

KORONER ARTER CERRAHİSİNDE BETA BLOKER KULLANIMININ İNOTROPİK ETKİSİ : KLİNİK ARAŞTIRMA

THE INOTROPIC EFFECT OF BETA - ADRENERGIC BLOCKERS IN CORONARY ARTERY SURGERY : CLINICAL RESEARCH

Dr.Harun TATAR, Dr.Hikmet SÜER, Dr.Erkan KURALAY,
Dr.F. Mehmet YORULMAZ, Dr.Ö. Yüksel ÖZTÜRK

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 2 : 179-183, 1991

ÖZET : Preoperatif dönemde iskemik kalp hastalığı (IKH) ve arteriyel hipertansiyon sebebi ile beta bloker kullanan 40 hasta (çalışma grubu), preoperatif dönemde beta bloker kullanmayan aynı ventrikül performans skoruna sahip 40 hasta (kontrol grubu) ile, postoperatif dönemde pozitif inotrop ihtiyacı yönünden karşılaştırıldı. Preoperatif dönemde beta bloker kullanan çalışma grubunda ortalama sol ventrikül performans skoru 16, sol ventrikül diyastol sonu basıncı da 13 mmHg idi. Preoperatif dönemde beta bloker kullanmayan kontrol grubunda ise bu değerler sırası ile 15 ve 15 mmHg idi ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda kardiyopulmoner bypass'dan çıkış sırasında pozitif inotrop ihtiyacı % 2.5 iken, kontrol grubunda inotrop ihtiyacı % 17.5 olarak saptandı ($P < 0.05$).

Bu iki grup arasındaki belirgin farkın sebebi; preoperatif dönemde beta bloker kullanımının, myokardiyal hücre membranındaki Beta 1 reseptör sayısını artırması ve erken postoperatif dönemde katekolamin kan seviyesinin artması olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler : Koroner Bypass, Beta Bloker.

SUMMARY : We compared the need for positive inotropy, in the postoperative period, between the group I (40 patients using beta-adrenergic blocking drug) and the group II patients (40 patients having similar ventricular performance but not using beta-adrenergic blocking drugs).

In the group I the average left ventricular performance score was 16 and the average left ventricular end - diastolic pressure was 13 mmHg. These values were 15 and 15 mmHg in the group II.

There was a significant difference in the postoperative need for positive inotropy between the two groups of patients ($P < 0.05$). The postoperative need for positive inotropy was 2.5 % in the group I and 17.5 % in group II.

We conclude that this difference between the two groups can be due to the increase in the density of beta - 1 - adrenergic receptors by beta - adrenergic blockade and to the increase in the level of catecholamines in the early postoperative period.

Key Words : Coronary Artery Surgery, Beta - Adrenergic Blockade.

Son yıllara kadar, koroner damar lezyonu olan hastalarda, preoperatif dönemde beta bloker kullanımı, kardiyopulmoner by-pass (KPB) sonrası erken dönemde önemli bir risk faktörü sayılırdı. Bu yüzden beta blokerler ameliyat öncesi dönemde kesilirdi (Avery ve ark. 1979; Viljoen ve ark. 1972).

Son zamanlarda, rebound fenomenine bağlı olarak iskeminin artması ve peroperatif dönemde ventrikül fibrilasyon insidansının yükselmesi sebebi ile beta blokerlerin operasyon gününe kadar verilmesi yaygınlık kazanmıştır (Bruijn ve ark. 1987; Caralps ve ark. 1974; Manners ve Walters, 1979; Oka ve ark. 1980).

Biz bu çalışmamızda preoperatif beta bloker kullanımının hasta için güçlü bir risk faktörü olmayıp, aksine KPB sonrası dönemde pozitif inotropik etkiye önemli katkısı olduğunu gözledik. Son 3 yılda GATA Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uygulanan 740 koroner by-pass ameliyatında farmakolojik pozitif inotrop ihtiyacı % 11, intra-aortik balon ihtiyacı ise % 3 olarak saptandı. Bu çalışmada, preoperatif dönemde beta bloker kullanan hastalarda, erken postoperatif dönemde pozitif inotrop ihtiyacını % 2.5 olarak saptadık.

MATERYAL METOD

15 Ağustos 1990 - 15 Ocak 1991 tarihleri arasında, preoperatif dönemde beta bloker kullanan 40 çalışma grubu hastası ile preoperatif dönemde beta bloker kullanmayan 40 kontrol grubu hastası karşılaştırıldı.

Çalışma grubundaki hastaların 2'si (% 5) kadın, 38'i (% 95) ise erkek idi. Kontrol grubunda ise 3 (% 7.5) kadın, 37 (% 92.5) erkek vardı (P > 0.05). Çalışma grubunda yaş ortalaması 56 (44-71), kontrol grubunda ise 58 (48-69) idi (p > 0.05). Her iki gruptaki hastaların klinik ve operatif özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların 27'sinde (%67) geçirilmiş myokard infarktüsü (MI) öyküsü vardı ve ortalama fonksiyonel kapasite 1.7 idi. Kontrol grubunda ise 31 (% 77) hastada geçirilmiş MI öyküsü vardı ve ortalama fonksiyonel kapasite de 2 idi (p>0.05).

Çalışma grubundaki 26 hastada (%65) beta bloker kullanma nedeni arteriyel hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı iken diğer 14 (% 35) hastada neden sadece iskemik kalp hastalığı idi. Bu hastaların 20'si (%50) aseptolol 400 mg / gün, diğer 20'si

		KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU	p DEĞERİ
HASTA SAYISI		40	40	> 0.05
CİNSİYETİ	KADIN	3 (% 7.5)	2 (% 5)	> 0.05
	ERKEK	37 (% 92.5)	38 (% 95)	> 0.05
YAŞ		58 (48-69)	56 (44-71)	> 0.05
HİPERTANSİYON		21 (% 53)	26 (% 65)	> 0.05
ORTALAMA FONKSİYONEL KAPASİTE (NYHA)		1.8	1.7	> 0.05
PREOPERATİF MI		31 (%77)	27 (%67)	> 0.05
ORTALAMA SOL VENTRİKÜL PERFORMANS SKORU (CASS)		16	15	> 0.05
ORTALAMA SOL VENTRİKÜL DİYASTOL SONU BASINCI		15 mmHg	13 mmHg	> 0.05
KRİTİK DARLIĞI OLAN KORONER DAMAR SAYISI		2.4	2.2	> 0.05
ORTALAMA CROSS CLAMP SÜRESİ (dk)		24 ± 8	22 ± 8	> 0.05
ORTALAMA TOTAL PERFÜZYON SÜRESİ (dk)		45 ± 5	40 ± 10	> 0.05
ORTALAMA DİSTAL ANASTAMOZ SAYISI		2.3	2.1	> 0.05
KULLANILAN DAMAR	LİMA	37	34	> 0.05
	SAFEN VEN	55	48	> 0.05
PERİOPERATİF MI		1 (% 2.5)	2 (% 5)	> 0.05

Tablo - 1 : Çalışma grubu (preoperatif beta - bloker kullanan) ile kontrol grubu hastaların klinik ve operatif bulgularının karşılaştırması.

de (% 50) metoprolol 200 mg/gün kullanıyordu. Çalışma grubunda kritik darlığı olan ortalama koroner damar sayısı 2.2, ortalama sol ventrikül performans skoru 16, ortalama sol ventrikül diyastol sonu basıncı ise 13 mmHg iken bu değerler kontrol grubunda sırası ile 2.4, 15 ve 15 mmHg idi (p > 0.05).

Çalışmaya, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik renal yetersizliği veya valvüler kalp hastalığı olanlar dahil edilmemiştir.

Cerrahi müdahalede, standart kanülasyon tekniği ile KPB'ye girilip, 2.0 - 2.4 L/min/m² arasında perfüzyon sağlandı. Hafif - orta derecede sistemik hipotermi ve miyokardiyal koruma için soğuk potasyumlu kristaloid kardiyopleji ile topikal hipotermi uygulandı. Ayrıca soğuk potasyumlu kan kardiyoplejisi ile 20-30 dakikalık aralarla reinfüzyonlar yapılarak, intramyokardiyal ısı 20°'nin altında tutuldu. Aortik kros - klemp kaldırılmadan önce düşük potasyumlu ılık kan kardiyoplejisi ile perfüzyon yapıldı. Distal anastomozlar komplet revaskülarizasyon amaç edinerek sequential veya individual yapıldı. KPB'ten çıkıldıktan sonra standart teknikle dekanülasyon yapıp, göğüs kapatılarak hastalar yoğun bakım ünitesine alındı. Hasta özellikleri ve bulgular Student t-testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 0.05'den küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

KPB'ten ayrılma sırasında kontrol grubundan 7 hastada (% 17.5) düşük debi sebebi ile farmakolojik pozitif inotrop ihtiyacı oldu. Bunlardan birine intraaortik balon uygulandı (% 2.5). Çalışma grubun-

da ise KPB'ten ayrılırken yine düşük debi sebebi ile 1 hastada (% 2.5) farmakolojik pozitif inotrop ihtiyacı oldu. Kontrol grubunda digitalize edilmeyen hastalarda kalp hızı 105 vuru / dk olarak saptandı. Çalışma grubunda ise bu 125 vuru / dk olarak bulundu. Kontrol grubunda ortalama sistemik vasküler rezistans (SVR) 740 din / sn / cm - 5 iken çalışma grubundaki hipertansiyonlu hastalarda ortalama 1360, diğerlerinde de ortalama 1040 din / sn / cm-5 olarak saptandı. Tüm çalışma grubunda ortalama sistemik vasküler rezistans ise 1200 din / sn / cm-5 idi. Çalışma grubundaki hipertansiyonlu hastalarda arteriyel kan basıncı 130-170 mmHg arasında seyretti. Hipertansiyonu olmayan hastalarda ise arteriyel kan basıncı 85-125 mmHg arasında idi. Çalışma grubundaki tüm hastalarda ortalama arteriyel kan basıncı 107-147 mmHg arasında oldu. Postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardi insidansı çalışma grubunda % 30 (12 hasta), kontrol grubunda % 7.5 (3 hasta) olarak saptandı. Kontrol grubunda yoğun bakımda kalma süresi ortalama 2.7 gün iken çalışma grubunda 3.4 gün olmuştur. Ortalama hastanede kalma süresi, kontrol grubunda 8 gün iken, çalışma grubunda bu süre 9.6 gün olarak bulundu. Gerek çalışma, gerekse kontrol grubunda ölüm olmamıştır.

Bu bulgular tümüyle Tablo II'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Literatürde preoperatif dönemde beta bloker kullanımının koroner by-pass sonrası pozitif inotrop kullanımına etkisini gösteren bir yayın saptanmadı. Bu yüzden biz bunu araştırdık ve preoperatif beta bloker kullanımının, koroner by-pass sonrası

TABLO II	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU	p DEĞERİ
FARMAKOLOJİK İNOTROP KULLANIMI	% 17.5	% 2.5	< 0.05
İNTRAAORTİK BALON KULLANIMI	% 2.5	-	> 0.05
ORTALAMA ARTERİYEL KAN BASINCI	70-110	107-147	< 0.05
KALP HIZI	105	125	> 0.05
ORTALAMA SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS (din / sn / cm - 5)	840	1200	< 0.05
ATRİYAL FİBRİLASYON ve SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİ	% 7.5	% 30	< 0.05
YOĞUN BAKIM SÜRESİ (gün)	2.7	3.4	> 0.05
HASTANEDE KALMA SÜRESİ (gün)	8	9.6	> 0.05
POSTOPERATİF ÖLÜM	-	-	> 0.05

Tablo - 2 : Çalışma grubu (preoperatif beta-bloker kullanan) ile kontrol grubu hastaların postoperatif bulgularının karşılaştırması.

erken postoperatif dönemde belirgin derecede inotrop ihtiyacını azalttığını saptadık ($p < 0.05$). Bu etkinin up-regülasyon mekanizması ile açıklanabileceğine inanıyoruz. Up-regülasyon mekanizmasına göre ortamda reseptör blokerleri var iken veya reseptör stimulatörü az ise, hücre fizyolojik etkiyi sağlamak için membranındaki reseptör sayısını artırır (Green ve Watanabe, 1989; Kayaalp, 1987; Lefkowitz ve ark. 1984).

30 günden fazla beta bloker kullanan hastalarımızda selektif beta 1 reseptör blokeri (metoprolol, asebütölol) kullanıldığı için myokard hücre membranında beta reseptör sayısının arttığı düşünülmüştür (Aarons ve ark. 1980). Ayrıca KPB sonrası dönemde pulsatil olmayı akım sonucu katekolamin plazma seviyesindeki artma da bilinen bir gerçektir (Landymore ve ark. 1979; Minami ve ark. 1990; Philbin ve ark. 1981). Hem reseptör sayısının artması hemde katekolamin plazma seviyesinin yükselmesi güçlü bir inotropi sağlamaktadır. Biz bu inotropiye intrinsik inotropi adını verdik. Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki hastaların kontrol grubuna nazaran daha uzun süre yoğun bakımda ve hastanede kaldıkları gözlenmiştir. Buna beta bloker kullanımının postoperatif dönemde yarattığı atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardiye bağliyabiliriz çünkü ritim problemi olan hastaları daha uzun süre yakın takipte tutuyoruz.

Sonuç olarak; koroner by-pass ameliyatı öncesi dönemde, beta bloker kullanımının erken postoperatif dönemde inotropik ihtiyacını azalttığını rahatlıkla söyleyebiliriz.

Seçtiğimiz ventrikül grubu kötü olmadığı için sonuçlarımız bu derece iyi olabilir. Ama intrinsik inotropiden faydalanabilmek için daha kötü ventrikül performans skoruna sahip hatta konjestif kalp yetersizliği bulguları olan hastalarda da beta bloker kullanılabilir. Çünkü hem kardiyomiyopatilerde hemde konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda aşırı katekolamin deşarjı olduğu için miyokard membranındaki beta reseptör sayısının azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Anderson ve ark. 1984; Engelmeier ve ark. 1985). Ayrıca 65 yaş üstündeki hastalarda miyokard membranındaki beta reseptör sayısının azaldığı hatta yaşlanan farelerde beta reseptör yapım hızının da azaldığı saptanmıştır (Pitha ve ark. 1982; Scarpacci, 1986). Bu açıdan düşünülünce de beta blokerlerin yaşlılarda kullanımı koroner bypass cerrahisi sonrası erken dönemde faydalı olabilir.

Yazışma Adresi :

Dr.Harun TATAR
Gülhane Askeri Tıp
Akademisi ve Tıp Fakültesi
Kardiyovasküler Cerrahi
Anabilim Dalı
Etlik
ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 126 49 90

KAYNAKLAR

1. Aarons RD, Nies AS, Gal J : Elevation of beta-adrenergic receptor density in human lymphocytes after propranolol administration. *J Clin Invest* 65 : 949, 1980
2. Anderson JL, Lutz JR, Bartholomew MB : Low dose beta-blockade for dilated cardiomyopathy : A randomized study. *Circulation* 70 (11) : 11-117, 1984
3. Avery GJ, Spotnitz HM, Rose EA, Malm JR, Hoffman BF : Pharmacologic antagonism of beta-adrenergic blockade in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77 (2) : 267-276, 1979
4. Buijn NP, Croughwell N, Reves JG : Hemodynamic effects of esmolol in chronically β -blocked patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesth Analg* 66 : 137-141, 1987
5. Caralps JM, Mulet J, Wienke HR, Moran JM, Pifarre R : Results of coronary artery surgery in patients receiving propranolol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 67 (4) : 526-529, 1974
6. Engelmeier RS, O'Connell JB, Walsh R : Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy : A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Circulation* 72 : 536, 1985
7. Green FJ, Watanabe AM : Cardiovascular adrenergic and muscarinic cholinergic receptors, in : *Cardiology*, eds. WW Pamley, K Chatterjee (The William Byrd Press, Philadelphia). 1989, pp. 1-21
8. Kayaalp SO : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (Toraman ve Ulucan Matbaası, Ankara). 1987, p. 235
9. Landymore RW, Murphy DA, Kinley CE : Does pulsatile flow influence the incidence of postoperative hypertension. *Ann Thorac Surg* 28 : 261-268, 1979
10. Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL : Mechanisms of membrane receptor regulation : Biochemical, physiological and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N Engl J Med* 310 : 1570, 1984
11. Manners JM, Walters FJM : Beta-adrenoceptor blockade and anaesthesia. *Anaesthesia* 34 : 3-9, 1979

12. Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, Knobl H, Körfer R : Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99 : 82-91, 1990
13. Oka Y, Frishman W, Becker RM, Kadish A, Strom J, Matsumoto M, Orkin L, Frater R : Clinical pharmacology of the new beta - adrenergic blocking drugs : Beta - adrenoceptor blockade and coronary artery surgery. *Am Heart J* 99 (2) : 255-267, 1980
14. Philbin DM, Levine FH, Kong K : Attenuation of stress response to cardiopulmonary bypass by the addition of pulsatile flow. *Circulation* 64 : 808-812, 1981
15. Pitha J, Hughes BA, Kusiak JW : Regeneration of beta - adrenergic receptors in senescent rats : A study using an irreversible binding antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 4424, 1982
16. Scarpace PJ : Decreased beta-adrenergic responsiveness during senescence. *Fed Proc* 45 : 51, 1986
17. Viljoen JF, Estafanous FG, Kellner GA : Propranolol and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64 : 826, 1972