanan Hastalar ile Beta-Bloker Kullanmayan Hastaların Karşılaştırılması	32
Tablo 13.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Bloker Kullanan ve Kullanmayan <65 yaş Hastaların Karşılaştırılması	34
Tablo 14.	Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Bloker Kullanılan <65 Yaş Hastalar ile Beta-Bloker Kullanılmayan <65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması	36

Tablo 15. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Bloker Kullanan ve Kullanmayan ≥ 65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması	38
Tablo 16. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Bloker Kullanılan ≥ 65 Yaş Hastalar ile Beta-Bloker Kullanılmayan ≥ 65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması	40

1. GİRİŞ-AMAÇ

Beta blokerler, yoğun bakım hastaları üzerinde kardiyoprotektif, nöroprotektif, metabolik ve immünmodülatör etkilere sahip olan ve yoğun bakımda pek çok kullanım alanı olan ilaçlardır. Bu ilaçlar kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Beta blokerler kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mevcut olan hastaların tedavisinde kritik öneme sahiptirler. Kalp yetmezliğinde daha da belirgin olmak üzere, bu hastalarda kardiyovasküler olay sıklığını ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltırlar. Beta blokerler kalbi adrenalin/noradrenalinin zararlı etkilerinden korumaktadırlar. Yapılan çalışmalarda [1, 2] beta blokerlerin re-infarktüs oranlarını ve miyokard infarktüsü sonrası mortaliteyi azalttığı, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak fonksiyonları arttırdığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [3, 4].

Yoğun bakım izlemi sırasında görülen kritik hastalıklarda hastaların metabolizma hızlarının arttığı bilinmektedir. Bu durum kritik hastalıkların erken fazında görülen katekolamin deşarjı ve sempatik aktivasyona bağlı olarak gelişmektedir [5]. Ciddi travma ve yanık hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda beta bloker kullanımının beta adrenerjik blokaja bağlı mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir [6, 7]. Travma hastalarında ölümün başta gelen nedeni travmatik beyin hasarı olup, gelişen hiperadrenerjik cevabın beta blokerler tarafından bloke edilmesiyle, ciddi hasarlı hastaların mortalitesinde anlamlı değişiklikler görülmüştür. Beta blokerlerin santral koruma mekanizması, serebral kan akımı ve serebral oksijen ve glikoz tüketimindeki azalmayla meydana gelen, beyin metabolizmasında yavaşlamayla etki eder.

Beta bloker kullanım endikasyonları gün geçtikçe değişmekte ve bu ilaçların etkileri ile ilgili henüz cevaplanamayan pek çok soru bulunmaktadır. Yoğun bakımda beta bloker kullanımının hasta sonuçlarına etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca yoğun bakımda beta bloker kullanımının mortalite ve morbidite üzerine etkileri ile ilgili bilinenler çok azdır. Bu çalışmada yoğun bakımda beta

bloker kullanımının mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin incelenmesi ve bu durumun geriatric hastalar açısından da ayrıca değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Beta bloker ilaçlar, beta adrenerjik reseptörleri reversibl olarak bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun ve izoproterenol gibi β -mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetitif bir şekilde antagonize ederek etki gösterirler.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salınan nörotransmitter olan noradrenalinin ve adrenal medulladan salınan esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidir. Stres hormonlarınca aktive edildiklerinde, beta reseptörler kalp hızını ve kalp atım gücünü artıran bir reaksiyonu tetikler. Beta blokerler ise beta reseptörlere bağlanarak, stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini önlerler. Etkiledikleri organlar üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin sürekli etkinliği yoksa özgül etkileri meydana gelmez. Bu etkinliğin gücü ne kadar fazla ise beta reseptörlerin bloke edilmesine bağlı ilaç etkileri o kadar fazla olur.

Beta (β) reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra atipik reseptör tipleri olan β_3 (lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder) ve β_4 (kalp stimülasyonunda etkili) reseptörler tanımlanmıştır. Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörlerin her ikisini de eşit olarak bloke eder. Sadece betaksolol, atenolol, metoprolol, asebutolol, bisoprolol, seliprolol ve esmolol β_1 reseptörler üzerinde kısmi bir selektif etki gösterir [8]. Beta blokerlerin farklı organ veya dokulardaki özgül farmakolojik etkilerinin iyi anlaşılabilmesi için, beta reseptörlerin çeşitli organlardaki dağılımını ve aracılık ettikleri fonksiyonların bilinmesi gerekir.

β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. β -Reseptörlerin Vücuttaki Etki Organlardaki Dağılımı ve Etkileri

Organ	Tip	Fonksiyon
Miyokard		
Ventrikül	β_1	Kontraktilite, otomatisite ve iletim hızında artma
Atrium	β_1	Kontraktilite, otomatisite ve iletim hızında artma
Sinüs düğümü	β_1	Kalp hızında artma
AV düğüm	β_1	İletim hızı ve otomatisitede artma
Arteriyoller (Çizgili kaslar, koronerler, akciğer ve batında damar yataklarında)	β_2	Vazodilatasyon
Venüller (Bütün damar yatakları)		
Bronşlar	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek (Jukstaglomeruler aparat)	β_1, β_2	Renin salgılanması
Mide barsak kanalı	β_2	Gevşeme (Düz kasa direkt etki)
Uterus	β_2	Gevşeme (Gebe olmayanlarda daha fazla)
Karaciğer	β_2	Glikojenoliz, glukoneogenez
Pankreas beta hücreleri	β_2	İnsülin salgısında artma
Yağ dokusu	β_1, β_2	Lipoliz
Çizgili kas	β_1	Glikojenoliz (laktik asit oluşumu)
Göz	β_2	Siliyer kasın gevşemesi (lensin akomodasyonu)

AV, atriyoventriküler

2.1.1. Temel Etki Mekanizması

Beta blokerlerin temel etki mekanizması beta adrenoreseptörleri bloke ederek kalp hızı ve debisinde azalma, miyokard kontraktilitesinde ve periferik vasküler dirençte azalma, renin salınımının inhibisyonu, kavşak öncesi beta reseptörlerini etkileyerek norepinefrin salınımını ve egzersizle oluşan katekolamin yanıtını azaltma olarak sıralanmaktadır. Beta-blokerlerin hipertansiyon tedavisinde yer almaya

başlaması, ilk beta bloker olan ve anjina tedavisi için geliştirilen pronetalolün kan basıncını düşürdüğüünün fark edilmesiyle başlamış ve yan etki profili daha iyi olan propranololün geliştirilmesiyle sürmüştür [9]. Yıllar içinde, farklı özellikleri olan çok sayıda beta-bloker geliştirilmiştir. Beta-blokerler hipertansiyon tedavisinde, uzun süre diüretiklerle birlikte en sık kullanılan ilaçlar olmuş ve yıllarca çeşitli hipertansiyon kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir. Beta blokerlerin, iskemik ve iskemik olmayan kalp yetmezliğinde de morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık bir şekilde ortaya konmuştur [10].

2.1.2. Beta Blokerlerin Temel Farmakolojik Özellikleri

Beta blokerlerin çeşitli efektör hücrelerde beta adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkiler ortak özelliklerinin esasını oluşturur. Beta blokerlerin birbirleri arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Bu farklılık veya benzerlikler aşağıdaki beş temel gruba ayrılırlar [8, 11, 12]:

1) Selektivite (Seçicilik): Klinik tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisini de aynı derecede bloke ederler ki bunlara ‘non-selektif beta blokerler’ denir. Buna karşılık başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol, seliprolol ve esmolol; β_1 reseptörlere karşı β_2 'ye göre daha yüksek afinite gösterirler. β_1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara ‘kardiyoselektif beta blokerler’ adı verilir.

2) İntrinsik Sempatomimetik Etki (İSE): Bazı beta bloker ilaçlar parsiyel agonisttir, yani beta reseptörlerini duruma göre bloke veya aktive edebilirler. İSE’si en yüksek olan beta bloker pindololdür. Diğerleri ise oksprenolol, asebutolol ve seliprololdür. Propranolol ve esmololun İSE’si yoktur. Diğer beta bloker ilaçlar böbrek kan akımını genellikle azalttıkları halde, pindolol arttırır.

3) Lipofilikliğin derecesi ve buna bağlı farmakokinetik farklar: Başta propranolol olmak üzere beta blokerlerin çoğu lipofiliktir. Genel olarak lipofilik ilaçların eliminasyon yarı ömürleri kısadır, istenmeyen bir hemodinamik etki

meydana geldiğinde ilacın kesilmesi ile bozukluklar hızla düzelebilir. Esmololün ise hidrofilik özelliği ön plandadır.

4) Membran stabilizasyonu: Propranolol ve bazı beta blokerler uyarılabilir hücrelerin sitoplazma membranındaki sodyum kanallarını bloke eder ve böylece membran depolarizasyonuna karşı stabilizyon sağlarlar. Esmololün böyle bir etkisi yoktur [8].

5) Melez (Hibrid) etkinlik: Birden fazla reseptör üzerinde blokaj etkisi yapabilme gücüne ‘melez (hibrid) etkinlik’ denir. Labetolol, beta reseptörler yanında alfa (α) 1 reseptörleri de bloke eder.

2.1.3. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakolojik Özellikleri

En önemli selektif olmayan beta blokerler propranolol, alprenolol, labetolol, oksprenolol, nadolol, karteolol, penbutolol, pindolol, sotalol ve timololdür. Non-selektif beta blokerlerin prototipi ise propranololdür. Tablo 2’de selektif olmayan beta blokerlerin özellikleri görülmektedir [11, 12].

Tablo 2. Selektif Olmayan Beta Blokerlerin Farmakokinetik ve Farmakolojik Özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda Çözünürlük [¥]	İSE	Oral biyoyararlanım	Yarı Ömrü (saat)	Eliminasyon Şekli	İv Formu
Karteolol	$\beta_1\beta_2$	0/+	+	85	5-6	KC, Böbrek	Yok
Labetolol [£]	$\beta_1\beta_2$	++	+	30	5	KC	Yok
Nadolol	$\beta_1\beta_2$	0/+	+	35	16-24	Böbrek	Yok
Oksprenolol	$\beta_1\beta_2$	+	0	20-75	1-2	KC, Böbrek	Yok
Penbutolol	$\beta_1\beta_2$	+++	+	>90	27	KC	Yok
Pindolol	$\beta_1\beta_2$	+	+++	75	3-4	KC, Böbrek	Var
Propranolol	$\beta_1\beta_2$	+++	0	25	3-5	KC	Yok
Sotalol	$\beta_1\beta_2$	0/+	0	>90	8-18	KC, Böbrek	Var
Timolol	$\beta_1\beta_2$	+	0	50	4-5	KC	Yok

[¥] 0, yağda çözünmez; +++, yağda çok çözünür

[£] Labetolol α_1 reseptörleri de bloke eder.

İSE, İntrinsik sempatomimetik etki

Selektif olmayan beta blokerler genel olarak kalbin kontraktilesini, atım hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kalp indeksini azaltır. Bunun sonucunda meydana gelen kontraktilite azalması, debi düşmesi ve miyokard hücreindeki metabolik etkiler sonucu kalbin yaptığı iş ve oksijen tüketimi belirgin derecede azalır. Sağlıklı kişilerde ise egzersiz tolerabilitesini (enduransı) azaltır, performansı düşürür ve çabuk yorulma meydana getirirler; fakat anginalı hastalarda egzersize dayanıklılık artar. Kalpte iletim sistemi, miyokard içindeki impuls iletimi yavaşlar ve A-V iletim süresi uzar. EKG’de P-R aralığı genişler ve otomatisite inhibe olur. Selektif olmayan beta blokerler; total periferik damar rezistansını arttırır, buna rağmen kalp debisinin düşmesi nedeniyle kan basıncı artmaz, hafif düşer. Beyin damarları hariç koronerler ve böbrekler dahil bütün damar yataklarında kan akımını azaltırlar. Antitrombotik etkinlikleri vardır. Trombositlerin adezyon ve agregasyon yeteneğini azaltırlar. Bronş ve bronşiyollerde bronkokonstrüksiyon yapar ve zorlu ekspirium hacmini azaltırlar.

Selektif olmayan beta blokerler lipolizi inhibe ederler. Pankreasın sempatik sinirlerinin stimülasyonuna bağlı olarak gelişen insülin salgısındaki artmayı inhibe ederler. İnsülin veya oral antidiyabetik ilaç alan diyabetli hastalarda selektif olmayan beta bloker tedavisine başlanırsa hipoglisemi komasının taşikardi, palpasyon ve titreme gibi ön belirtileri bu ilaçlar tarafından baskılanacağından, hastanın bu belirtilerin farkına varıp önlem alması engellenir ve hasta kolayca komaya girebilir. Bu etkisi esas olarak β_2 reseptör blokajına bağlıdır.

Renin salgılanması jukstaglomerüler aparatın sempatik sinir sistemi tarafından, β reseptör aracılığı ile yapılır. Selektif olmayan beta blokerler renin salgısını inhibe ederler. Ayrıca empotans da yapabilirler. Fazla lipofilik ilaçlar olduklarından santral sinir sistemine kolayca geçerler. Uyuşukluk, bellek bozulması, dezoryantasyon, halüsinasyon, uykusuzluk, yorgunluk ve isteksizlik yapabilirler.

2.1.4. Kardiyoselektif Beta Blokerler

Beta blokerlerin kardiyoselektif özellikleri mutlak değil, kısmi ve doza bağlıdır. Düşük dozlarda kardiyoselektif etkileri belirgindir; yüksek dozlarda kardiyoselektif olan ve olmayan ilaçlar arasındaki etkinlik farkı kaybolur.

Kardiyoselektif beta blokerlerin başlıcaları atenolol, esmolol, metoprolol ve asebutololdür. Tablo 3’de selektif beta blokerlerin özellikleri görülmektedir [12].

Tablo3. Selektif Beta Blokerlerin Farmakokinetik ve Farmakolojik Özellikleri

Beta Bloker	Selektivite	Yağda çözünürlük [¥]	İSE	Oral biyoyararlanım	Yarı ömrü (saat)	Eliminasyon şekli	i.v. formu
Asebutolol	β1	0	++	40	3-4 [£]	KC, Böbrek	Var
Atenolol	β1	0	0	50	6-9	Böbrek	Yok
Betaksolol	β1	+	0	90	16-22	KC, Böbrek	Yok
Esmolol	β1	0/+	0	0	0,15	Eritrositler	İv*
Metoprolol	β1	+	0	40	3-7	KC	Var
Seliprolol	β1	0/+	0	70	4-5	Böbrek	Yok

[¥]0, yağda çözünmez; +++, yağda çok çözünür

[£] Asebutololun yarı ömrü 8-12 saat olan aktif metaboliti vardır.

* sadece intravenöz

İSE, İntrinsik semptomimetik etki

Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif ilaçların selektif olmayanlara başlıca üstünlükleri şunlardır:

- 1) Astım ve diğer obstrüktif akciğer hastalığı olan kimselerde non-selektif blokerlere göre daha az bronkokonstrüksiyon yaparlar.
- 2) Periferik damar hastalığı olanlarda daha az periferik vazokonstrüksiyon yaparlar.
- 3) Diyabetli hastalarda insülin enjeksiyonuna bağlı hipogliseminin normale dönmesini daha az geciktirir ve hipoglisemi belirtilerini daha az maskelerler [8, 13].

2.2. Yoğun Bakımda Beta Blokerlerin Kullanımı

2.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklarda Beta Bloker Kullanımı

Yoğun bakımda farklı pek çok kardiyovasküler hastalıklarda β-adrenerjik blokajın vazgeçilmez bir tedavi şekli olduğu kanıtlanmıştır. Bu durumlar; bazı iskemik kalp hastalıkları [14-16], taşikardik aritmiler [17-22], hipertansiyon [23, 24],

kronik kalp yetmezliği [25, 26] ve ayrıca perioperatif kardiyak sorunlar ve serebrovasküler hasardır [15, 17, 27].

Beta blokerlerin yoğun bakımda kardiyovasküler hastalıklarda sıklıkla kullanılmakta olduğu, miyokard infarktüsünü (Mİ) takiben gelişen re-enfarktüs oranlarını ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir [1, 2]. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, beta blokerler kardiyak fonksiyonu arttırarak mortaliteyi azaltırlar [3, 4]. Son zamanlarda itiraz edilse de, bazı gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, beta blokerlerin perioperatif kardiyak komplikasyonları ve majör cerrahi geçiren yüksek riskli hastalarda mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir [27, 28].

Postoperatif iskemiye önlemek amacıyla kullanılan beta blokerlerin, perioperatif Mİ insidansını azalttıkları gösterilmiştir. Postoperatif iskemi ayrıca daha sonra gelişebilecek olan Mİ için bir belirteçtir. İskemiye önlemek için kullanılan beta blokerler ileride ortaya çıkabilecek Mİ tablosunu önleyebilirler [29].

Yapılan bir çalışmada, non-kardiyak cerrahi geçirecek olan ve koroner arter hastalığı veya diğer kardiyak riskleri olan hastalara cerrahi öncesinde ve sonrasında atenolol verilmiş ve 2 yıl sonrasında mortalite oranlarının düştüğü görülmüştür [27]. Başka bir çalışma da göstermiştir ki; perioperatif beta bloker kullanımıyla yüksek riskli hastalarda hastanedeki mortalite azalmıştır [30]. Beta blokerler miyokardial oksijen ihtiyacını; kalp hızını, kontraktilesini ve ardyükünü azaltarak iyileştirirler. Kalp hızı düştüğünde, diyastol süresi uzayarak, koroner perfüzyon zamanı ve subendokardial kan akımı artarken, miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalır [31]. Beta adreno reseptör blokajıyla endotelial hasarı azalır, trombosit kümelenmesi inhibe olur [32]. Kan basıncı, kalp hızı, koroner vazomotor tonusun azalmasıyla, akut plak rüptürü ve koroner tromboz önlenir [32]. Kalp hızı değiştirilebilecek en önemli faktördür. Kalp hızındaki artış, oksijen tüketimini arttırırken diyastol süresini azaltır. Bu da koroner arter stenozu olan alanlarda perfüzyon azalmasına neden olur [31].

Çok sayıda klinik çalışmada, beta adrenerjik blokerlerin erişkinlerde konjestif kalp yetersizliği (KKY) tedavisinde hastalık ve ölüm oranını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Kalp yetersizliği sempatik sinir sisteminin ve diğer nörohümorale sistemlerin etkinliğini artırır. Kısa dönemde, sempatik sinir sisteminin

etkinliğinin artması koruyucu etki gösterir. Uzun dönemde bu koruyucu mekanizmaların miyokarda zararlı etki yaptığı ve erişkinlerde kalp yetersizliğinde klinik tablonun bozulmasına önemli katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Çalışmalarda beta-adrenerjik blokerlerin sempatik sinir sisteminin etkilerini ortadan kaldırdığı ve yararlı etkileri gösterilmiştir.

2.2.2. Sepsiste Beta Bloker Kullanımı

Sepsis, yoğun bakım ünitesine kabullerde sıklıkla görülen ve hastane içi yüksek mortalite oranlarına yol açan zorlu ve pahalı bir sağlık sorunudur [33, 34]. Son zamanlarda, sepsis sırasında miyokard fonksiyon bozukluğu veya miyokard hasarına bağlı mortalite oranlarında iki-dört kat artış dikkat çekmiştir [35, 36]. Sepsiste miyokard hasarı için önerilen iki mekanizma, katekolaminerjik aşırı hız ve aşırı sitokin üretimi olmak üzere, merkezi bir rol oynamaktadır [35, 37]. Beta blokerler her iki yolu etkileyerek, mortaliteyi azaltan potansiyel ajanlar olarak ortaya çıkabilirler. Sepsiste bu ajanların koruyucu bir rol oynadığı bildirilmektedir [35, 37, 38]. Buna rağmen, farklı modellerde sepsiste beta bloker kullanımıyla ilgili prelinik çalışmalar, bu ajanların etkinliği ile ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur ve klinik veriler son dönemde küçük kontrolsüz vaka serileri ile sınırlıdır [39].

Kritik hastalık sırasında, bütün vücut metabolizması hipermetabolik faza girer; özellikle istirahat enerji tüketimi artar, hızlı kas kaybı ve hiperglisemi görülür [40]. Bu metabolik değişim esas olarak kritik hastalığın erken aşamasında katekolaminlerde dalgalanma yaparak ve sempatik aktivasyonu direkt olarak etkileyerek ortaya çıkar. Hipermetabolik durumun düzelmesi ile mortalite de azalma gözlenmiştir [5, 6]. Örneğin, katekolaminlerin beta-adrenerjik stimülasyonla bloke edilmesi, hastanede yatan ve beta bloker kullanan ağır travma ve yanık hastalarındaki düşük mortalite için temel biyolojik mekanizma olarak öne sürülmüştür [5-7, 41]. Yoğun bakım hastalarının çoğunda, değişen derecelerde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu vardır. Hücresel bağışıklık sisteminin anahtar mediatörlerinin beta-adrenerjik reseptörleri [42, 43] mevcuttur ve in vitro çalışmalarda beta-blokerlerin potansiyel bir dizi faydalı immünmodülatör etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür [44, 45]. Ayrıca, kardiyovasküler komplikasyon oranı yoğun bakım hastaları arasında

yüksektir ve bunların büyük bir oranı kardiyovasküler komorbiditelerdir [2, 46]. Bu nedenlerle yatış öncesi beta bloker kullanımı, yoğun bakım hastalarında iyi prognoz ile ilişkilendirilebilir.

Danimarka'da yapılan retrospektif bir çalışmada [40] yoğun bakıma kabul sırasında beta bloker kullanan hastaların 30 günlük sağ kalımıyla ilgili büyük bir veri tabanı incelenmiş ve kabul beta bloker kullanımının düşük mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Farklı bir stratejiye göre kardiyak outputun arttığı sepsisli hastalarda β -adrenerjik agonist olan dobutamin kullanılması durumunda olumlu sonuçlar elde edilememiştir [47]. Macchia ve ark'nın [39] yaptığı prospektif randomize çalışmada ciddi sepsis tedavisinde beta blokerlerin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

2.2.3. Travma ve Yanık Hastalarında Beta Bloker Kullanımı

Ciddi yaralanmalara cevap olarak, yaralanma derecesiyle doğrudan ilişkili olan ve plazma katekolamin düzeylerinde sürekli sistemik artışa yol açan sempatik hiperaktivite gelişir. Katekolamin etkisi adrenerjik reseptörler ve bunlara sekonder haberciler aracılığıyla oluşur. Beta-adrenerjik reseptörleri insan vücudunun her yerinde ve hemen hemen her hücre zarında bulunabilir. Beta reseptörlerin sonuçlarının azalmadan aralıksız uyarılmasıyla hipermetabolizma, miyokardiyal oksijen ihtiyacında artış, karaciğer tıkanıklığı ve iltihabı ve immünmodülasyon da dahil olmak üzere istenmeyen sonuçlar oluşabilir [48]. Farklı retrospektif çalışmalarda β -blokerlerin, özellikle travma hastalarında, kafa travması olanlarda ve yanık hastalarında sağ kalım üzerine olumlu sonuçları görülmüştür [49]. Önceki çalışmaların olumlu sonuçlara rağmen, β -blokerlerin güvenliği; hipotansiyon, bradikardi ve perioperatif β -blokaj uygulanan hastalarda artmış mortaliteye yol açan ve inme sıklığında artışın kaydedildiği 'Perioperatif İskemik Değerlendirme' çalışmasının yayınlanmasından sonra son dönemlerde sorgulanmaya başlanmıştır [50]. Sepsis ve yaralanma sırasında hormonal ve metabolik değişiklikler birbirlerine yakından benzedikleri için β -blokaja bağlı bu olası zararlı etkilere yönelik kritik hastalarda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Yapılan çalışmalarda akut travma geçirmiş hastada adrenerjik blokajın potansiyel faydalarının bulunduğu tespit edilmiştir. Sıklıkla hipermetabolik ve taşikardik durumda olan yanık hastalarında adrenerjik blokajın, sadece güvenilir ve ucuz bir müdahale yöntemi olmayıp; aynı zamanda mortaliteyi düşürüp, iyileşme ve yatış süresini kısalttığı kanıtlanmıştır [51]. Beta-blokörlerin erişkin yanık hastalarında prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir [49]. Travma ve yanıkta endojen katekolaminler hipermetabolik cevabın primer mediatörleridir. Travma veya yanıktan hemen kısa bir süre sonra plazma katekolamin düzeyleri 10 katına kadar çıkar; ancak β -adrenerjik blokaj sayesinde suprafizyolojik düzeydeki termogenez, taşikardi, kardiyak iş ve istirahat halindeki enerji tüketimi azalır [6]. Travma hastası olmayan ve majör cerrahi sonrası taşikardinin kontrolü amacıyla β -blokör verilen hastalarda da kardiyak komplikasyon ve mortalite oranlarında azalma görülmüştür [27]. Propranolol ile uzun dönem yapılan blokaj sayesinde kas-protein katabolizması da azalmaktadır [6].

2.2.4. Akut Respiratuar Yetmezliği Olan Hastalarda Beta Bloker Kullanımı

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda yatış öncesi veya sonrasında başlanan beta bloker tedavisi, çok değişkenli analizlerde hem hastane yatışıyla hem de 1 yıl içerisinde mortalitenin iyileşmesiyle ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki değişkenli analizlerde hem kalp ve hem de kalp dışı nedenlere bağlı akut solunum yetmezliğinde de gösterilmiştir [52]. Akut solunum yetmezliği ile kabul edilen çoğu hastada kardiyak iskemi sık görülür ve bu durum potansiyel olarak beta blokerlerle önlenabilir. Beta bloker kullanılan kronik obstrüktif hastalığı olan hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir [53].

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, başlıca ölüm nedenleri arasındadır ve akut alevlenmelerle hastaneye yatışların, hastane-içi ve taburculuk sonrası ölümlerin tahmininde önemlidir [54]. β -blokörler kardiyovasküler bulguları düzenlese de, KOAH hastaları bu ilaçları, olası solunum yolu yan etkileri nedeniyle genellikle kullanamazlar. Beta blokerler, özellikle miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve perioperatif durumlar

gibi kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi azaltmaktadırlar. Bununla birlikte β -blokörlerin diğer ajanlara kıyasla, KOAH'lı hipertansif hastalarda mortaliteyi daha çok azalttığı ve KOAH'lı kalp yetmezliği olan hastalarda da iyi tolere edildiği gösterilmiştir [54].

2.2.5. Serebral İskemi, Kanama ve İnme Olan Hastalarda Beta Bloker Kullanımı

Akut inme geçiren hastalarda başarılı bir tıbbi müdahale ile beyin hasarı boyutunu sınırlama her anlamda önemli olup, beta blokerlerin kısa süre içinde uygulanması gerekir. Beta blokajla beraber subaraknoid kanama görülen hastalarda, katekolaminlere bağlı gelişen kardiyak ve nörolojik hasar sınırlanır. Hayvan çalışmaları ve inme geçiren insanlar üzerinde yapılan çalışmalar [55]; propranololun iskemik beyin dokusundaki metabolik ihtiyacı azaltıp, buna bağlı olarak serebral fonksiyon üzerinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Hem travmatik hem de non-travmatik intrakraniyal kanama sıklıkla hiperadrenerjik durumla ilişkilendirilmiştir [56, 57]. Ciddi travmatik beyin hasarı geçiren hastalarda en yaygın görülen durum, düşük Glaskow koma skorunun (GKS) gözlendiği komatöz fazdan, yüksek GKS değerlerini içeren rejenerasyon (uyarılma) fazına geçiştir. Bu hastalarda değişen derecelerde taşikardi, taşipne, hipertansiyon ve jeneralize ajitasyon durumu gözlenir. Genellikle sistemik inflamatuvar yanıt sendromununun abartılı fakat benign olan bölümü aşılsa da, bu faz plazma katekolamin düzeylerinde artış (üç kat veya daha fazla) ile koreledir. Ciddi beyin hasarı sonrasında görülen hiperadrenerjik durumun ışığında, adrenerjik blokajın travmatik beyin hasarlı hastalarda sağ kalımı iyileştirdiği gözlenmiştir [1, 51].

Subaraknoid kanama sonrası fazla miktarda katekolamin salınımı ve buna bağlı sempatik aktivasyonla taşikardi, hipertansiyon ve EKG anormallikleri gibi çeşitli semptomlar indüklenebilir [58]. İskemik beyin hasarının mekanizmaları giderek aydınlatılmış olmasına rağmen, klinik olarak kanıtlanmış farmakolojik girişimler henüz mevcut değildir.

Beta-adrenoreseptör antagonistleri, deneysel modellerde klinik olarak kardiyak korunmanın yanı sıra, kardiyak ve renal iskemi için gerekli olan etkinliği de

göstermiştir [59]. Ayrıca, *d*-propranolol ve *l*-propranololün deneysel modellerde nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir [60, 61].

3. GEREÇ- YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun onayı (Tarih: 13.04.2012, Sayı: B.30.2.HAC.0.20.05.04/324, Karar No: LUT 12/03-20) alındıktan sonra; retrospektif olarak, 01.01.2006 ile 01.01.2011 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilmiş olan, 45 yaş ve üzerindeki tüm hastaların dosyalarının incelenmesi planlandı. İncelenmesi gereken toplam 1200 adet hasta dosyasından, dosyaların bazılarının arşivde bulunamaması ve elde edilen bazı dosyalarda da gereken verilere yeterince ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya sadece 850 hastanın dosyası dahil edilmiştir.

3.1. Yaş

Çalışmada, retrospektif olarak, 01.01.2006 ile 01.01.2011 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilmiş olan, 45 yaş ve üzerindeki tüm hastaların dosyaları incelenmiştir. Altmış beş yaş üzerindeki geriatrik hasta popülasyonuna ait kaydedilmiş olan tüm parametreler için ayrı bir değerlendirme yapılmıştır.

3.2. Kabul – Yatış Tanısı

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü öncesi ve yatışı sırasında aldıkları tüm tanımlar, eğer var ise geçirilmiş cerrahi işlemleri kaydedilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatan hastaların kabul tanımları: Kardiyovasküler sistem (KVS), santral sinir sistemi (SSS), solunum sistemi (SS), genitoüriner sistem (GÜS), gastrointestinal sistem (GİS) ve ekstremitte patolojileri başlıkları altında toplanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yatış tanımları; Akut miyokard infarktüsü (AMİ), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), hipertansiyon (HT), kardiyopulmoner arrest, perikardiyal efüzyon, derin ven trombozu, atrial fibrilasyon (AF) KVS'e; serebrovasküler olay (SVO), myastenia gravis, epilepsi, hipoksik beyin hasarı ve Alzheimer hastalığı SSS'e; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA),

akut respiratuar distress sendromu (ARDS), astım, pulmoner ödem, pnömoni, plevral effüzyon, aspirasyon pnömonisi, pulmoner tromboemboli (PTE), solunum sıkıntısı SS'e dahil edildi. Ürosepsis, kronik böbrek yetmezliği (KBY), akut böbrek yetmezliği (ABY) GÜS'e; diabetes mellitus (DM), cushing sendromu, guatr, multiple organ yetmezliği, gastrit, kanser GİS'e dahil edildi. İntoksikasyon nedeniyle kabul edilen hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildi. Yüksekten düşme ve bazı ekstremitte cerrahisi yapılan işlemler ekstremitte patolojisi grubuna dahil edildi. Ayrıca operasyon sonrası takip amacıyla yatırılan hastalar postoperatif olan grubu oluşturdu ve bu cerrahi işlemler de ayrıca Üroloji, Kadın Doğum, Plastik Cerrahi, Ortopedi, Kardiyovasküler Cerrahi, Nöroşirurji, Kulak Burun Boğaz, Göz, Genel Cerrahi, Radyoloji, Kardiyoloji, Diş Hekimliği ve Algoloji bilim dalları olarak gruplara ayrıldı.

3.3. Beta Bloker Kullanımına Göre Sınıflama

Bu hastalar beta bloker kullanma durumuna göre şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- 1) Yoğun bakım yatışı öncesinde beta bloker kullanıp, yatış sırasında kullanmaya devam edenler
- 2) Yoğun bakım yatışı öncesinde beta bloker kullanımı olmayıp, yatışı sırasında beta bloker kullanılanlar
- 3) Yoğun bakım yatışı öncesinde beta bloker kullanıp, yatış sırasında kullanılmayanlar
- 4) Yoğun bakım yatışı öncesinde beta bloker kullanımı olmayıp, yatış sırasında da kullanılmayanlar

3.4. BETA BLOKER TİPLERİ

Hastaların yoğun bakım kabulü öncesinde ve yoğun bakımda yatışı sırasında kullandıkları beta bloker tipi (tip A [non selektif beta blokerler], tip B [alfa adrenerjik blokerlerle kombine non selektif beta blokerler], tip C [kardiyoselektif

beta blokerler]), kullanılan beta blokerin adı, dozu ve kullanma süresi kaydedilmiştir [8].

Tip A (Non-selektif Beta Blokerler): Karteolol, labetolol, nadolol, oksprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, karvedilol, tertatolol

Tip B (Alfa adrenerjik blokaj etkisi de bulunan non-selektif beta blokerler): Labetolol

Tip C (Kardiyoselektif beta blokerler): Asebutolol, atenolol, betaksolol, esmolol, metoprolol, seliprolol, bisoprolol, nebivolol

3.5. Kalp Hızı

Çalışmamızda Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi' ne kabul edilen hastaların kabul sırasındaki maksimum ve minimum kalp hızları, ayrıca yatışları sırasındaki beta bloker kullanımı sonrasında minimum ($<60/\text{dk}$, >5 dk) ve maksimum kalp hızları ($\geq 100/\text{dk}$, >5 dk) kaydedilmiştir. 'Normal kalp hızı' dakikada 60-100 atım olarak kabul edilmekte olup 'sinüs bradikardisi', kalbin sinüs ritminde olup, kalp atım hızının $60/\text{dk}$ 'nın altında olması olarak kabul edilmiştir [62, 63]. 'Taşikardi' ise kalp atım hızının $100/\text{dk}$ 'nın üzerinde olması olarak tanımlanmıştır [64].

3.6. Kan Basıncı

Çalışmamızda Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi' ne kabul edilen hastaların yoğun bakıma kabul sırasındaki sistolik, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteryel basınç değerleri ve beta bloker kullanımı sonrası eğer geliştirse hipotansiyon değerleri kaydedilmiştir. Hipotansiyon sistolik kan basıncının 90 mmHg veya diyastolik kan basıncının 60 mmHg'nin altında olması olarak kabul edildi [65].

3.7. Glaskow Koma Skalası

Glaskow Koma Skoru bir kişinin bilinç durumu açısından hem ilk hem de sonraki değerlendirmeleri güvenilir ve objektif bir şekilde vermeyi amaçlayan nörolojik bir ölçektir. Bu skala 1974 yılında Southern General Hastanesi'nde

Nöroşirürji profesörleri olan Graham Teasdale ve Bryan J. Jennett tarafından yayımlanmıştır. GKS, santral sinir sistemi hasarını değerlendirmek amacıyla yoğun bakım ünitesi skorumlarının bir parçası olarak kullanılır.

Beyin hasarı sınıflaması:

Ciddi beyin hasarı-----GKS 3-7=0

Orta beyin hasarı-----GKS 8-12=1

Hafif beyin hasarı-----GKS 13-15=2 olarak tanımlanmıştır [66].

3.8. Kardiyak İlaç, İnotrop, Vazopressör Kullanımı

Çalışmada hastaların yoğun bakım ünitesine kabulü sırasında kullandığı kardiyak ilaçlar, yatışı sırasında kullanılan vazopressör ve inotrop ilaçlar kaydedilmiştir. Antiaritmik ilaçlar, ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, beta blokerler ve vazodilatatörler kullanılan kardiyak ilaçlar olarak kabul edilmiştir. Hastaların yoğun bakımda yatışları esnasında kullanılan vazopressör ve inotropik ilaçlar; dopamin, dobutamin, adrenalin ve noradrenalinden oluşmaktadır.

3.9. Anemi

Yoğun bakımda yatan hastalarda anemi sık görülen bir problemdir. Çalışmamızda hemoglobin değerinin 9 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilmiştir.

3.10. Mekanik Ventilasyon

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabulünde veya yoğun bakım yatışı sırasında mekanik ventilasyon ihtiyacının olup olmadığı, ihtiyacı olduysa ventilasyonun tipi (invaziv ya da non-invaziv mekanik ventilasyon) kaydedilmiştir.

3. 11. Yoğun Bakım-Hastane Yatış Süresi ve Ölüm

Hastanın yoğun bakım ve hastane yatış süresi kaydedilmiş, hasta yaşamını yitirdiyse ölümün gerçekleştiği dönem (yoğun bakımda ölüm, yoğun bakım sonrası ölüm ve total olarak hastanede ölüm) belirtilerek kaydedilmiştir.

3.12. Komorbidite

Hastanın komorbidite durumu Charlson skoru ve Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II skoru (APACHE II) ile kaydedilmiştir.

Charlson Skoru: Charlson ve arkadaşları tıbbi kayıtlara dayanarak ağırlıklı olarak komorbiditeleri oluşturan durumları ve mortaliteyi etkileyen toplam 19 adet durumu tanımlamışlardır [67]. Komorbid durumların hem sayısı hem de ciddiyeti göz önünde bulundurulmuş ve belirtilen bu 19 durum, mortaliteyi etkileme derecelerine göre 0-6 puan arasında değerlendirilmiştir. Bir hastanın komorbidite indeksi tüm puanlanan komorbiditelerin toplamı olarak kabul edilmiştir.

Charlson Komorbidite İndeksi

1. Endikasyon:

Hastanın spesifik bir görüntüleme yöntemi ya da medikal tedaviden fayda görece kadar yeterince uzun süre yaşayıp yaşayamayacağı belirlenir.

2. Skorlama: Komorbidite komponenti (aksi belirtilmediği sürece her birine 1 puan uygulanır)

1. Miyokard infarktüsü
2. Konjestif kalp yetmezliği
3. Periferik damar hastalığı
4. Serebrovasküler hastalık
5. Demans
6. KOAH

7. Baę dokusu hastalıkları
8. Peptik ülser
9. Diabetes mellitus (komplike deęilse 1 puan, son organ hasarı varsa 2 puan)
10. Kronik böbrek hastalığı (2 puan)
11. Hemipleji (2 puan)
12. Lösemi (2 puan)
13. Malign lenfoma (2 puan)
14. Solid tümör (2 puan, metastatik ise 6 puan)
15. Karaciğer hastalığı (hafifse 1 puan, orta-şiddetliyse 3 puan)
16. AIDS (6 puan)

3. Skorlama Yaşı

1. < 40 yaş: 0 puan
2. 41-50 yaş arası: 1 puan
3. 51-60 yaş: 2 puan
4. 61-70 yaş: 3 puan
5. 71-80 yaş: 4 puan

4. Yorumlama:

Charlson Puanı veya Endeksi (i) hesaplanır ve yaş skoruna komorbidite puanı eklenir.

APACHE II Skoru: Bazı yoğun bakım skorlama sistemleri gibi hastalık ciddiyetine göre oluşturulan bir sınıflandırma sistemidir [68]. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen bir hastanın kabulünün ilk 24 saati içinde uygulanır: 0 -71 arasında bir tamsayı puan verilmesiyle hesaplanır; daha yüksek puan daha ciddi hastalık ve ölüm riskine karşılık gelmektedir. APACHE II yoğun bakım ünitelerine başvuran erişkin

hastalar için hastalığın şiddetini ölçmek için tasarlanmıştır. 16 yaşın altındaki çocuk veya gençlerde kullanımı onaylanmamıştır.

Bu skorlama sistemi birçok şekilde kullanılır:

- Bazı prosedürler ya da ilaçlar sadece belirli bir APACHE II skoru olan hastalara uygulanır.
- APACHE II skoru ile diğer hastalar ile karşılaştırılan bir hastanın morbiditesini tanımlanabilir.
- Hasta gruplarının morbiditesini belirlemek için öngörülen mortalitelerinin ortalaması alınır.

Sonuç puanı 12 rutin fizyolojik ölçüme dayanarak hesaplanır:

1. Yaş
2. Isı (rektal)
3. Ortalama arter basıncı
4. Arteryel Ph
5. Kalp hızı
6. Solunum hızı
7. Sodyum değeri
8. Potasyum değeri
9. Kreatinin değeri
10. Hematokrit
11. Beyaz küre sayısı
12. Glasgow Koma Skoru

Hastanın yatışından önceki sağlık durumu hakkında ve başvurusu sırasında (yaş gibi) elde edilen bazı bilgiler hastaneye kabulün ilk 24 saati boyunca ölçülür. Hesaplama yöntemi tamsayı değerleri kullanarak ve bu veriler tek sayfalık formda uygun şekilde seçeneklerin sayısı azaltılarak, şemalar üzerinde optimize edilmiştir.

3.13. İstatistiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler SPSS (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi) 15.0 paket program ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sayısal değişkenlerde dört grup tek yönlü varyans analizi ile, ikili grup karşılaştırmaları t-testi ile analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal verilerde dört grup Kruskal-Wallis, iki grup arasında karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile incelendi. Grup içinde tekrarlayan ölçümlerde bazal değer ile diğer zamanların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametrik veriler ortalama \pm Standart sapma (Ort \pm SD) ve normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunan değişkenler ana sonuç parametresi olan hastanede ölüm bağımlı değişkeni üzerinde çoklu lojistik regresyon analizi backward conditional yöntemi ile yapıldı. $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamızda retrospektif olarak, 01.01.2006 ile 01.01.2011 yılları arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilmiş olan, 45 yaş ve üzerindeki toplam 1200 hasta dosyasının incelenmesi planlanmış.; fakat çalışmaya, bazı dosyalara ve elde edilen bazı dosyalardaki gerekli verilere ulaşılamaması nedeniyle sadece 850 hastanın dosyası dahil edilmiştir. Tablo 4'te çalışmaya dahil edilen, yoğun bakım ünitesine yatan hastaların demografik ve klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 4. Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri (n=850)

Yaş (yıl) (ort ± SD)	63±12
Kadın/erkek n (%)	407(48)/443(52)
En yüksek kabul KH (ort ± SD)	94±19
En düşük kabul KH (ort ± SD)	68±14
BB sonrası en yüksek KH (ort ± SD)	79±13
BB sonrası en düşük KH (ort ± SD)	69±10
Kabul SKB (ort ± SD)	134±25
Kabul DKB (ort ± SD)	71±15
Hipotansiyon n(%)	621(73)
Kabul GKS n(%)	
3-7 n(%)	89(10)
8-12 n(%)	14(2)
13-15 n(%)	744(87)
Kardiyak ilaç n(%)	694(81)
İnotrop n(%)	65(8)
Vazopressör n(%)	66(8)
Anemi n(%)	496(59)
Kabul MV n(%)	99(12)
Yatış MV n(%)	79(9)
YB yatış süre (median[5-95])	3[0-120]
Hastane yatış süresi (median[5-95])	9[1-130]
YB ölüm n(%)	47(5)
YB sonrası ölüm n(%)	30(3)
Hastane ölüm n(%)	77(8)
CHARLSON (ort ± SD)	3,5±1,7
APACHE II (ort ± SD)	9,3±9,2

BB, beta bloker; KH, kalp hızı; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; SKB, sistolik kan basıncı, DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; MV, mekanik ventilatör

4.2. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Kabul Tanıları

Anestezi yoğun bakım ünitesine yatan hastaların kabul tanıları Tablo 5'te görülmektedir. Kabul tanıları arasında en sık görüleni kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi hastalıklarıdır.

Tablo 5. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatan Hastaların Kabul Tanıları (n=850)

KVS n (%)	334 (39)
SSS n (%)	127 (15)
SS n (%)	18 (2)
GÜS n (%)	16 (2)
GİS n (%)	33 (4)
KVS, GİS, SS n (%)	51 (6)
KVS, GİS n (%)	175 (20)
KVS, SS n (%)	33 (4)
KVS, ÜS n (%)	4 (0,5)
SS, GİS n (%)	4 (0,5)
Ekstremitte patolojisi n (%)	19 (2)
KVS, GÜS, GİS n (%)	3 (0,4)
KVS, SSS n (%)	16 (2)
KVS, GÜS n (%)	7 (0,8)
KVS, SSS, SS, GÜS n (%)	6 (0,7)

KVS, kardiyovasküler sistem; SSS, santral sinir sistemi; SS, solunum sistemi; GÜS, genitoüriner sistem; GİS, gastrointestinal sistem

4.3. Yoğun Bakıma Yatan Hastaların Yatış Tanıları

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesin' de yatan hastaların yatış tanıları Tablo 6'da gösterilmiştir. Postoperatif işlemler, hipertansiyon ve postoperatif işlemlerin birlikte bulunduğu tanıları en sık görülen tanılarıdır.

Tablo 6. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Yatış Tanıları

AMİ n (%)	8 (1)
SVO n (%)	7 (1)
KOAH n (%)	5 (0,6)
ARDS n (%)	3 (0,4)
Sepsis n (%)	3 (0,4)
KKY n (%)	7 (1)
Post-op n (%)	130 (15)
MOY n (%)	3 (0,4)
Sepsis, MOY, post-op n (%)	6(0,7)
HT, DM, KOAH, post-op n (%)	28(3)
HT, post-op n (%)	270(32)
HT, DM, post-op n (%)	42(13)
İntoksikasyon n (%)	5(0,6)
DM, KOAH, post-op n (%)	3(0,4)
AMİ, DM, HT, post-op n (%)	12(1,4)
HT, KBY, post-op n (%)	10(1,2)
Astım, HT, intoksikasyon n (%)	7(0,8)
Kanser n (%)	7(0,8)
Sepsis, solunum sıkıntısı n (%)	1(0,1)
KKY, KOAH n (%)	3(0,4)
Astım, DM n (%)	1(0,1)
DM, post-op n(%)	9(1,1)
KKY, SVO, post-op, HT n(%)	15(1,8)
HT, astım, DM, post-op n(%)	11(1,3)
SVO, post-op n(%)	26(3,1)
Kardiyopulmoner arrest n(%)	9(1,1)
Pnömoni n(%)	3(0,4)
PTE, DVT, plevral effüzyon n(%)	4(0,5)
Astım, post-op n(%)	9(1,1)
HT, MM, post-op n(%)	1(0,1)
KKY, HT, post-op n(%)	33(3,9)
Sepsis, MOY n(%)	1(0,1)
Gastrit, post-op n(%)	1(0,1)
Alzheimer, post-op n(%)	1(0,1)
AMİ, SVO n(%)	1(0,1)
HT, KKY, SVO, KBY, pnömoni n(%)	5(0,6)
HT, DM, KOAH, KKY, AMİ n(%)	7(0,8)
MG, solunum sıkıntısı n(%)	2(0,2)

ABY, HT, KKY, AF n(%)	2(0,2)
HT, DM, KKY, sepsis, pleural effüzyon n(%)	1(0,1)
HT, epilepsi, post-op n(%)	1(0,1)
DVT, AF, HT, PTE n(%)	1(0,1)
DM, KAH, KKY n(%)	1(0,1)
HT, DM, pnömoni n(%)	1(0,1)
AMİ, pulmoner ödem, sepsis n(%)	1(0,1)
ABY, sepsis n(%)	1(0,1)
Pulmoner ödem, PTE, KKY, KMP n(%)	2(0,2)
HT, DM, SVO, post-op n(%)	4(0,5)
Ürosepsis, pnömoni, KBY n(%)	1(0,1)
Astım, guatr, post-op n(%)	1(0,1)
KKY, KOAH, epilepsi n(%)	1(0,1)
Perikardial effüzyon, KKY, DM, KAH n(%)	1(0,1)
KKY, KOAH, sepsis, pnömoni n(%)	2(0,2)
Cushing, HT, DM, post-op n(%)	1(0,1)
HT, AMİ, aspirasyon pnömonisi, hipoksik beyin n(%)	1(0,1)
HT, guatr, post-op n(%)	57(6,7)
HT, DM, KBY, SVO, guatr, post-op n(%)	1(0,1)

ABY, akut böbrek yetmezliği; HT, hipertansiyon; DM, diabetes mellitus; AMİ, akut miyokard enfarktüsü; KAH, koroner arter hastalığı; KKY, konjestif kalp yetmezliği; HT, hipertansiyon; KMP, kardiyomiyopati; AF, atrial fibrilasyon; SVO, serebrovasküler olay; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; ARDS, akut respiratuar distress sendromu; PTE, pulmoner tromboemboli; KBY, kronik böbrek yetmezliği; ABY, akut böbrek yetmezliği; post-op, post-operatif; MOY, multiorgan yetmezliği; DVT, derin ven trombozu; MM, multipl myelom; MG, myastenia gravis

4.4. Cerrahi İşlem

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi' nde yatan hastaların postoperatif cerrahi işlem tipleri Tablo 7' de görülmektedir. En sık yapılan cerrahi işlemler radyoloji ve ortopediye ait olan işlemler olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Post operatif Cerrahi İşlem Tipleri

Üroloji n (%)	35 (4)
Kadın-doğum n (%)	23 (3)
Plastik Cerrahi n (%)	13 (2)
Ortopedi n (%)	116 (13)
KVC n (%)	2 (0,2)
NRŞ n (%)	5 (0,6)
KBB n (%)	22 (2,6)
Göz n (%)	3 (0,4)
Genel Cerrahi n (%)	4 (0,5)
Radyoloji n (%)	512 (60,2)
Kardiyoloji n (%)	24 (3)
Diş Hekimliği n (%)	3 (0,4)
Ağrı Ünitesi n (%)	8 (0,9)
Yok n (%)	80 (9)

KVC, Kardiyovasküler cerrahi; NRŞ, Nöroşirürji; KBB, Kulak Burun Boğaz

4. 5. Yatış Öncesi Ve Sonrası Beta Bloker Kullanma Durumu

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların yatış öncesi ve sonrasında beta bloker kullanma durumu Tablo 8'de görülmektedir. Hastaların %15'i yatış öncesi ve sonrası beta bloker kullanırken, %20'si yatış öncesi kullanmayıp, sonrasında kullanmıştır. Hastaların %63'ü ise yatış öncesi ve sonrası hiç beta bloker kullanmamıştır. Ayrıca 6 hasta yatış öncesinde beta bloker kullanırken, yatış sonrasında yoğun bakım ünitesinde kullanılmamıştır.

Tablo 8. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Yatış Öncesi ve Sonrası Beta-Blokör Kullanma Durumu

Yatış öncesi ve sonrası kullananlar n (%)	126 (15)
Yatış öncesi kullanıp yatış sonrası kullanmayanlar n(%)	6 (0,7)
Yatış öncesi ve sonrası kullanmayanlar n (%)	538 (63)
Yatış öncesi kullanmayıp yatış sonrası kullananlar n (%)	176 (20)

4.6. Beta Bloker Tipi

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların kullandıkları beta-blokör tipleri Tablo 9'da görülmektedir. Kabul sırasında hastaların %13'ü tip C beta bloker kullanırken, yatış sırasında %33'ünün tip C beta bloker kullandığı görülmüştür.

Tablo 9. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Kullanılan Beta-Blokör Tipleri

Beta-Blokör Tipi	Kabul	Yatış
Tip A	16 (2)	26 (3)
Tip C	115 (13)	286 (33)
Kullanılmayanlar	719 (84)	536 (63)

4.7. Beta Bloker Adları

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların kabul ve yatışta kullandıkları beta-blokörler Tablo 10'da gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında en fazla metoprolol (%12) kullanıldığı tespit edilmiş, yatış sırasında ise en fazla esmolol (%16) kullanıldığı dikkat çekmiştir.

Tablo 10. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Kabul ve Yatışta Kullandıkları Beta-Blokör Adları

Beta-Blokör Adı	Kabul n (%)	Yatış n (%)
Esmolol	2 (0,2)	137 (16)
Atenolol	5 (0,6)	4 (0,5)
Betaksolol	2 (0,2)	-
Bisoprolol	2 (0,2)	2 (0,2)
Nebivolol	6 (0,7)	5 (0,6)
Metoprolol	101 (11,9)	112 (13)
Penbutolol	1 (0,1)	-
Karvedilol	13 (1,5)	19 (2)
Sotalol	1 (0,1)	1 (0,1)
Yok	717 (84)	536 (63)
Nebivolol,	-	2 (0,2)

4.8. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanılan ve Kullanılmayan Hastaların Karşılaştırılması

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi' ne yatış öncesinde beta-blokör kullanılan ve kullanılmayan hastalar Tablo 11'de karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım ünitesine yatış öncesinde beta bloker kullanan ve kullanmayan hastalar arasında hipotansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Yatış öncesinde beta bloker kullanmayan hastalarda daha fazla hipotansiyon görülmüştür. Ayrıca bu iki grup karşılaştırıldığında kardiyak ilaçların kullanımı, anemi, yaş, CHARLSON ve APACHE II skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Yatış öncesinde beta bloker kullanan hastalarda, beta bloker kullanmayan hastalara göre daha yüksek oranda kardiyak ilaçların kullanımı, anemi ve ileri yaş tespit edilmiştir. Ayrıca yine yatış öncesinde beta bloker kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre daha yüksek CHARLSON ve APACHE II skorları saptandığı görülmüştür. Bu iki grup karşılaştırıldığında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 11. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Karşılaştırılması (Normal dağılıma uyan veriler ort±SD ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [5-95 güvenirlilik aralığı] ve kategorik veriler frekans % olarak sunulmuştur.)

	Yatış öncesinde kullananlar n=131	Yatış öncesinde kullanmayanlar n=719	p
Yaş (yıl) (ort ± SD)	66±12	63±12	0,001*
Kadın/Erkek n(%)	64(49)/67(51)	343(48)/376(52)	0,441
En yüksek Kabul KH (ort ± SD)	93±19	94±19	0,592
En düşük Kabul KH (ort ± SD)	67±15	68±14	0,184
Kabul SKB(ort ± SD)	138±27	134±24	0,153
Kabul DKB (ort ± SD)	71±16	71±15	0,833
Kabul OAB (ort ± SD)	95±19	94±20	0,914
Hipotansiyon n(%)	92(70)	529(74)	<0,001*
Kabul GKS n(%)			
3-7 n(%)	8(6)	81(11)	0,416
8-12 n(%)	6(5)	8(1)	
13-15 n(%)	116(88)	628(87)	
Kardiyak ilaç kullanımı n(%)	128(98)	566(79)	<0,001*
İnotrop kullanımı n(%)	15(12)	50(7)	0,059
Vazopressör kullanımı n(%)	11(8)	55(8)	0,44
Anemi n(%)	88(67)	408(56)	0,016*
Kabul MV n(%)	10(8)	89(12)	0,078
Yatış MV n(%)	12(9)	67(9)	0,554
YB yatış süresi (median[5-95])	1[0-43]	1[1-120]	0,429
Hastane yatış süresi (median[5-95])	4[1-80]	3[1-130]	0,261
YB ölüm n(%)	6(5)	41(6)	0,394
YB sonrası ölüm n(%)	4(3)	26(4)	0,55
Hastane ölüm n(%)	10(8)	67(10)	0,44
CHARLSON (ort ± SD)	4,1±2,1	3,3±1,6	<0,001*
APACHEII(ort±SD)	10,8±9,6	9,04±9,4	<0,001*

*p<0,05; MV, mekanik ventilatör; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; KH, kalp hızı; SKB, sistolik kan basıncı, DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; OAB, ortalama arter basıncı

4.9. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Blokör Kullanan Hastalar ile Beta-Blokör Kullanmayan Hastaların Karşılaştırılması

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde beta-blokör kullanan hastalar ile beta-blokör kullanmayan hastalar Tablo 12'de karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım ünitesinde beta bloker kullanan ve kullanmayan hastalar arasında kabul SKB, kabul DKB ve kabul OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Yoğun bakımda beta bloker kullanan hastalarda kabul SKB, kabul DKB ve kabul OAB değerleri, beta bloker kullanmayan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca bu iki grup arasında hipotansiyon, kardiyak ilaç kullanımı, anemi, kabul MV ve yatış MV kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Yoğun bakımda beta bloker kullanmayan hastalarda, beta bloker kullanan hastalara göre hipotansiyon, kabul ve yatış MV uygulanma oranı daha yüksek iken; beta bloker kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre anemi ve kardiyak ilaç kullanım oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 12. Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Blokör Kullanan Hastalar ile Beta Bloker Kullanmayan Hastaların Karşılaştırılması (Normal dağılıma uyan veriler ort±SD ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [5-95 güvenirlilik aralığı] ve kategorik veriler frekans % olarak sunulmuştur.)

	Y.B'da Beta- Blokör Kullanılanlar n=302	Y.B'da Beta Bloker Kullanılmayanla r n=548	P
Yaş(yıl) (ort±SD)	64±12	62±11	0,168
Kadın/Erkek n(%)	152(51)/150(49)	255(46)/293(53)	0,161
En yüksek kabul KH (ort±SD)	94±18	94±20	0,871
En düşük kabul KH (ort±SD)	68±14	68±15	0,351
Kabul SKB (ort±SD)	141±25	131±24	<0,001*
Kabul DKB (ort±SD)	73±15	70±16	0,007*
Kabul OAB (ort±SD)	98±19	92±19	<0,001*
Hipotansiyon n(%)	201(66)	420(77)	<0,001*
Kabul GKS n(%)			
3-7 n(%)	22(7)	67(12)	
8-12 n(%)	6(2)	8(2)	0,058
13-15 n(%)	273(90)	471(85)	
Kardiyak ilaç kullanımı n(%)	279(92)	415(76)	<0,001*
İnotrop kullanımı n(%)	21(7)	44(8)	0,337
Vazopressör kullanımı n(%)	18(6)	48(9)	0,091
Anemi n(%)	234(78)	262(48)	<0,001*
Kabul MV n(%)	21(7)	78(14)	0,001*
Yatış MV n(%)	20(7)	59(9)	0,029*
YB yatış süresi (median[5-95])	1[0-63]	1[1-120]	0,117
Hastane yatış süresi (median[5-95])	2[1-80]	3[1-130]	0,151
YB ölüm n(%)	12(4)	35(16)	0,092
YB sonrası ölüm n(%)	9(3)	21(4)	0,39
Hastane ölüm n(%)	21(7)	56(20)	0,06
CHARLSON(ort±SD)	3,6±1,7	3,4±1,7	0,187
APACHE II (ort±SD)	8,8±8,6	9,57±9,4	0,858

*p<0,05; MV, mekanik ventilatör; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; KH, kalp hızı; SKB, sistolik kan basıncı, DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; OAB, ortalama arter basıncı

4.10. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanan ve Kullanmayan <65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış öncesinde beta bloker kullanılan ve kullanılmayan <65 yaş hastalar Tablo 13'te karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım ünitesine yatış öncesinde beta bloker kullanan ve kullanmayan <65 yaş hastalar arasında kabul en düşük ve en yüksek KH, hipotansiyon, kardiyak ilaç kullanımı, anemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Yatış öncesinde beta bloker kullanmayan genç hastalarda, beta bloker kullanan genç hastalara göre kabul en yüksek ve en düşük kalp hızları ve hipotansiyon görülme oranı daha yüksek tespit edildi. Yatış öncesinde beta bloker kullanan genç hastalarda ise yatış öncesinde beta bloker kullanmayanlara göre kardiyak ilaç kullanım ve anemi görülme sıklığı daha fazlaydı. Diğer parametreler açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanan ve Kullanmayan <65 yaş Hastaların Karşılaştırılması (Normal dağılıma uyan veriler ort±SD ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [5-95 güvenirlilik aralığı] ve kategorik veriler frekans % olarak sunulmuştur.)

	Yatış Öncesinde Kullanan <65 Yaş Hastalar n=56	Yatış Öncesinde Kullanmayan <65 Yaş Hastalar n=427	P
Yaş(yıl) (ort±SD)	55±8	54±6	0,446
Kadın/Erkek n(%)	23(41)/33(59)	209(49)/218(51)	0,167
En yüksek kabul KH (ort±SD)	89±15	94±18	0,036*
En düşük kabul KH (ort±SD)	65±15	69±14	0,013*
Kabul SKB (ort±SD)	138±28	135±24	0,402
Kabul DKB (ort±SD)	73±14	73±15	0,890
Kabul OAB (ort±SD)	96±18	95±18	0,906
Hipotansiyon n(%)	37(66)	299(70)	<0,001*
Kabul GKS n(%)			
3-7 n(%)	5(9)	38(9)	
8-12 n(%)	2(4)	6(1)	0,617
13-15 n(%)	49(87)	382(90)	
Kardiyak ilaç kullanımı n(%)	54(96)	311(73)	<0,001*
İnotrop kullanımı n(%)	4(7)	14(3)	0,144
Vazopressör kullanımı n(%)	4(7)	18(4)	0,244
Anemi n(%)	41(73)	205(48)	<0,001*
Kabul MV n(%)	5(9)	43(10)	0,508
Yatış MV n(%)	4(7)	24(6)	0,412
YB yatış süresi (median[5-95])	1[0-4]	1[1-120]	0,568
Hastane yatış süresi (median[5-95])	2 [1-45]	2 [1-130]	0,954
YB ölüm n(%)	3(5)	9(2)	0,152
YB sonrası ölüm n(%)	1(2)	7(2)	0,37
Hastane ölüm n(%)	4(7)	16(4)	0,49
CHARLSON(ort±SD)	2,9±1,7	2,6±1,2	0,107
APACHE II(ort±SD)	8,4±8,2	6,3±5,8	0,10

*p<0,05; MV, mekanik ventilatör; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; KH, kalp hızı; SKB, sistolik kan basıncı, DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; OAB, ortalama arter basıncı

4.11. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Blokör Kullanan <65 Yaş Hastalar ile Beta-Blokör Kullanmayan <65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde beta-blokör kullanan <65 yaş hastalar ile beta-blokör kullanmayan <65 yaş hastalar Tablo 14'te karşılaştırılmıştır. Yoğun Bakım Ünitesinde beta bloker kullanan ve kullanmayan <65 yaş hastalar arasında kabul SKB, kabul DKB, kabul OAB, hipotansiyon, kardiyak ilaç kullanımı ve anemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Kabul SKB, DKB ve OAB değerleri, kardiyak ilaç kullanımı ve anemi görülme oranı yoğun bakım ünitesinde beta bloker kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre daha yüksekti. Fakat hipotansiyon oranı yoğun bakımda beta bloker kullanmayan <65 yaş hastalarda, beta bloker kullanan <65 yaş hastalara göre daha yüksek bulundu. Diğer parametreler açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Blokör Kullanılan <65 Yaş Hastalar ile Beta-Blokör Kullanılmayan <65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması (Normal dağılıma uyan veriler ort±SD ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [5-95 güvenirlilik aralığı] ve kategorik veriler frekans % olarak sunulmuştur.)

	Yoğun Bakımda Beta-Blokör Kullanan <65 Yaş Hastalar n=158	Yoğun Bakımda Beta-Blokör Kullanılmayan <65 Yaş Hastalar n=325	p
Yaş(yıl) (ort±SD)	54±7	54±5	0,920
Kadın/Erkek n(%)	80(51)/78(49)	152(47)/173(53)	0,242
Enyüksek Kabul KH (ort±SD)	92±16	94±19	0,241
Endüşük Kabul KH (ort±SD)	67±13	69±14	0,070
KabulSKB(ort±SD)	143±24	131±23	<0,001*
Kabul DKB(ort±SD)	75±14	71±15	0,003*
Kabul OAB(ort±SD)	101±18	93±17	<0,001*
Hipotansiyon n(%)	101(64)	235(72)	0,001*
Kabul GKS n(%)			
3-7 n(%)	12(8)	31(10)	
8-12 n(%)	2(1)	6(2)	0,460
13-15 n(%)	144(91)	287(88)	
Kardiyak ilaç kullanımı n(%)	140(89)	225(69)	<0,001*
İnotrop kullanımı n(%)	8(5)	10(3)	0,202
Vazopressör kullanımı n(%)	8(5)	14(4)	0,435
Anemi n(%)	123(78)	123(38)	<0,001*
Kabul MV n(%)	12(8)	36(11)	0,149
Yatış MV n(%)	7(4)	21(7)	0,250
YB yatış süresi (median[5-95])	1[0-6]	1[1-120]	0,382
Hastane yatış süresi (median[5-95])	2[1-78]	2[1-130]	0,254
YB ölüm n(%)	6(4)	6(2)	0,163
YB sonrası ölüm n(%)	2(1)	6(2)	0,40
H ölüm n(%)	8(5)	12(4)	0,57
CHARLSON(ort±SD)	2,6±1,2	2,6±1,3	0,855
APACHE II(ort±SD)	6,9±6,2	6,5±6,0	0,817

*p<0,05; MV, mekanik ventilatör; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; KH, kalp hızı; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; OAB, ortalama arter basıncı

4.12. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanan ve Kullanmayan ≥ 65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış öncesinde beta-blokör kullanan ve kullanmayan ≥ 65 yaş hastalar Tablo 15'te karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım ünitesine yatış öncesinde beta bloker kullanan ve kullanmayan ≥ 65 yaş hastalar arasında hipotansiyon, kardiyak ilaç kullanımı, kabul MV ve YB ölüm oranları açısından anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Bu iki grup karşılaştırıldığında hipotansiyon, kabul MV ve YB ölüm oranı yatış öncesinde beta bloker kullanmayan ≥ 65 yaş hastalarda daha yüksek iken; kardiyak ilaç kullanım oranı beta bloker kullanan ≥ 65 yaş hastalarda daha fazla bulunmuştur. Diğer parametreler açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0, 05$). Yoğun bakımda ölüm bağımlı değişkeni üzerinde yatış öncesi beta bloker kullanımı, hipotansiyon, kardiyak ilaç kullanımı, kabul MV değişkenleri ile yapılan çoklu lojistik regresyon analizlerinde beta bloker kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bağımsız değişken olarak saptanmadı ($p = 0,247$). Kardiyak ilaç kullanımı ($p = 0,135$; $\beta = 1,204$) ve kabulde MV' de olmak ($p < 0,001$; $\beta = -2,528$) bağımsız değişken olarak saptandı.

Tablo 15. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Öncesinde Beta-Blokör Kullanan ve Kullanmayan ≥ 65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması (Normal dağılıma uyan veriler ort \pm SD ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [5-95 güvenirlilik aralığı] ve kategorik veriler frekans % olarak sunulmuştur.)

	Yatış öncesinde kullanan ≥ 65 yaş hastalar n=75	Yatış öncesinde kullanmayan ≥ 65 yaş hastalar n=292	P
Yaş(yıl) (ort \pm SD)	74 \pm 7	74 \pm 7	0,897
Kadın/Erkek n(%)	41(55)/34(45)	134(46)/158(54)	0,110
En yüksek Kabul KH (ort \pm SD)	96 \pm 21	94 \pm 21	0,290
En düşük Kabul KH (ort \pm SD)	69 \pm 15	67 \pm 15	0,587
Kabul SKB (ort \pm SD)	137 \pm 26	133 \pm 26	0,204
Kabul DKB (ort \pm SD)	69 \pm 17	69 \pm 16	0,884
Kabul OAB (ort \pm SD)	94 \pm 20	92 \pm 21	0,376
Hipotansiyon n(%)	55(73)	230(79)	<0,001*
Kabul GKS n(%)			
3-7 n(%)	3(4)	43(15)	
8-12 n(%)	4(5)	2(0.7)	0,096
13-15 n(%)	67(89)	246(84)	
Kardiyak ilaç kullanımı n(%)	74(99)	255(87)	0,001*
İnotrop kullanımı n(%)	11(15)	36(12)	0,355
Vazopressör kullanımı n(%)	7(9)	37(13)	0,283
Anemi n(%)	47(63)	203(70)	0,159
Kabul MV n(%)	5(7)	46(16)	0,027*
Yatış MV n(%)	8(11)	43(15)	0,240
YB yatış süresi (median[5-95])	1[1-43]	1[1-52]	0,453
Hastane yatış süresi (median[5-95])	8[1-80]	5[1-67]	0,407
YB ölüm n(%)	3(4)	32(11)	0,046*
YB sonrası ölüm n(%)	3(4)	19(7)	0,64
Hastane ölüm n(%)	6(8)	51(18)	0,06
CHARLSON(ort \pm SD)	4,9 \pm 2,0	4,5 \pm 1,4	0,150
APACHE II(ort \pm SD)	12,8 \pm 10,0	13,7 \pm 11,0	0,993

*p<0,05; MV, mekanik ventilatör; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; KH, kalp hızı; SKB, sistolik kan basıncı, DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; OAB, ortalama arter basıncı

4.13. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Blokör Kullanılan ≥ 65 Yaş Hastalar ile Beta-Blokör Kullanılmayan ≥ 65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde beta-blokör kullanılan ≥ 65 yaş hastalar ile beta-blokör kullanılmayan ≥ 65 yaş hastalar Tablo 16'da karşılaştırılmıştır. Yoğun bakım ünitesinde beta bloker kullanılan ve kullanılmayan ≥ 65 yaş hastalar arasında kabul SKB, kabul OAB, hipotansiyon, kabul GKS, kardiyak ilaç kullanımı, anemi, vazopressör kullanımı, kabul ve yatış MV, YB ölüm, hastane ölüm oranları ve APACHE II açısından anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$). Yoğun bakım ünitesinde beta-blokör kullanılan ≥ 65 yaş hastalarda, beta bloker kullanılmayan ≥ 65 yaş hastalara göre kabul SKB ve OAB değerleri, kardiyak ilaç kullanımı, kabul GKS değerleri ve anemi oranı daha yüksek tespit edildi. Aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde beta-blokör kullanılmayan ≥ 65 yaş hastalarda ise, beta bloker kullanılan ≥ 65 yaş hastalara göre hipotansiyon, vazopressör kullanımı, kabul ve yatış MV kullanım, YB ve hastane ölüm oranları ve APACHE II değerleri daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer parametreler açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yoğun bakımda ölüm bağımlı değişkeni üzerinde yatış öncesi beta bloker kullanımı, vazopressör, yatış MV ve APACHE II değişkenleri ile yapılan çoklu lojistik regresyon analizlerinde yatış öncesi beta bloker kullanımı ($p = 0,075$; $\beta = -2,597$) istatistiksel olarak anlamlı bağımsız değişken olarak saptanmadı. Vazopressör kullanımı ($p < 0,004$; $\beta = 3,920$), yatış MV ($p = 0,001$; $\beta = 4,813$) ve APACHE II ($p = 0,044$; $\beta = -1,32$) bağımsız değişken olarak saptandı. Hastanede ölüm bağımlı değişkeni üzerinde vazopressör kullanımı, yatış MV, kabul GKS ve APACHE II değişkenleri ile yapılan çoklu lojistik regresyon analizlerinde beta bloker kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bağımsız değişken olarak saptanmadı. Kabul GKS ($p = 0,029$; $\beta = 0,873$), vazopressör kullanımı ($p = 0,023$; $\beta = 1,652$), yatış MV ($p = 0,011$; $\beta = 1,865$), APACHE II ($p < 0,001$; $\beta = -0,151$) bağımsız değişken olarak saptandı.

Tablo 16. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Beta-Blokör Kullanılan ≥ 65 Yaş Hastalar ile Beta-Blokör Kullanılmayan ≥ 65 Yaş Hastaların Karşılaştırılması (Normal dağılıma uyan veriler $\text{ort} \pm \text{SD}$ ve normal dağılıma uymayan veriler ortanca [5-95 güvenirlilik aralığı] ve kategorik veriler frekans % olarak sunulmuştur.)

	Yoğun Bakımda Beta-Blokör Kullanılan ≥ 65 Yaş Hastalar n=144	Yoğun Bakımda Beta-Blokör Kullanılmayan ≥ 65 Yaş Hastalar n=223	P
Yaş(yıl) ($\text{ort} \pm \text{SD}$)	74 \pm 7	74 \pm 7	0,648
Kadın/Erkek n(%)	72(50)/72(50)	103(46)/120(54)	0,272
En yüksek Kabul KH ($\text{ort} \pm \text{SD}$)	96 \pm 20	93 \pm 21	0,308
En düşük Kabul KH ($\text{ort} \pm \text{SD}$)	69 \pm 15	67 \pm 15	0,532
Kabul SKB ($\text{ort} \pm \text{SD}$)	139 \pm 25	131 \pm 26	0,003*
Kabul DKB ($\text{ort} \pm \text{SD}$)	70 \pm 16	68 \pm 17	0,224
Kabul OAB ($\text{ort} \pm \text{SD}$)	96 \pm 20	90 \pm 21	0,013*
Hipotansiyon n(%)	100(69)	185(83)	<0,001*
Kabul GKS n(%)			
3-7 n(%)	10(7)	36(16)	0,038*
8-12 n(%)	4(3)	2(1)	
13-15 n(%)	129(90)	184(83)	
Kardiyak ilaç kullanımı n(%)	139(97)	190(85)	<0,001*
İnotrop kullanımı n(%)	13(9)	34(15)	0,055
Vazopressör kullanımı n(%)	10(7)	34(15)	0,011*
Anemi n(%)	111(77)	139(62)	<0,001*
Kabul MV n(%)	9(6)	42(19)	<0,001*
Yatış MV n(%)	13(9)	38(17)	0,020*
YB yatış süresi (median[5-95])	1[1-43]	1[1-52]	0,082
Hastane yatış süresi (median[5-95])	4[1-80]	6[1-67]	0,223
YB ölüm n(%)	6(4)	29(13)	0,003*
YB sonrası ölüm n(%)	7(5)	15(7)	0,52
Hastane ölüm n(%)	13(9)	44(20)	0,005*
CHARLSON($\text{ort} \pm \text{SD}$)	4,6 \pm 1,6	4,6 \pm 1,6	0,964
APACHE II($\text{ort} \pm \text{SD}$)	11,7 \pm 9,5	14,7 \pm 11,4	0,039*

*p<0,05; MV, mekanik ventilatör; YB, yoğun bakım; ort, ortalama; SD, standart deviasyon; KH, kalp hızı; SKB, sistolik kan basıncı, DKB, diyastolik kan basıncı; GKS, Glaskow koma skoru; OAB, ortalama arter basıncı

5. TARTIŞMA

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde beta bloker kullanımının mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda yatış öncesi veya yoğun bakımda yatışı sırasında beta bloker kullanılıp kullanılmamasının hemodinamik bazı önemli parametreleri nasıl etkilediği, bu parametrelerle beraber bu hastalarda sağ kalımın beta bloker kullanımıyla etkilenip etkilenmediği araştırılmıştır. Ayrıca yoğun bakıma yatan hastalar, yaşlı (≥ 65 yaş) ve genç (< 65 yaş) olarak tekrar gruplandırılmış, beta blokerlerin yaşa bağlı olarak bu parametreleri nasıl etkilediği değerlendirilmiştir.

Yoğun bakıma yatıştan önce ve yatış sırasında beta bloker kullanılan ve kullanılmayan hastalar karşılaştırıldığında; yatış öncesinde ve sırasında beta bloker kullanılan tüm hastalarda kardiyak ilaç kullanımı daha yüksek tespit edildi. Bununla beraber hem yatış öncesi hem de yatış sırasında beta bloker kullanılan ve kullanılmayan hastalar karşılaştırıldığında, kabul kalp hızlarının iki grupta da düşük olması başka ajanlarla kalp hızının kontrol altında olduğunu düşündürdü, ayrıca incelenen tüm gruplarda beta bloker kullanılmayan hastalarda kalp hızı kontrolünde kullanılan ajanların hipotansif olduğu tespit edildi

Yoğun bakımda yatış öncesi veya yatış sırasında beta bloker kullanılan tüm hasta gruplarında anemi daha yüksek oranda görüldü. Bu durum bize anemi ile beta bloker kullanımı arasında ilişki olabileceğini gösterdi. Beattie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; akut cerrahi aneminin, beta bloker kullanılan hastalarda daha sık ve daha kötü kardiyak sonuçlara neden olduğu tespit edilmiştir [69]. Yapılan başka bir çalışmada ise konjestif kalp yetmezliği ve anemisi olan hasta popülasyonunda, beta blokajın hemoglobin düzeyleri üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür [70]. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda katekolaminlerle hemoglobin düzeyleri arasındaki ilişkinin karmaşık olduğunu, hemoglobin düzeyi düşük olduğunda katekolamin salınımının eritropoetin (EPO) salınımını arttırarak hematopoezi stimüle ettiği tespit edilmiştir [71, 72]. Dolayısıyla katekolaminlerin beta blokerler tarafından inhibe edildiği durumlarda anemi düzeyi daha da belirginleşmektedir. Yapılan başka çalışmalarda ise bu durumun tam tersi olarak; yüksek hemoglobin düzeyinin

varlığında, katekolaminlerin eritrosit yıkımı ve EPO disfonksiyonuna neden olduğu tespit edilmiştir [73, 74].

Komajda ve ark'larının yaptığı bir çalışmada ise metoprolol ile karşılaştırıldığında karvedilolün; Hb düzeyinde düşük fakat anlamlı bir azalmayı indüklediği görülmüştür [75]. Literatürde beta 2 adrenerjik reseptörlerin spesifik blokajıyla hem EPO üretimi hem de eritroid progenitör hücre proliferasyonunun tamamıyla yok edildiği bildirilmiştir [76, 77].

Yatış sırasında yoğun bakımda beta bloker kullanılmayan hastalar ve 65 yaş üzerindeki beta bloker kullanılmayan hastalarda kabul ve yatış MV kullanım oranında saptanan yükseklik, beta blokerlerin solunum üzerine etkili olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan hastalarda beta bloker tedavisi alan grupta toplam mortalite oranında %22 düşüş gözlenmiştir [78]. Rutten ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada iki veya daha çok pulmoner ilaç veya inhaler beta 2 agonisti kullanılan hastalarda beta blokerlerin mortalite üzerine olumlu etkileri olduğunu tespit etmişlerdir [79]. Egred ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada akut koroner sendrom nedeniyle gelen kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan hastalarda beta bloker kullanımı değerlendirilmiş ve beta blokerlerin pulmoner fonksiyon üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür [80]. Peters ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada kronik obstrüktif pulmoner hastalık ve/veya astımı ve beraberinde KKY olan hastalarda beta bloker kullanımı incelenmiş ve uzun süreli beta bloker kullanımının respiratuar komplikasyonları arttırmadığı ve kardiyoselektif veya non-selektif beta bloker kullanımı arasında sağ kalımda anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir [81]. Başka bir çalışmada kardiyoselektif beta blokerlerin koroner hastalığı ve buna eşlik eden solunum problemi olan hastalarda güvenilir ve faydalı olduğunu hatta prognozu olumlu yönde değiştirdiklerini belirtmişlerdir [82].

Nquyen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik beta bloker kullanımının astımdaki inflamasyonu ve müköz metaplaziyi azalttığı gösterilmiştir [83].

Yoğun bakımda yatış öncesinde beta bloker kullanılmayan <65 yaş hastalarla, beta bloker kullanılanlar ile karşılaştırıldığında, beta bloker kullanılmayanlarda kabul

kalp hızlarının daha yüksek olduğu görüldü. Yoğun bakımımızda kardiyak hastalığı olan ve beta bloker kullanılan hastalarda hedef kalp hızına ulaşamamış olması beta blokerlerin yeterince etkin olmadığını düşündürdü. Kjekshus'un yaptığı bir çalışmada AMİ sonrası uzun süreli beta bloker kullanan hastalarda, kalp hızının azalmasıyla beraber mortalitede anlamlı bir düşme olduğu tespit edilmiştir [84]. Başka bir çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda beta bloker kullanımıyla oluşan kalp hızındaki düşüş, mortalite riskinde azalmaya neden olmuştur [85]. Yapılan bir çalışmada 65 yaşın altındaki beta bloker kullanılan kadın ve erkek hastalarda 30 günlük mortalite oranlarındaki azalma dikkati çekmiştir [86]. Metra ve ark'larının çalışmasında beta bloker tedavisi sırasındaki beta bloker dozu, kalp hızı ve sistolik kan basıncı kalp yetmezliği hastalarında bağımsız prognostik belirteçler olarak tespit edilmiştir. Bu faktörlerin hiçbirisi önceden belirlenmiş olan etkin dozlarda metoprolle karşılaştırıldığında karvedilolü etkilemediği görülmüştür [87]. Flannery ve ark. kronik kalp yetmezliği tedavisinde beta blokerlerin yararlı etkisinin, bu ajanların kalp hızını azaltması olduğunu ve kronik kalp yetmezliğinde kalp hızındaki azalma derecesinin beta bloker tedavisinde etkin doza ulaşmaktan daha önemli olduğunu vurgulamışlardır [85]. Septik şoktaki hastalarda, esmolol kullanımının yan etki düzeyini arttırmadan, kalp hızında azalma yaparak hedef kalp hızına ulaşıldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki temel amaç; kalp hızını dakikada 95'in altında olmasını ve esmolol tedavisiyle kalp hızının 80 ile 94 arasında olmasını sağlamaktır [88]. Beta blokerlere bağlı kalp hızındaki düşüşün, AMİ ve kalp yetmezliği olan hastaların aksine hipertansif hastalarda kardiyovasküler olay ve ölüm riskini artırdığı görülmüştür [89]. Yapılan başka bir çalışmada kritik hastalıklarda maksimum kalp hızı hastalık ciddiyeti ve kısa dönem mortalitenin bir indikatörü olarak kullanıldığı ve kardiyovasküler tedavi ve diğer tedavi algoritmalarında kalp hızı ve uzun dönem mortalitenin birbiriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Yoğun bakım taburculuğundan 24 saat önce değerlendirilen kalp hızı yoğun bakım sonrası hastane ve hastane dışı mortalite ile ilişkili bulunmuştur [90]. Yapılan bir çalışmada beta blokerlerin dilate kardiyomiyopati tanısı olan yaşlı ve genç hastalarda kardiyak fonksiyon üzerine benzer etkileri olduğu tespit edilmiştir [91]. Waagstein ve ark. dilate kardiyomiyopati hastalarında metoprolol tedavisinin faydalı olduğunu belirtmişlerdir [92]. Packer ve ark [93] kalp yetmezliği olan 65 yaş üzerindeki

hastalarda beta blokerlerin faydalı olduğunu söylerken, Aranda ve ark [94] yine kalp yetmezliği olan hastalarda beta bloker kullanımının hem yaşlı hem de genç hastalarda güvenli bir şekilde tolere edildiğini, beta bloker tedaviye karşı gelişen hemodinamik yanıtların benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Beş farklı çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde; kronik kalp yetmezliği olan yaşlı ve genç hastalarda beta bloker kullanımının anlamlı düzeyde faydalı olduğu; fakat mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığı tespit edilmiştir [95]. Beta bloker tedavisinin perioperatif kardiyovasküler komplikasyonları da önlediği gösterilmiştir [96]. Yapılan farklı çalışmalarda kronik kalp yetmezliği olan hastalarda beta blokerlerin kardiyak fonksiyonu arttırdığı ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir [3]. Yusuf S. ve ark'nın yaptığı bir çalışmada beta blokerlerin kardiyovasküler hastalıklarda reinfarksiyon oranlarını azalttığını ve miyokard infarktüsü sonrası mortaliteyi azalttığı ileri sürülmüştür [1]. Beta blokerlerin olumlu yönlerinin yanı sıra inme ve total mortalite oranlarını arttırdığı da bildirilmiştir [97]. Kronik kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada konvansiyonel tedaviye karvedilolün eklenmesiyle mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkiler gözlenmiştir [98].

Yatış öncesinde veya yatış sırasında beta bloker kullanılan ve kullanılmayan 65 yaş üzerindeki hastalar karşılaştırıldığında; hem yatış öncesi hem de yoğun bakım yatışı sırasında beta bloker kullanılmayan yaşlı hastalarda yoğun bakım ölüm oranının yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca yoğun bakım yatışı sırasında beta bloker kullanılmayan yaşlı hastalarda, beta bloker kullanılan yaşlı hastalara göre daha yüksek oranda hastane ölümü mevcuttu. Fakat bizim çalışmamızda ikili analizlerde fark bulunmasına rağmen çoklu analizlerde yaşlı hastalarda beta bloker kullanımı, gerek yoğun bakım ölümü gerekse hastanede ölüm üzerinde bağımsız bir değişken olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızda beta bloker kullanılmayan yaşlı hastalarda hipotansiyon ve vazopressör kullanımında artış dikkati çekti. Ayrıca bu hastalarda, beta bloker kullanılan yaşlı hastalara göre APACHE II skoru da daha yüksekti. Aynı zamanda yatış sırasında beta bloker kullanılan yaşlı hastaların kabul SKB ve OAB değerleri daha yüksek tespit edildi. Bu durum beta blokerlerin önceden mevcut olan kardiyak

tedaviye eklendiğini düşündürdü. Yine yoğun bakım yatışı sırasında beta bloker kullanılan yaşlı hastalarda kabul GKS değerleri daha yüksek tespit edildi. Kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımının incelendiği başka bir çalışmada yaşlı hastalarla genç hastalar arasında sağkalım açısından benzer sonuçlar bulunmuştur [99]. Miyokard enfarktüsünün akut safhasında, 70 yaş üstü hastaların 70 yaş altındaki hastalara göre mortalite riskinin 3-4 kat arttığı gösterilmiştir [100]. Bunun tam aksine, yapılan randomize çalışmalarda yaşlı hastalarda beta bloker kullanımının yararlı olduğu ve beta bloker kullanımıyla beraber toplam mortalitede azalma olduğu tespit edilmiştir [101]. Bizim çalışmamızda ise ikili analizlerde fark bulunmasına rağmen çoklu analizlerde yaşlı hastalarda beta bloker kullanımı, gerek yoğun bakım ölümü gerekse hastanede ölüm üzerinde bağımsız bir değişken olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlı olduğu konulardan birisi çalışmanın tek merkezli olup, retrospektif olmasıdır. Ayrıca bazı hastalarda beta blokerlerin kullanım öyküsü yeterli düzeyde olmamakla beraber, kullanılan diğer ilaçlarla beta blokerlerin etkileşimi söz konusu olabilir. Bu durum incelenen bazı parametreleri özellikle kalp hızı regülasyonunu etkilemiş olabilir.

Beta blokerlerin yapılan bazı çalışmalara göre serebrovasküler hastalık ve anemi insidansında artışa yol açtığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da özellikle anemi insidansında yükseklik dikkati çekmiştir. Bu nedenle anemi ve serebrovasküler hastalık tanısı olan hastalarda beta bloker kullanımı çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde beta bloker kullanımının mortalite ve morbidite üzerine etkilerini inceledik. İkili analizlerde fark bulunmasına rağmen çoklu analizlerde yaşlı hastalarda beta bloker kullanımı, gerek yoğun bakım ölümü gerekse hastanede ölüm üzerinde bağımsız bir değişken olarak saptanmadı. Bütün gruplar incelendiğinde beta bloker kullanılan hastalarla kullanılmayanlar arasında kalp hızı açısından anlamlı fark görülmedi.

Yoğun bakımımızda beta bloker kullanılan hastalarda, kalp hızında hedef düzeye ulaşamamış olması nedeniyle, beta blokajın etkin düzeyde olmadığını tespit ettik.

Beta blokerlerin kullanımıyla ilgili literatürde pek çok çalışma ve beta blokerlerin mortalite ve morbidite üzerine etkisi ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Özellikle yoğun bakımda yaygın kullanımı olan bu ilaçlarla ilgili daha ileri çalışmalar yapılarak, mortalite ve morbidite üzerine etkilerinin tartışılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Bu çalışmalarda sadece beta bloker kullanılıp kullanılmaması değil, farklı hedef kalp hızlarının, mortalite ve morbiditeye etkisi incelenmelidir.

Yoğun bakım ünitesine kabul sonrasında veya beta bloker ajanların kullanılması gerektiği ve farklı tanılardaki hedef kalp hızı ayrı ayrı tanımlanmalıdır. (Sepsis, travma, postoperatif hastalar, KOAH vb. gibi).

7. KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988; 14:2088-2093.
2. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:489-497.
3. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation 1998;98:1184-1191.
4. Philippe Lechat. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13.
5. Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN. Metabolism modulators in sepsis: propranolol. Crit Care Med 2007;35:616-620.
6. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. N Engl J Med 2001;345:1223-1229.
7. Vincent JL. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: more questions than answers. Crit Care Med 2007; 35:436-440.
8. Kayaalp O. Beta Adrenerjik Reseptor Blokerleri. Tibbi Farmakoloji 1992;6:1316-1349.
9. Struijker-Boudier HA. The right drug and the right dose. J Hypertens Suppl 2003;21(2):31-36.
10. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA. 2002;287(7):883-889.
11. Mary J, Mycek, Richard. A. Harvey, Pamela C. Lippincott's Pharmacology 2: 71-80.

12. Leonard. S. Jacob. Beta Adrenoceptor Blockers. National Medical Series 3: 95-144.
13. London M.J. Drug affecting adrenoceptors: β adrenergic antagonists. The pharmacological Bas. Of Anes 1994.
14. 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* 1985;27:335–371.
15. ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;12:57–66.
16. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebocontrolled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
17. Martinez EA, Epstein AE, Bass EB. Pharmacologic control of ventricular rate: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:56–60.
18. Cristal E, Healey J, Connolly SJ. Atrial fibrillation after cardiac surgery: update on the evidence on the available prophylactic interventions. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:189–192.
19. Reiter MJ, Reiffel J. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;82:9–19.
20. Van Dantzig JM, Koster RW, Biervliet JD. Treatment with esmolol of ventricular fibrillation unresponsive to lidocaine and procainamide. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;5:600–603.
21. Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, Saitoh H, Ino T, Endoh Y, Hayakawa H. Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68: 143–150

22. Killingsworth CR, Wei CC, Dell'Italia LJ, Ardell JL, Kingsley MA, Smith WM, Ideker RE, Walcott GP. Short-acting β -adrenergic antagonist esmolol given at reperfusion improves survival after prolonged ventricular fibrillation. *Circulation* 2004;109:2469–2474.
23. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–745.
24. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists: Collaboration Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
25. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
26. Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, MacMahon S. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997;18:560–565.
27. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, 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;335:1713–1720.
28. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B et al. 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;50:1707-1732.
29. Ryder DL. The use of beta-blockers to decrease adverse perioperative cardiac events. *Dimens Crit Care Nurs*. 2008;27(2):47-53.
 30. Lindenauer PK, Fitzgerald J, Hoopla N, Benjamin EM. The potential preventability of postoperative myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004;164:762-766.
 31. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2000;92(1):253-259.
 32. Priebs HJ. Triggers of perioperative myocardial ischemia and infarction. *Br J Anaesth* 2004;93:9-20.
 33. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–1554.
 34. Vincent JL, Abraham E, Annane D et al. Reducing mortality in sepsis: New directions. *Crit Care* 2002; 6(3):1–18.
 35. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med* 2010;38(10):608–612.
 36. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701–1706.
 37. Oberbeck R, Kobbe P. Beta-adrenergic antagonists: Indications and potential immunomodulatory side effects in the critically ill. *Curr Med Chem* 2009;16:1082–1090.
 38. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599–1608.

39. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettoire A, Prini N, Santopinto M, Tognoni G. Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2768-2772.
40. Christensen S, Johansen MB, Tønnesen E, Larsson A, Pedersen L, Lemeshow S, Sørensen HT. Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit Care*. 2011;15(2):87-95.
41. Arbabi S, Champion EM, Hemmila MR, Barker M, Dimo M, Ahrns KS, Niederbichler AD, Ipaktchi K, Wahl WL. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult trauma patients. *J Trauma* 2007;62:56-61.
42. Josefsson E, Bergquist J, Ekman R, Tarkowski A. Catecholamines are synthesized by mouse lymphocytes and regulate function of these cells by induction of apoptosis. *Immunology* 1996; 88:140-146.
43. Khan MM, Sansoni P, Silverman ED, Engleman EG, Melmon KL. Betaadrenergic receptors on human suppressor, helper, and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol* 1986;35:1137-1142.
44. Takahashi H, Kobayashi M, Tsuda Y, Herndon DN, Suzuki F. Contribution of the sympathetic nervous system on the burn-associated impairment of CCL3 production. *Cytokine* 2005;29:208-214.
45. Novotny NM, Lahm T, Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Wang Y, Ray R, Tan J, Al-Azzawi D, Meldrum DR. Beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock* 2009;31:113-119.
46. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2611-2618.
47. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-1032.

48. Ginsberg F. β -blockers: more good news? *Crit Care Med.* 2012;40(10):2901-2902.
49. Arbabi S, Ahrns KS, Wahl WL ve ark. Betablocker use is associated with improved outcomes in adult burn patients. *J Trauma* 2004;56:265–269.
50. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S ve ark. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–47.
51. Cotton BA, Snodgrass KB, Fleming SB, Carpenter RO, Kemp CD, Arbogast PG, Morris JA Jr. Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2007;62(1):26-33.
52. Noveanu M, Breidthardt T, Reichlin T, Gayat E, Potocki M, Pargger H, Heise A, Meissner J, Twerenbold R, Muravitskaya N, Mebazaa A, Mueller C. Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care* 2010;14:198.
53. Mac Sweeney R, Devereaux PJ, McAuley DF. Beta 2 antagonism in acute respiratory failure. *Crit Care* 2010;14(6):1012.
54. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2008;63(4):301-305
55. Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JR. Low dose beta blockade in acute stroke ("BEST" trial): an evaluation. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6624):737-741.
56. Neil-Dwyer G, Cruickshank JM, Doshi R. The stress response in subarachnoid hemorrhage and head injury. *Acta Neurochirurgica (Suppl)* 1990;47:102–110.
57. McLeod AA, Neil-Dwyer G, Meyer CH ve ark. Cardiac sequelae of acute head injury. *Br Heart J.* 1982;47: 221–226.
58. Kawaguchi M, Utada K, Yoshitani K, Uchino H, Takeda Y, Masui K, Sakabe T. Intraoperative Landiolol for Intracranial Aneurysm Surgery Trial (ILAST)

- Investigators. Effects of a short-acting [beta]1 receptor antagonist landiolol on hemodynamics and tissue injury markers in patients with subarachnoid hemorrhage undergoing intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(3):230-239.
59. Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y. Beta-adrenoreceptor antagonists attenuate brain injury after transient focal ischemia in rats. *Anesth Analg.* 2006;103(3):658-63.
 60. Standefer M, Little JR. Improved neurological outcome in experimental focal cerebral ischemia treated with propranolol. *Neurosurgery* 1986;18:136–140.
 61. Latchaw JP, Little JR, Slugg RM, et al. Treatment of acute focal cerebral ischemia and recirculation with d-propranolol. *Neurosurgery* 1985; 16: 18–22.
 62. Spodick DH. Normal sinus heart rate: sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. *Am Heart J.* 1992;124(4):1119-1121.
 63. Spodick DH, Raju P, Bishop RL, Rifkin RD. Operational definition of normal sinus heart rate. *Am J Cardiol.* 1992;69(14):1245-1246.
 64. Custer JW, Rau RE, eds. *Johns Hopkins: The Harriet Lane Handbook.* 18th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier Inc; 2008.
 65. National Heart Lung and Blood Institute. September 2008. Retrieved 2008-09-16.
 66. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
 67. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–383
 68. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
 69. Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G, Mitsakakis N, Hare GM. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of b blockade. *Anesthesiology* 2010;112:25-33.

70. Khan W, Deepak SM, Coppinger T, Waywell C, Borg A, Harper L, Williams SG, Brooks NH. Beta blocker treatment is associated with improvement in renal function and anaemia in patients with heart failure. *Heart* 2006;92:1856-1857.
71. Berglund B, Sundgot-Borgen J, Wide L. Effect of salbutamol, a beta-2-adrenergic agonist, on erythropoietin concentration in healthy males. *Scand J Med Sci Sports* 2002;12:31-33.
72. Jelkmann W, Beckman B, Fisher JW. Enhanced effects of hypoxia on erythropoiesis in rabbits following beta-2 adrenergic activation with albuterol. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;211:99-103.
73. Fink GD, Fisher JW. Stimulation of erythropoiesis by beta adrenergic agonists. II. Mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;202:199-208.
74. Zyuz'kov GN, Abramova EV, Dygai AM, Gol'dberg ED. Role of adrenergic mechanisms of erythropoiesis regulation during severe hypoxia. *Bull Exp Biol Med* 2005;140:13-17.
75. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, Remme W, Moullet C, Swedberg K, Cleland JG, Poole-Wilson PA. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1440-1446.
76. Lefkowitz RJ, Limbird LE, Mukherjee C, Caron MG. The beta-adrenergic receptor and adenylate cyclase. *Biochim Biophys Acta*. 1976;457(1):1-39.
77. Mladenovic J, Adamson JW. Adrenergic modulation of erythropoiesis: in vitro studies of colony-forming cells in normal and polycythaemic man. *Br J Haematol* 1984;56:323-332.
78. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:25-49.
79. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170(10):880-887.

80. Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2005;98(7):493-497.
81. Peters JJ, Gomez-Dinger PL, Freeman GL ve ark. Use of beta blockers in congestive heart failure (CHF) patients with COPD and/or asthma. *Chest* 2004;126:9-21.
82. Albouaini K, Andron M, Alahmar A, Egred M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):535-540.
83. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, Frieske JM, Clement C, Ammar-Aouchiche Z, Ho SB, Ehre C. Chronic exposure to beta blockers attenuates inflammation and mucin content in murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38:256-262.
84. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43-49.
85. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol* 2008;101:865-869.
86. Ferguson TB Jr, Coombs LP, Peterson ED; Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA* 2002;287(17):2221-2227.
87. Metra M, Torp-Pedersen C, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Komajda M, Remme WJ, Lutiger B, Scherhag A, Lukas MA, Charlesworth A, Poole-Wilson PA. Influence of heart rate, blood pressure, and beta-blocker dose on outcome and the differences in outcome between carvedilol and metoprolol tartrate in patients with chronic heart failure: results from the COMET trial. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2259-2268.

88. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A ve ark. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock A Randomized Clinical Trial JAMA. 2013;310(16):1683-1691.
89. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of Beta Blocker Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008;52(18):1482-1489.
90. Grander W, Müllauer K, Koller B, Tilg H, Dünser M. Heart rate before ICU discharge: a simple and readily available predictor of short- and long-term mortality from critical illness. Clin Res Cardiol. 2013;102(8):599-606.
91. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Ohtsuka T, Ogimoto A, Suzuki J, Higaki J. Effect of Beta-Blocker Therapy in Elderly Patients With Dilated Cardiomyopathy. Circ J. 2003;67(10):826-829.
92. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA ve ark. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993;342:1441– 1446.
93. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P ve ark. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651– 1658.
94. Aranda JM, Krause-Steinrauf HJ, Greenberg BH, Heng MK, Kosolcharoen PK, Renlund DG ve ark. Comparison of the beta blocker bucindolol in younger vs older patients with heart failure. Am J Cardiol 2002; 89: 1322–1326.
95. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. Am J Cardiol. 2005;95(7):896-898.
96. London MJ, Zaugg M, Schaub MC, Spahn DR. Perioperative beta-adrenergic receptor blockade: physiologic foundations and clinical controversies. Anesthesiology. 2004;100(1):170-175.

97. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372(9654):1962-1976.
98. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-1355.
99. Owen A. Optimising the use of beta-blockers in older patients with heart failure. *Drugs Aging*. 2002;19(9):671-684.
100. Latting CA, Silverman ME. Acute myocardial infarction in hospitalized patients over age 70. *Am Heart J*. 1980;100(3):311-318.
101. Sin DD, McAlister FA. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;113(8):650-656.