

Klinik Çalışma

Kronik Beta Bloker Kullanımının Koroner Baypas Cerrahisi Sonrası Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkileri

Tülün ÖZTÜRK *, Ahmet Asım KOÇAN *, Funda YILDIRIM **, Damla ALP *, Taner KURDAL **

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, koroner baypas cerrahisi geçiren hastalarda, beta bloker ajanların kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında, kardiyak cerrahi kliniğimizde, koroner arter cerrahisi uygulanmış hastalar, ameliyat öncesi beta bloker kullanan (Grup B; n=84) ve kullanmayan (Grup K; n=80) olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Olguların demografik ve klinik özellikleri, intraoperatif ve klinik parametreleri ile postoperatif erken (30 gün) ve geç (1 yıl) dönemdeki morbidite ve mortalite oranları ve nedenleri geriye dönük araştırıldı.

Bulgular: Postoperatif dönemde anti-aritmik ilaç gerektiren ve atriyal fibrilasyonlu olgu sayısı beta bloker grubunda anlamlı olarak daha azdı (n=17, % 20 ve n=28, % 35; p<0.01). Beta bloker grubunda, ajitasyon-deliryum sıklığı da kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (n=2, %3 ve n=8, % 10; p=0.05). Kontrol grubunda 30 günlük morbidite, beta bloker grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (n=28, % 35 ve n=17, % 20; p<0.04). Ancak bu fark 1 yıl içerisinde kayboldu (n=30, % 38 ve n=24 % 28; p=0.2). Otuz günlük ve 1 yıllık mortalite oranları arasında ise anlamlı fark yoktu (sırasıyla, p=0.4 ve p=0.2).

Sonuç: Bu çalışmada, atriyal fibrilasyon ve ajitasyon-deliryum beta bloker grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha azdı. Ameliyat öncesi beta blokerlerin kullanılıyor olması, koroner arter cerrahisi geçirmiş olguların 1 aylık ve 1 yıllık mortalitesini değiştirmesine rağmen, 30 günlük morbidite sıklığında belirgin bir azalma sağladı.

Anahtar kelimeler: beta-bloker, mortalite, morbidite, kardiyak cerrahi

SUMMARY

The Effect of Beta-blocking Agents on Morbidity and Mortality Following Coronary Artery Bypass Surgery

Objective: Aim of this study was to investigate the effect of beta-blocking agents on both short and long-term morbidity and mortality in patients undergoing coronary artery bypass surgery.

Material and Methods: Between January 2010 and March 2012, the patients undergoing coronary artery bypass surgery in our cardiovascular surgery clinic were divided into two groups; Group B included the patients who had (Group B) or had not (Group C) been using beta-blocking agents preoperatively. Demographic and clinical characteristics, intraoperative and postoperative clinical parameters as well as short (30-days) and long-term (1 year) rates of morbidity and mortality were retrospectively evaluated.

Results: Number of patients with atrial fibrillation was significantly lower in Group B (n=17, 20 % vs. n=28, 35 %; p<0.01). Frequency of agitation-delirium in Group B was also significantly less than Group C (n=2, 3 % vs. n=8, 10 %; p=0.05). Thirty-day morbidity was also higher in Group C than Group B (n=28, 35 % vs. n=17, 20 %; p<0.04), however this difference disappeared after 1 year (n=30.38 % vs. n=24, 28 %; p=0.2). Neither 30-day nor 1 year-mortality rates were statistically significant between Groups B and C (p=0.4 and p=0.2, respectively).

Conclusion: Compared to the control group, the frequencies of both atrial fibrillation and agitation-delirium were significantly lower in Group B in this cohort of patients. The long term use of beta-blocking agents prior to coronary artery bypass surgery appears to markedly reduce 30-day morbidity, despite this effect was not reflected on short and long-term mortality rates.

Key words: beta-blocker, mortality, morbidity, cardiac surgery

GİRİŞ

Cerrahi öncesi veya cerrahi sonrası akut olarak profilaktik amaçlı kullanılan beta blokerlerin, kardiyak cerrahi sonrası miyokard performansını korudukları,

Ahndığı tarih: 31.03.2013

Kabul tarihi: 07.06.2013

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Doç. Dr. Tülün Öztürk, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Mah. 45020 Manisa

e-mail: ozturktulun@yahoo.com

atriyal fibrilasyon, serebral inme görülme sıklığını azalttıkları, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini düşürerek morbiditeyi ve mortaliteyi olumlu etkiledikleri bildirilmiştir⁽¹⁻⁵⁾. Bu bulguların aksine perioperatif beta bloker kullanımının, kardiyak cerrahi sonrası morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak değiştirmediklerini bildiren yayınlar da mevcuttur^(6,7). Beta blokerler, kardiyak cerrahi sonrası sonuçları iki yolla etkileyebilmektedirler. Birincisi; beta blokerlerin beta blokaj etkileri ile, kalp hızı, sistolik basınç ve ventriküler kontraktilitenin azalmasına bağlı ola-

rak miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmalarınıdır. İkincisi; koroner plak stabilizasyonunu sağlayıcı ve plak volümünü azaltıcı antiinflamatuvar özelliklere sahip olmalarıdır⁽⁸⁾. Beta blokaj etkinin, hem miyokardaki hem sistemik dolaşımdaki inflamatuvar sitokinleri azalttığı gösterilmiştir^(9,10). Beta blokerler non-kardiyak cerrahi geçiren⁽¹¹⁾ ve vasküler cerrahi⁽¹²⁾ geçiren olgularda ameliyat öncesi kronik olarak kullanıldıklarında (cerrahiden en az 7-10 gün önce), postoperatif istenmeyen olayları azaltırlarken, kardiyak cerrahi olgularında ise yalnızca düşük ejeksiyon fraksiyonlu (<% 35) olgularda yararlı etkileri gösterilmiş ve çalışmaların sürdürülmesi önerilmiştir⁽⁵⁾.

Çalışmanın esas amacı, koroner arter baypas cerrahisi geçiren preoperatif dönemde kronik beta bloker ajan kullanan ve beta bloker ajan kullanmayan olgular arasında, postoperatif erken (30 gün) ve geç (1 yıl) dönemdeki morbidite ve mortalite oranlarını ve nedenlerini geriye dönük karşılaştırmaktır. İkincil amacı ise, bu olguların, demografik özelliklerini, intraoperatif ve postoperatif klinik parametrelerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik retrospektif çalışma, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'muzun 293/2012 ve 036/2013 sayılı/tarihli onamları alındıktan sonra, Ocak 2010 ile Mart 2012 tarihleri arasında Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde koroner arter baypas cerrahisi geçirmiş ve telefon ile kendilerine ulaşılarak hasta onamları alınan 164 hastanın hastane dosyaları incelenerek yapıldı. İskemik kalp hastalığı nedeni ile koroner arter baypas ameliyatı geçirmiş hastalar ameliyat öncesi kullandıkları beta blokerin tipine bakılmaksızın, beta bloker kullanıp kullanmadıklarına göre iki gruba ayrıldılar. Anestezi poliklinik ve hasta dosya kayıtlarında beta bloker kullandığı belirtilmiş ve anestezi takip kayıtlarında başlangıç kalp atım hızları 60-70 vuru dak⁻¹ olan olgular, beta bloker grubuna (Grup B, n=84), beta bloker kullandığı kaydedilmemiş tüm olgular kalp atım hızına bakılmaksızın kontrol grubuna (Grup K, n=80) dâhil edildi. Kayıtlarda beta bloker kullanmakta olduğu belirtilmiş, ancak başlangıç KAH ları 70 vuru dak⁻¹ üzerinde izlenen olgular (n=12), ilacın yeni başlandığı veya etkin doza ulaşamadığı olgular kabul edilerek çalışmaya dâhil edilmediler. Ameliyat sonrası kendilerine ulaşamayan ve/veya poliklinik kayıtlarından hakkında bilgi edinilemeyen toplam 15 olgu çalışma dışında bırakıldı. Hastaların tümüne aynı anestezi yöntemi (midazolam, etomidat, esmeron, fentanil ve sevofluran) ve rutin kardiyak monitorizasyon uygulanmıştı. Kardiyopulmonar bay-

pas (KPB) sırasında, non-pulsatil akımlı roller pompa, kolloid içermeyen, ringer's asetat ve mannitol içeren prime solüsyon kullanılmıştı. Orta derecede hipotermi (30-32°C rektal) ve antegrad soğuk kan kardiyoplejisi ile kardiyak koruma sağlanmıştı. KPB anında hemotokrit % 20-24 arasında tutulmuştu. KPB'den ayrılıştta, yeterli reperfüzyon süresi içinde OAB ≤60 mmHg, ve santral venöz basınç (SVB) >15 mmHg ise inotropik ajan ve/veya vazoaaktif ajan infüzyonuna başlanmıştı. Rutin antikoagulan ajan olan heparin ve antagonist ajan olan protamin uygulanmıştı. Hastaların hepsine, perioperatif, kristaloid solüsyon (Isolyte S®, Eczacıbaşı, İstanbul) ile sıvı idamesi sağlanmıştı. Yoğun bakım ünitesine varışta, kliniğin rutin protokolü olarak 500 mL kolloid hemen, KAH (>100 atım dak.⁻¹), OAB (<60 mmHg), kardiyak doluluk basınçları (SVP başlangıç değerlerinin altında ise), kan kayıpları ve idrar çıkışı değerlendirilerek ek kolloid infüze edilmişti. Hastaların hemotokrit düzeyleri, perioperatif dönemde % 30, KPB sırasında % 21-24 arasında tutulmuştu. Kan ürünlerinin (TDP ve trombosit süspansiyonu) verilmesi tromboelastogram kontrolü ile sağlanmıştı.

Hastaların dosyalarından, yaş, cinsiyet, euroskore, ejeksiyon fraksiyonu, yandaş hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, intraoperatif sıvı miktarı, kross klemp, kardiyopulmoner baypas ve cerrahi süreleri, KPB dan ayrılırken (intraoperatif) inotrop ajan gerektirmiş olgu sayıları, postop kan ve kan ürünü kullanım miktarları hakkındaki bilgiler kaydedildi. Post operatif komplikasyon oranları; postoperatif ilk 3 günde çoklu organ işlev bozukluğu (ÇOİB; multi organ yetmezliği; MOD) skorları⁽¹³⁾ ile değerlendirilerek 3 günün ortalaması kaydedildi. Yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri saptandı. Yoğun bakım dökümlerinde anti-aritmik kullanımı olan (amiodaron, beta bloker) ve/veya atriyal fibrilasyon ile (AF) ilgili düşülmüş kayıtları olan hastalar atriyal fibrilasyonlu, anti-psikotik ajan kullanımı olan (haloperidol) ve/veya düşülmüş kayıtları olan hastalar ajitasyon-deliryumlu olarak belirlendi. Ameliyat sonrası ilk 1 aylık morbidite ve mortalite nedenleri, hastanede mevcut poliklinik kayıtlarından veya telefon numaraları ile yakınlarına ulaşılarak elde edildi. Telefon görüşmesinde hasta veya yakınları çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve sözlü olarak çalışmaya katılma onamları alındı.

İstatistiksel değerlendirme için Statistica for Windows® v 6.0 (StatSoft Inc.,Tulsa, USA) programı kullanıldı. Normal dağılımlı parametrik değişkenler bağımsız student's t test, non-parametrik değişkenler Man Witney U test ile değerlendirildi. Kategorik de-

ğişkenler için 2 yönlü Fisher exact test kullanıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma (mean \pm SD) veya ortanca (düşük ve yüksek çeyrekler arası) olarak verildi. $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi

BULGULAR

Çalışma için değerlendirilen, Grup B de 84 olgunun yaş ortalamaları 62.8 ± 10.3 yıl ve Grup K'da 80 olgunun yaş ortalamaları 61.1 ± 9.9 yıl olarak saptandı. Beta bloker grubunda hastaların almakta oldukları beta bloker türleri; metoprolol zoc (uzun etkili formu, n:41, % 49), karvedilol (n=29, % 35), nebivolol (n=10, %12) ve bisoprolol (n:4, % 5) idi. Beta bloker kullanan hastaların, aynı zamanda antihipertansif ajan olarak ACEI, AT2 antagonisti ve kalsiyum kanal blokeri kullanma sıklıkları kontrol grubundakilerle benzerdi (Tablo 1). Grup B ve Grup K arasında, kros klemp, kardiyopulmonar baypas ve cerrahi süreler, benzerdi. KPB'dan ayrılırken vazoaaktif ve inotropik ajan desteği gerektiren olgu sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Grup B'de daha azdı (n=39; % 47 ve n=49; % 61, $p=0.06$). Her iki grupta hiçbir olgu balon pompası desteği gerektirmemişti. Tüm olgularda intraoperatif başlanan kardiyak destek tedavileri postoperatif dönemde de devam etmişti. Anti-aritmik ajan gerektiren olgu sayıları, intraoperatif dönemde gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0.8$), postoperatif dönemde ise atriyal fibrilasyon (n=17; % 20) kontrol grubuna (n=28; % 35) göre anlamlı düşüktü ($p < 0.04$). Her iki grupta da olgular ortalama 2 gün yoğun bakımda ve 7 gün hastanede kalmışlardı. Cerrahi işlem sonrası hastanede en uzun kalma süreleri 24-38 gün arasında ve sternum yara yerinde infeksiyon ve dehiscence (sternum ayrılması) nedeniyledi. Her 2 grupta da olgularca tüketilmiş sıvı, kan ve kan ürün-

Tablo 1. Beta bloker kullanan (Grup B) ve kullanmayan grup (Grup K) olguların demografik özellikleri.

	Grup B n=84	Grup K n=80	p
Yaş (yıl)	62.8 \pm 10.3	61.1 \pm 9.9	0.8
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.6 \pm 1.1	1.6 \pm 0.9	0.8
Kadın/ Erkek (n)	18/66	22 /58	0.5
Euroskore	4.8 \pm 1.6	5.1 \pm 1.6	0.7
EF (%)	47.6 \pm 11.2	49.5 \pm 8.6	0.8
<u>Yandaş hastalık</u>			
HT (%)	61	59	0.8
DM (%)	26	31	0.5
KOAH (%)	27	32	0.5
SVO (%),	1	5	0.1
<u>Kullanılan diğer ilaçlar</u>			
ACEI (%)	24	19	0.4
Ca kanal Blok (%)	21	20	0.9
AT2 (%)	12	13	0.8
Statin (%)	67	59	0.3
İnsulin (%)	20	30	0.1
Amiodaron (%)	1	1	0.9
ASA (%)	10	8	0.8
DM Heparin (%)	12	5	0.1

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO; serebrovasküler olay.

leri miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Beta bloker kullanan grupta 25 (% 30) olguda, kontrol grubunda 30 (% 38) olguda ÇOİB skorları 1'in üzerindeydi. Beta bloker kullanmış grupta sıklık sırasına göre; kardiyak olaylar (AF, n=17, % 68), kreatinin yüksekliği (n=15, % 60), kreatinin ve bilirubinin beraber yüksekliği (n=4, % 16) ve mezenter arter iskemisi-ileus (n=3, % 12) nedenleri oluşturmaktaydı. Kontrol grubunda da sıklık sırasına göre nedenler;

Tablo 2. Beta bloker kullanan (Grup B) ve kullanmayan (Grup K) olguların intraoperatif ve postoperatif birinci gün özellikleri. Bulgular, ortalama \pm standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık) ve yüzde (%) olarak verildi.

	Grup B n=84	Grup K n=80	p
Cerrahi süre (dk.)	210.4 \pm 39.4	205.2 \pm 26.6	0.8
Baypas süresi (dk.)	76.6 \pm 30.0	80.2 \pm 30.8	0.7
Kros klemp süresi (dk.)	38.4 \pm 11.4	39.5 \pm 12.3	0.5
Ekstübasyon süresi (saat)	14 (11-18)	16 (12-17)	0.6
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.9
Hastanede kalış süresi (gün)	7 (6-8)	7 (6-8)	0.1
İntraop. vazoaaktif ve inotropik ilaç gerektiren olgu (%)	47	61	0.06*
İntraop. anti-aritmik ilaç gerektiren olgu (%)	12	10	0.7
İntraoperatif sıvı (ml)	2799 \pm 696	2870 \pm 546	0.3
İntraoperatif ERT (Ünite)	2 (1-2)	2 (1-2)	1.0
Postop. anti-aritmik gerektiren olgu (%)	20	35	<0.04*
Postoperatif kolloid (ml)	500 (500-1000)	500 (200-800)	0.5
Postoperatif ERT (Ünite)	1.3 (0-2)	2 (1-3)	0.6
Postoperatif TDP (Ünite)	1 (0-1)	1 (0-1)	1.0

* İki yönlü Fisher Exact test

Tablo 3. Grup Beta bloker ve Grup Kontrol'daki olguların, post operatif ilk 3 gün çoklu organ işlev bozukluğu skorlarının ortalaması.

	Grup B n=84	Grup K n=80	P
Üç günlük ÇOİB skorları ortalaması 0-1 olan olgu (%)	70	63	0.3
Üç günlük ÇOİB skorları ortalaması >1 olan olgu (%)	30	37	0.3

* İki yönlü Fisher Exact test.

ÇOİB: (MODS): Çoklu organ işlev bozukluğu.

Tablo 4. Ameliyat sonrası 30 gün içindeki morbidite ve mortalite sıklığı.

	Grup B n=84	Grup K n=80	P
Atriyal fibrilasyon (%)	20	35	<0.04*
Ajitasyon-Deliryum (%)	3	10	0.05*
Sternum yara yerinde enfeksiyon (%)	5	10	0.2
GIS motilite azalması (%)	3	3	1.0
Safen ven yerinde enflemasyon (%)	2	-	0.2
Pnömotoraks (%)	2	-	0.2
Sepsis	-	1	0.4
Toplam morbidite (%)	35	59	<0.003*
Mortalite (%)	5	8	0.4

* İki yönlü Fisher Exact test

Tablo 5. Ameliyat sonrası bir yıl içindeki morbidite ve mortalite sıklığı.

	Grup B n=84	Grup K n=80	P
Solunumsal (%)	10	10	1.0
Sternum yara yerinde enfeksiyon (%)	5	10	0.2
Safen ven yerinde enflemasyon (%)	6	5	0.8
Toplam morbidite (%)	28	38	0.2
Mortalite (%)	5	11	0.2

* İki yönlü Fisher Exact test.

kardiyak olaylar (AF, n=28, % 93), kreatinin yüksekliği (n=14, %47), kreatinin ve bilirubin yüksekliği (n=7, % 23), mezenter arter iskemisi-ileus (n=3, % 4) ve serebral vasküler olaylar (n=1, % 3) idi. ÇOİB skorlarının 1 olmasının en sık nedeni ise her 2 grupta da geçici trombosit düşüklüğü idi (ortalama % 33). (Tablo 3). Ameliyat sonrası ilk 3 günde gözlenen morbidite olan ÇOİB' ları, sonraki günlerde düzelmisti ve kalp cerrahisi ameliyatları sonrasında beklenebilen olağan komplikasyonlardı.

İlk bir ay içinde gözlenen morbidite nedenleri Tablo 4'te verildi. Beta bloker grubunda atriyal fibrilasyon gelişmiş olgu sayısı kontrol grubuna göre (postoperatif dönemdekiler de dâhil) anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.04). Ajitasyon ve deliryum gözlenen olgu sayısı, beta bloker grubunda (n=2, % 3), kontrol grubuna göre (n=8, % 10) anlamlı olarak daha az bulundu (p=0.04). Beta bloker grubunda 30 günlük morbidite, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı

(sırasıyla n=17; % 20 ve n=28; % 35, p<0.04). Ancak bu fark 1 yıl içerisinde kayboldu (sırasıyla n=24; % 28 ve n=30; % 38, p=0.2). Beta bloker grubunda; kardiyak (Ventriküler fibrilasyon: VF, n:3) ve ileus (n=1) nedenleri, kontrol grubunda; kanama diyatezi (n=2), kardiyak yetmezlik (n=2) ve solunum yetmezliği (n=2) ölüm nedenlerini oluşturmuştu. İlk 30 gün içindeki ölümlerin hepsi postoperatif ilk 10 gün içinde gerçekleşmişti, yalnızca 1 olgu (VF ile) hastaneden çıktıktan sonra gerçekleşmişti. Beta bloker almış grupta ilk bir yıl içinde, 30 gün içinde gözlenen olgulara ek yeni bir mortalite olgusu saptanmadı. Kontrol grubunda ise, ilk aydaki mortaliteye ek 3 olgu saptandı. Birinci olgu, 85 yaşında kalp yetmezliği tedavisi görmekteyken ameliyat sonrası 8. ayda kaybedilmişti. İkinci olgu ameliyat sonrası 9. ayda başvurduğu acil serviste miyokard enfarktüsü tanısı ile kaybedilmişti. Üçüncü olgu, ameliyat sonrası 8. ayda solunum yetmezliği nedeniyle evinde kaybedilmişti.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, koroner arter baypas cerrahisi geçiren ve preoperatif dönemde kronik beta bloker ajan kullanmakta olan ve kullanmayan olgular post-operatif komplikasyon ve ölüm oranları açısından karşılaştırıldı. Beta bloker kullanmanın, postoperatif antiaritmik gereksinimini, deliryum-ajitasyon görülme sıklığını anlamlı olarak azalttığı bulundu.

Çalışmamızda, preoperatif dönemde beta bloker kullanmakta olan grupta, postoperatif antiaritmik gerektiren ve atriyal fibrilasyon görülen olgu sayısı (% 20) kontrol grubundakine (% 35) göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.04). Benzer olarak, 29 çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasında⁽⁴⁾, beta bloker kullanımının, kardiyak cerrahi sonrası artmış miyokardiyal irritabiliteye bağlı olarak sık gelişen supraventriküler ve ventriküler aritmi görülme olasılığını azalttığı bildirilmiştir ve profilaktik olarak kardiyak cerrahi geçiren hastalarda rutin kullanımı önerilmiştir⁽³⁾. Beta blokerler, anti-iskemik, anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileri ile AF'nin başlamasını önlemektedirler⁽¹⁴⁾. Kronik olarak beta-adrenoreseptör blokerlerini kullanımı, kardiyak cerrahi sonrası atriyum hücrelerinde, aksiyon potansiyalini ve efektif refraktör periodu uzatarak atriyal fibrilasyon gelişimini engellemiştir⁽¹⁵⁾. Çalışmamızın tersine, atriyal fibrilasyonun beta bloker kullanan ve kullanmayan hastalarda (sırası ile, % 28.1 ve 24.7) benzer sıklıkta ortaya çıktığı, beta bloker kullanımının atriyal fibrilasyon görülme sıklığını azaltmadığı bildirilmiştir⁽⁷⁾. Atriyal fibrilasyonunun ortaya çıkışının, kalbin düşük ejeksi-

yon fraksiyonu, ileri yaş ve geniş vücut yüzey alanı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir ⁽¹⁶⁾.

Bu çalışmada, postoperatif dönemde ajitasyon ve deliryum görülen olgu sayısı, beta bloker grubunda kontrol grubundakilerden anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırası ile, n=2, % 3 ve n=8, % 10, p=0.04). Benzer olarak, beta blokerlerin anti-inflamatuvar etkili oldukları ⁽⁸⁾ ve post operatif dönemde serebro vasküler olayları azalttukları bildirilmiştir ^(2,7). Beta blokerler, membran stabilize edici etkileri yanında, yüksek lipit eriyirliklerinin sonucu kan beyin bariyerini kolay geçerek, oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisini sağa kaydırıp beyin dokusunda oksijenizasyonu artırıcı özellikleri ile de nöroprotektif etkili olabilirler ⁽⁷⁾. Kardiyak cerrahi sonrası deliryum sık gözlenen, mekanik ventilasyonda kalış süresini, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini uzatan, morbidite ve mortaliteyi artıran ciddi bir sorundur ^(17,18). Kardiyak cerrahi sonrası deliryum çok sayıda nedene bağlı olarak gelişebilmektedir: İleri yaş, preoperatif depresyon öyküsü, sodyum ve potasyum değerlerinde anormallikler, aneminin varlığı bu nedenlerdendir ⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda, deliryum-ajitasyonlu olguların anlamlı olarak daha fazla bulunduğu kontrol grubunda, perioperatif inotropik ajan gereksinimi daha yüksek saptandı. Bu olgularda yaşanmış olan hemodinamik instabilite de serebral perfüzyonu bozarak deliryum-ajitasyona yol açmış olabilir ⁽⁷⁾. Kliniğimiz rutininde perioperatif dönemde hemoglobin düzeyinin 10 mg dL⁻¹'de tutulması amaçlanmaktadır. Çalışmamızda, gruplarda tüketilmiş olan kan ve kan ürünleri miktarları benzer bulunmakla birlikte, deliryum-ajitasyonlu olgularda aneminin ve laktat düzeyleri ile sistemik perfüzyonun yeterliliğinin gösterilememesi çalışmamızın eksikliğini oluşturuyor olabilir.

Çalışmamızda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, intra-operatif vazoaaktif veya inotropik ilaç kullanımı beta bloker grubunda daha az bulundu. (n=39; % 47 ve n=49; % 61, p=0.06). Kardiyak cerrahi ve kardiyopulmoner baypas, kateşolaminlerin aşırı salgılanmasına neden olarak kalbin beta agonist reseptörlerini akut olarak desensitize etmektedirler ⁽²⁰⁾. Bu da KPBDan ayrılma sırasında miyokardiyumun depresyonuna ve inotropik ajan gereksiniminin artmasına yol açmaktadır. Beta blokerlerin akut olarak cerrahi öncesi verilmeleri durumunda, desensitizasyonu önleyici özellikleri deneysel çalışmalarda ⁽²⁰⁾ saptanmıştır, ancak kronik oral verilen beta blokerlerin, akut beta adrenerjik reseptör desensitizasyonunu önleyemediği ve prospektif çalışmaların artırılmasının gerekliliği bildirilmiştir ^(1,5).

Çalışmamıza benzer olarak, koroner baypas ameliyatı geçirmiş yaklaşık 13.000 hasta verilerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmada ⁽⁶⁾ ve diğer bir meta-analiz çalışmada ⁽⁴⁾, preoperatif beta bloker kullanan ve kullanmayan gruplar arasında, yoğun bakımda kalış süreleri, sternal yara yeri infeksiyonu ve çoklu organ yetmezliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, 30 günlük mortalite oranları gruplarda benzerdi; beta bloker grubunda % 5 (n=4), kontrol grubunda % 8 (n=6) idi. Literatürde preoperatif dönemde beta bloker kullanımının sağkalıma etkisi tartışmalıdır. Çalışmamıza benzer olarak, Wiesbauer ve ark. ⁽⁴⁾, preoperatif dönemde beta bloker kullanımının kardiyak cerrahi sonrası mortaliteye etki etmediğini bildirmişlerdir. Tersine, Srinivasan ve ark. ⁽⁷⁾, koroner baypas cerrahisi geçirmiş ve preoperatif beta bloker kullanmakta olan 2836 hastayı ve beta bloker kullanmayan 1545 hastayı retrospektif değerlendirdikleri çalışmalarında, preoperatif beta bloker kullanımının, ameliyat sonrası bir aylık sağ kalımı % 35 oranında arttırdığını bildirmiştir. Benzer olarak, Wallace ve ark. ⁽²⁾ da, 40.000 hastayı içeren çalışmalarında, beta bloker kullanımının ameliyat sonrası 30 gün ve 1 yıl içinde mortalite oranlarını beta bloker kullanmayanlara göre anlamlı olarak azalttığını bildirmiştir. Metaanalizlerdeki bu farklılıklar, beta blokerlerin başlanma zamanlarındaki, kullanım sürelerindeki ve kullanılan ajanlardaki homojenitenin olmamasına ve çalışmaların retrospektif kayıtlardan elde edilmesine bağlanmaktadır ve prospektif çalışmalara gereklilik vurgulanmaktadır ⁽⁴⁻⁶⁾.

Preoperatif mevcut beta bloker kullanımının postoperatif periyotta da devam etmesinin yararlı olduğu ve postoperatif dönemde beta blokerlerin kesilmesinin artmış mortaliteye yol açtığı bildirilmiştir ⁽⁷⁾. Çalışmamızda, preoperatif dönemde beta bloker kullanan olgularımızın post operatif dönemde de beta blokerlerine devam etmeleri klinik protokol içindedir.

Beta blokajın anti inflamatuvar özelliği uzun kullanımlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ameliyat öncesi beta bloker tedavisinin başlangıç zamanı postoperatif mortalite ve morbidite açısından önem kazanmaktadır ^(9,10,21). Çalışmamızda, beta bloker grubu olguların hepsi hastaneye yatmadan önce beta bloker ajan kullanmakta olan hastalardı. Hiçbir olguda ilaç kullanımına hastanede başlanmamıştı. Ancak, hastaların hastane öncesi ilacı hangi sürede kullanmakta oldukları hakkında hastane verilerinde yeterli bilgiye ulaşılmadı. İskemik kalp hastalıklı olgularda, cerrahi öncesi ilacın başlanma zamanı, beta blokörün tipi ve

doz ayarlaması kalp hızının kontrolünün sağlanması açısından önemlidir. Amerikan Kardiyologlar Topluluğu ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) kılavuzları, dk.'da 60-65 kalp atım hızının sağlanmasını, etkin beta bloker tedavi açısından şiddetle önermektedir⁽²¹⁾. Kalp hızı kontrolünün sağlanmasının hastanın beta blokajın yararlı etkilerinden yarar görme olasılığını arttırdığı bildirilmiştir⁽²²⁾. Çalışmamızda, beta bloker grubuna dahil olguların tümünde anestezi kartlarındaki ilk kalp atım hızları dk.'da 70 atım ve altındaydı.

Uzun etkili beta blokerlerin perioperatif dönemde kısa etkililere göre daha yüksek kardiyoprotektif etkiye sahip oldukları bildirilmiştir⁽²³⁾. Kısa yarı ömürlü beta blokörlerin ani çekilmesiyle ortaya çıkan yüksek katekolamin seviyeleri, kardiyovasküler riskleri arttırdığı için⁽²⁴⁾ bisoprolol gibi uzun etkili beta blokerlerin perioperatif yararlı etkileri sağlamak açısından, kısa yarı ömürlülerden daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda beta bloker grubu olgularımızın % 53'ü uzun etkili (metoprolol zoc. ve bisoprolol) ajanları kullanmaktaydı. Diğer taraftan, ameliyat sırasında yükselmiş adrenalin düzeylerinin varlığında hem beta1 hem beta2 reseptörlerinin blokajı kontrolsüz bir α stimülasyonuna ve kan basıncında tersine bir artışa da yol açabilecektir. Bu nedenle kombine bloker ajanlar da önerilmektedir⁽²⁵⁾. Olgularımızın % 35'i kombine ajan (karvedilol) kullanmaktaydı.

Sonuç olarak, koroner arter cerrahisi öncesi beta blokerlerin kullanılması, postoperatif 30 gün içinde atriyal fibrilasyon ve ajitasyon-deliryum görülme sıklığını anlamlı olarak azalttı. Otuz gün ve 1 yıllık mortalite oranlarını ise değiştirmede. Beta bloker ajanların, koroner baypas geçirecek olgularda, post operatif erken dönemde istenmeyen olayları azaltabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Landoni G, Augoustides JG, Guarracino F, et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the first International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:259-266. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02381.x> PMID:21288207
2. Wallace AW, Au S, Cason BA. Association of the pattern of use of perioperative β -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113:794-805. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f1c061> PMID:20864832
3. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis D. Journal of pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *Cardiothorac Surg* 2010;5:121-125. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-5-121> PMID:21118555 PMID:3006380
4. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2007;104:27-41. <http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000247805.00342.21> PMID:17179240
5. Ferguson B, Coombs LP, Peterson ED. Preoperative β -Blocker Use and Mortality and Morbidity Following CABG. Surgery in North America. *JAMA* 2002; 287:2221-2227. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.17.2221>

6. Brinkman WT, Herbert A, Prince SL et al. Preoperative Beta-Blocker Usage: Is It Really, Worthy of Being a Quality Indicator? *Ann Thorac Surg* 2011;92:788-796. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.03.088> PMID:21704300
7. Srinivasan AK, Shackcloth MJ, Grayson AD, Fabri BM. Preoperative beta-blocker therapy in coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis of outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:495-500. [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9293\(03\)00132-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-9293(03)00132-4)
8. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolksi KE et al. β -blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007;147:10-18. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00003> PMID:17606956
9. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269-274. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01115-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01115-9)
10. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000;101:2103-2109. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.101.17.2103> PMID:10790354
11. Ellenberger C, Tait G, Beattie WS. Chronic β Blockade Is Associated with a Better Outcome after Elective Noncardiac Surgery than Acute β Blockade: A Single-center Propensity-matched Cohort Study. *Anesthesiology* 2011;114:817-823. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820fca0b> PMID:21427537
12. Bauer SM, Cayne NS, Veith FJ. New developments in the preoperative evaluation and perioperative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 2010;51:242-251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2009.08.087> PMID:19954922
13. Marshall JC, Cook D, Cristou NV, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-1652. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007> PMID:7587228
14. Sezai A, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Shiono M, Kunimoto S, Hirayama A. Feasibility of landiolol and bisoprolol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1241-1248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.06.042> PMID:22858430
15. Workmana AJ, Kaneb KA, Russella JA, Norrie J, Rankin AC. Chronic beta-adrenoceptor blockade and human atrial cell electrophysiology: evidence of pharmacological remodelling. *Cardiovascular Research* 2003;58:518-525. [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(03\)00263-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(03)00263-3)
16. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75-80. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000021113.44111.3E> PMID:12093773
17. Ceriana P, Fanfulla F, Mazzacane F, et al. Delirium in patients admitted to a step-down unit: analysis of incidence and risk factors. *J Crit Care* 2010;25:136-143. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2009.07.004> PMID:19781903
18. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, et al. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from the IPDACS study. *J Psychosom Res* 2010;69:179-185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.009> PMID:20624517
19. Koster S, Oosterveld FGJ, Hensens AG, et al. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1883-1887. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.08.020> PMID:19022003
20. Booth JV, Spahn DR, McRae RL, Chesnut LC, et al. Esmolol improves left ventricular function via enhanced beta-adrenergic receptor signaling in a canine model of coronary revascularization. *Anesthesiology* 2002;97:162-169. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-200207000-00023>
21. 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-1732. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.001> PMID:17950159
22. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999;88: 477-482. PMID:10071990
23. Redelmeier D, Scales D, Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:932. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38603.746944.3A> PMID:16210252 PMID:1261186
24. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine JC. Cardiovascular Protection Using Beta-Blockers: A Critical Review of the Evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.060> PMID:17692739
25. Opie LH. Controversies in cardiology. *Lancet* 2006; 367:13-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67903-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67903-8)