



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BETA-BLOKER KULLANAN 50 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARIN  
MEDİKAL TEDAVİLERİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN  
ARAŞTIRILMASI**

SEVİM BEDİRHANBEYOĞLU

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi. ÇAĞLAR MACİT

İSTANBUL–2019

## TEŞEKKÜR

Beni Yüksek Lisans Programına kabul ederek eğitimim için her türlü imkanı sağlayan, bilgi ve becerilerimin artmasında katkıda bulunan değerli hocalarım; İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı ve İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürü Sayın Prof. Dr. Hanefi Özbek'e, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Barkın Berk'e, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Bölümü öğretim üyesi Sayın Uzm. Ecz. Emine Karataş Koçberber'e ayrıca bana her zaman destek olan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmam Sevgili Babamdan özür dilemek için yapılmıştır. Onbeş yıl kullanığı ilacı (beta-bloker) hayattayken yeterince öğrenemediğim için özür diliyorum ve tüm babalara hediye ediyorum.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEZ ONAY FORMU .....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Hipertansiyon .....	5
4.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	5
4.1.2. Patogenez .....	7
4.1.3. Kan basıncı ölçümü.....	8
4.2. Beta-Blokerler .....	9
4.2.1. Etki mekanizmaları.....	10
4.2.2. Farmakolojik Özellikleri .....	11
4.2.2.1. Reseptör Seçiciliği .....	11
4.2.2.2. Çözünürlük .....	11
4.2.2.3. İntrensek Sempatomimetik aktivite (ISA) .....	12
4.2.3. Beta-blokerler ve hipertansiyon–kalp yetmezliği.....	13
4.2.4. Beta-blokerler ve insülin direnci.....	16
4.2.5. Beta-bloker ve dislipidemi .....	17
4.2.6. Beta-blokerler ve periferik arter hastalığı.....	19
4.2.7. Beta-blokerler ve renal disfonksiyon.....	19
4.2.8. Beta-blokerler ve sol ventrikül kitlesi .....	20
4.2.9. Beta-blokerlerin yan etkileri ve kontrendikasyonları .....	20
4.2.10. Yaşlılarda beta-bloker kullanımı.....	22
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24

<b>6. BULGULAR</b> .....	25
<b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	321
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	376
<b>9. ETİK KURUL ONAYI</b> .....	454
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	47



## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACE</b>	: Antjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ACEİ</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
<b>AKB</b>	: Arteriyel Kan Basıncı
<b>AMI</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>BB</b>	: Beta Bloker
<b>CO</b>	: Kardiyak Output
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>ESC</b>	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipo Protein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ID</b>	: İnsülin Direnci
<b>ISE</b>	: İntrinsik Sempatomimetik Aktivite
<b>ISH</b>	: Uluslararası Hipertansiyon Derneği
<b>İKH</b>	: İstemi Kalp Hastalığı
<b>İSA</b>	: İntrinsk Sempatomimetik Aktivite
<b>JNC</b>	: Birleşik Ulusal Komite
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>KH</b>	: Kalp Hızı
<b>KKB</b>	: Kalsiyum Kanal Blokerleri
<b>KKB</b>	: Kalsiyum Kanal Blokörü
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği

<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>NHANES</b>	: National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>NYHA</b>	: Newyork Kalp Cemiyeti
<b>PAH</b>	: Periferik Arter Hastalığı
<b>POAH</b>	: Periferik Obstrüktif Arter Hastalığı
<b>PURE</b>	: Propective Urban Epidemiology
<b>SGK</b>	: Sosyal Güvenlik Kurumu
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>SYA</b>	: Serbest Yağ Asiti
<b>TEKHARF</b>	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
<b>TPDR</b>	: Total Periferik Damar Rezistansı
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 4.1. ESC ve JNC'ye göre kan basıncı sınıfları .....	5
Tablo 4.2. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı.....	9
Tablo 4.3. Beta blokerlerin başlıca klinik endikasyonları .....	10
Tablo 4.4. Beta-blokerlerin farmakolijik özellikleri.....	12
Tablo 4.5. Antihipertansiyon tedavinin eşlik eden hastalığa göre bireyselleştirilmesi .....	15
Tablo 4.6. Antihipertansif ilaçların hemodinami ve metabolik profil üzerine etkileri.....	18
Tablo 6.1. Hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı .....	26
Tablo 6.2. Metoprolol dozuna göre cinsiyet dağılımı .....	27
Tablo 6.3. Hastaların $\beta$ blokörler ile birlikte kullandığı ilaçların dağılımı.....	28

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 6.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	25
Şekil 6.2. Hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı .....	26
Şekil 6.3. Metoprolol dozuna göre cinsiyet dağılımı .....	27
Şekil 6.4. Hasta sayılarına göre ek ilaç kullanımı .....	29
Şekil 6.5. Beers kriterlerinde bulunan yüksek riskli ilaçları kullanan hasta sayısı.....	29
Şekil 6.6. Hasta sayısına göre polifarmasinin değerlendirilmesi .....	30
Şekil 6.7. Hastaların metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi.....	31



## 1. ÖZET

### BETA-BLOKER KULLANAN 50 YAŞ VE ÜSTÜ HASTALARIN MEDİKAL TEDAVİLERİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN ARAŞTIRILMASI

Hipertansiyon (HT) ülkemizde ve dünyada görülme sıklığı giderek artan ve neden olduğu komplikasyonlar sebebiyle toplum sağlığını tehdit eden oldukça önemli bir hastalıktır. Ülkemizde her 3 kişiden 1'inde hipertansiyon görülmektedir. 2000 yılı nüfus verilerine göre ülkemizde hipertansiyon görülen kişi sayısı yaklaşık 15 milyondur. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir. DSÖ'ye (WHO) göre mevcut tüm antihipertansif ajanlar başlangıç tedavisi olarak seçilebilir. Ancak önemle belirtilen: sosyoekonomik faktörleri, kardiyovasküler risk faktörleri, eşlik eden hastalıkları ve olası ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurularak tedavinin buna göre bireyselleştirilmesinin gerekliliğidir. Yapılan çalışmamızda beta-bloker kullanan 50 yaş ve üzerindeki hastaların reçetelerinde bulunan diğer ilaçlar ile olan etkileşimlerinin ortaya çıkarılması hedeflenmektedir. Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Hastaların kişisel bilgileri ve özel durumları sorgulanmadan sadece Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) reçete bilgilerinden faydalanılarak hastaların beta-bloker kullanıldığı sırada en az üç kez aynı ilacı kullanmaları dikkate alınarak çalışma planlanmıştır. Beta-blokerlerin 9 farklı farmakolojik ilaç sınıfı(Antihipertansif, Diüretik, Antidiyabetik, Antikoagülan, Kalp Glikoziti, Solunum İlaçları, Anti-Hiperlipidemik, Antideprasan, Mide İlaçları) ile etkileşimi dikkate alınmıştır. Hastalar 50 yaş ve üzeri kadın ve erkek olarak 100 kişi randomize seçilmiş, sosyo-demografik olarak hiçbir ayırım yapılmamıştır. Hastaların %80'i antihipertansif, %27'si diüretik, %33'ü antidiyabetik, %61'i antikoagülan, %3'ü kalp glikoziti, %47'si anti-hiperlipidemik, %30'u antideprasan, %60'ı mide ilaçları ve %13'ünün solunum ilaçları kullanıldığı tespit edilmiştir. Tedavide farmakolojik seçim en önemli unsur olsada hastaların birden fazla hastalık ve ilaç kullanmak zorunda olmaları tedavi planının ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-hastalık uyumu (HT-Beta Bloker, Diabetes Mellitus (DM)-Beta Bloker, Astım-Beta Bloker) açısından eczanede değerlendirilmesi sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Beta-bloker, Hipertansiyon, Polifarmasi, Yaşlı nüfus

## 2. ABSTRACT

### INVESTIGATION OF OTHER DRUGS FOR TREATMENTS USED BY PATIENTS WHO ARE 50 YEAR-OLD AND OLDER USING B-BLOCKERS

Hypertension is an illness which is increasing in prevalence not only in our country but also all around the world. Hypertension is also a serious illness which is threatening community health care via its complications. Hypertension is seen every one out of three people. According to the population data of the year 2000, the number of people who are suffering from hypertension in our country is 15 million. According to the WHO, all available antihypertensive agents can be chosen as an initiative cure. However, the importance here is to make the process individualized by taking into the consideration of socioeconomic factors, cardiovascular risk factors, coexisting diseases and probable drug interactions. In our study, it is targeted to uncover the interaction between the other medicine in the prescriptions of the people over 50 years who are using beta blockers. Our study is a retrospective study. Without interrogating the patients' private situations and personal information, by taking advantage of patients' prescription information only in Social Security Institution (SGK), the study is planned to take into consideration of patients' using the medicine at least three times during the use of beta blockers. It is considered that Beta blockers have an interaction of 9 pharmacological medicine categorization (Antihypertensive, Diuretic, Antidiabetic, Anticoagulant, Cardiac glycosides Respiration medicine, Antihyperlipidemic, Antidepressant, Stomach medicine). Over 50 years old patients are chosen randomly. They are not discriminated according to sociodemographically. It is confirmed that 80% of patients are using antihypertensive, 27% are using diuretic, 33% antidiabetic, 61% anticoagulant, 3% cardioglucosit, 47% antihyperlipidemic, 30% antidepressant, 60% stomach medicine, 13% respiration medicine. Although pharmacological selection is the most important factor in the treatment, the fact that patients have more than one disease and that they have to use drugs, the evaluation of the treatment plan in terms of drug-drug interaction, drug-disease compliance (HT-Beta Blocker, Diabetes Mellitus (DM)-Beta Blocker, Asthma-Beta Blocker) at the pharmacy is revealed.

**Key words:** Beta blocker, hypertension, polipharmacy, old population.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon halen ölümlerin en sık sebebi olup en önemli sağlık sorunlarından biridir. İyi kontrol edilmediğinde vücuttaki birçok organın yapı ve fonksiyonunu etkiler. Hipertansiyon (HT) kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde seyrettiği bir kardiyovasküler hastalıktır. HT, birincil (primer, esansiyel) ve ikincil (sekonder) olarak ikiye ayrılır. Birincil HT olguların yaklaşık %95 ini oluşturur. %5'lik bölümü ise ikincil HT'dur ve bunun büyük çoğunluğu böbrek kaynaklıdır. HT uzun yıllar belirtisiz ve komplikasyonsuz seyreder (1). Bu sırada tek somut bulgu arteriyal kan basıncının yükselmesidir. Ciddi sorunlar uzun yıllar sonra ortaya çıkabilir. Kan basıncı (KB) yüksekken hastanın tedaviye uyum göstermesi büyük önem kazanmaktadır. Çünkü hipertansif hastalarda kardiyovasküler riski düşürmenin en etkin yolu kan basıncını kontrol altına almaktır. Tedavi alan hipertansif hastaların 1/3'ü bu hastalığın kendilerinde oluşturabileceği komplikasyonlar ve daha ileri düzeydeki hastalıklar hakkında bilgi sahibi değiller. En önemlisi de bu hastaların büyük çoğunluğu tedaviyi düzenli uygulamamaktadır ve kan basınçları kontrol altına alınamamaktadır. Bu durumda HT hastalarının büyük bölümü yüksek kan basıncı değerlerinin getireceği olumsuzluklarla karşı karşıyadır. Hipertansiyon; miyokart infarktüsü (MI), kalp yetmezliği (KY) , arteriyal fibrilasyon, aort disseksiyonu, böbrek yetmezliği ve periferik arter hastalığının (PAH) en sık tanımlanabilir ve önlenebilir nedenidir (1) (2).

Beta-bloker ilaçlar hipertansiyon tedavisinde elli senedir kullanılmaktadır ve kardiyovasküler alanda etkinliği kanıtlanmış ajanlardır. İlk defa 1960 yılında kullanılmış ancak son zamanlarda hipertansiyon tedavisinde beta-bloker kullanımı ile ilgili olumsuz görüşler ileri sürülmüştür (3). Beta-bloker ilaçların kan basıncını düşürücü etkisinin yanında antianjinal ve antiaritmik etkileri de vardır (4).

Farmakolojik ve fizyolojik özellikleri ile heterojenik özellik gösteren beta-blokerler geleneksel ve yeni kuşak vazodilatör olmak üzere tedavide yer almıştır. Dolayısıyla ilaçların glukoz ve lipid metabolizması üzerinde etkileri farklıdır. Geleneksel beta- blokerler insülin direncinde artışa, diyabete yatkınlığa ve lipid profilinde bozulmaya neden olurken; vazodilatör etkili yeni kuşak beta-lokerler,

periferik damar direncini azaltarak, glukoz ve lipid metabolizması üzerine olan negatif etkileri ortadan kaldırmaktadır (4, 5).

Beta-1 selektiviteyi artırılan beta-blokerler, artan etkinlikleri ve düşük metabolik yan etkileriyle özellikle hipertansiyon olmak üzere tekrar ilk basamak tedavide yer almaya başlamışlardır. Ancak diğer önemli bir nokta da kullanılan ilacın güvenlik ve tolerabilitesidir. İlaça bağlı yan etkiler kişinin yaşam kalitesini ve ilaca uyumunu etkileyebilir. Messerli ve ark. yaptıkları çalışmada hastalarda beta-bloker kullanımına bağlı yan etki görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (6).

Bu çalışmada hipertansiyon ve farklı kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle beta-bloker kullanan 50 yaş ve üzeri bireylerin kullandıkları diğer ilaç gruplarını inceledik. Kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen yan etki görülme sıklığı, ilaç etkileşimleri ve yaşa bağlı olarak değişen ilaç güvenilirliğini hakkındaki çalışmaların incelenmesi yapılarak hastaların kullandıkları ilaçlar hakkındaki farkındalığı artırmayı ve tedavide istenilen hedefe ulaşılmasına katkı sağlamak amaçlanmaktadır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Hipertansiyon

#### 4.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Hipertansiyon; sistolik kan basıncının  $\geq 140$ mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$ mmHg olmasıyla tanımlanan, kardiyovasküler bir hastalıktır (7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedeni olarak belirtilen hipertansiyonun, 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir (8). Birçok randomize kontrollü çalışmada, kan basıncını hipertansif düzeylerden normal seviyelere düşürmek için ilaç tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir (9). İdeal olarak kabul edilen kan basıncı değeri  $\leq 120/80$ mmHg'dır (10). Tablo 4.1'de kan basıncı sınıflandırılmaları gösterilmiştir (7).

**Tablo 4.1. ESC ve JNC'ye göre kan basıncı sınıfları (7)**

Kan basıncı (mmHg)			ESC 2013 HT	JNC 7 HT
Sistolik		Diyastolik	kılavuzu	kılavuzu
<120	ve	< 80	Optimal	Normal
120-129	ve/veya	80-84	Normal	Prehipertansiyon
130-139	ve/veya	85-89	Yüksek normal	
140-159	ve/veya	90-99	1.derece HT	Evre 1 HT
160-179	ve/veya	100-109	2.derece HT	Evre 2 HT
$\geq 180$	ve/veya	$\geq 110$	3.derece HT	
$\geq 140$	ve	>90	İzole sistolik HT	İzole sistolik HT

**ESC:** Avrupa Kardiyoloji Derneği, **JNC:** Birleşik Ulusal Komite, **HT:** Hipertansiyon

Yukarıda verilen tablo-1 de olduğu gibi ideal olarak kabul edilebilir kan basınç değerlerini Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Birleşik Ulusal Komite (JNC) farklı yorumlamaktadır. JNC 7,  $\leq 120/80$  mmHg normal olarak değerlendirirken, ESC 2013 optimal olarak değerlendirmektedir (7). JNC 7, 120-139/80-89 mmHg arasını prehipertansiyon olarak tanımlamaktadır. Bununla; hastaları ve hekimleri risk konusunda daha erken uyararak, hastalığın gelişimini

önlemek veya geciktirmeyi amaçlamaktadır. Framingham çalışmasında elde edilen veriler bu tanımlamaya giren kişilerin 'normal' olanlara göre her yaşta daha çok risk altında olduğunu göstermektedir (8). ESC, 120-129/80-84mmHg aralığını normal, 130-139/85-89mmHg aralığını yüksek olarak tanımlamaktadır. ESC 2007 ve 2013 tansiyon klavuzu; normal insanlarda hipertansiyon kelimesinin paniğe yol açabileceğini birçoğunun gereksiz yere tıbbi kontroller için doktora gidebileceğini düşünerek prehipertansiyon terimi yerine yüksek normal kan basıncı ifadesini kullanmayı tercih etmiştir (7,8). ESC,140-159/90-99mmHg aralığını 1. derece hipertansiyon, JNC 7 ise evre 1 hipertansiyon olarak tanımlamaktadır. ESC'de 160-179/100-109mmHg 2. derece,  $\geq 180/110$ mmHg 3. derece hipertansiyon olarak tanımlanırken, JNC 160/100mmHg kan basıncını, izlenecek yol benzer olduğunda evre II hipertansiyon olarak tek bir evrede sınıflamaktadır (7).

Toplumun giderek yaşlanması ve şişmanlaması her iki cinsiyette hipertansiyonun sıklığını artırmıştır. Amerika'da yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) taraması hipertansiyon yaygınlığının %28,4'e kadar çıktığını göstermiştir. Bu oran yaşlı kadınlarda daha yüksektir. Avrupada yapılan araştırmalar (İngiltere, Fillandiya, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç) hipertansiyon görülme oranının Amerikadan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yaş ve cinsiyete göre Avrupada yaygınlık oranı %44 olarak bildirilmiştir(11). Ülkemizde ise bu oran %31,8'dir. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent T) sonuçlarına göre kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5 'dir. Kadınlarda 18-29 yaş grubu hariç tüm yaş gruplarında hipertansiyon görülme sıklığı erkeklerden fazla bulunmuştur. Türkiye'de ilk yapılan hipertansiyon çalışması olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) verilerine göre bu oran %33,7 olarak açıklanmıştır. Devam etmekte olan Prospective Urban Epidemiology (PURE) çalışmasının ülkemiz için verdiği oranlar toplamda %49,2, kadınlarda %50,6 ve erkeklerde ise %46,9 şeklinde belirlenmiş olup, hipertansiyonun görülme sıklığının yükseldiğini göstermektedir (12).

Kan basıncı, kalp debisi x periferik direnç'ten oluşur. Bu denklemi etkileyen faktörlerdeki düzensizliklerin karşılıklı etkileşimi hipertansiyonu oluşturur. Farklı hastalarda farklı tip ve derecede hastalık meydana gelir (2). Primer hipertansiyon

(esansiyel), bilinen nedenlere bağılı olmayan kan basıncı yükselmesidir. Yapılan araştırmalara rağımen hala hipertansiyon için bütünleştirici bir mekanizma bulunamamıştır. Bunun sonucunda da tedavi hedefine hala varamadığımızı söyleyebiliriz. Nöral, renal, hormonal ve vasküler mekanizmaları içeren çok sayıda ortaklaşa yol hipertansiyonu oluşturmaktadır. Hastanın hipertansiyonuna neden olan mekanizma zlse bile farklı sınıflardan çok sayıda antihipertansif ilaç tedavide kullanılmak zorunda kalınmaktadır (11).

#### **4.1.2. Patogenez**

Genç hipertansif hastalar tedavi edilmeden önce değerlendirildiğinde, kalp debisi normal veya biraz yüksek, periferik direnç ise normal bulunmuştur. Bu hastalar takip edilmiş ve 20 yıl içinde hastaların kalp debisi progresif biçimde azalırken periferik direncin yükseldiği görülmüştür. Hipertansiyonun nasıl başladığına bakılmaksızın sonuçta hastalarda artmış periferik direnç gözlenmesi hipertansiyonun primer hemodinamik kusuru olarak bulunmuştur (2).

Hipertansiyon ailesel geçiş gösterir, ebeveynlerinde hipertansiyon öyküsü varsa kişilerin hastalığa yakalanma riskleri daha yüksektir (13). Çevresel faktörlerin çeşitli genlerle etkileşimi hipertansiyonu başlatacak olaylara neden olabilmektedir. Özellikle günümüzde hipertansif hastaların çocukları ve kardeşleri hastalık açısından değerlendirilmeli; bu kişilere sigara, hareketsizlik, aşırı sodyum tüketimi gibi hipertansiyon ve kardiyovasküler riski artıran çevresel faktörlerden kaçınılması önerilmelidir (2). Sigara; sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını uyararak kan basıncını geçici olarak yaklaşık 7/4 mmHg artırabilir. Aynı zamanda nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar ve hem oksidatif stresi hem de plazma asimetrik dimetilarginin seviyesini artırarak hipertansiyona neden olur (14).

Hipertansiyon oluşmasında beslenmenin de rolü vardır. Tuz, vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, plazma hacminde artış gibi mekanizmalarla kan basıncını yükseltir. Klinik alışmalar tuzun, hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü oluşturduğunu göstermiştir. Bu hasar inme dahil ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ve renal yetersizliğe yol açmaktadır (11). Sebze - meyveden eksik beslenme ve aşırı kalori

alımı hipertansiyonun diğerk önemli nedenlerindendir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile hipertansiyon arasında doğrusal bir ilişki vardır ve hipertansiyon vakalarının %50'den fazlası obezite kaynaklıdır (2). Yine sempatik sinir sisteminin fiziksel ve duygusal stres karşısında, kısa sürede kan basıncını ayarladığı bilinmektedir. Renal sempatik sinirlerin sürekli aktivasyonu sodyum tutulumunu artırır ve uzun dönem kan basıncı regülasyonunu etkileyebilir (11).

Düşük/baskılanmış plazma renin aktivitesi primer hipertansiyona eşlik eden faktörlerdendir. Hipertansif bireyler tarandığında; %30'u düşük renin aktivitesine, %50'si normal seviyeye, kalan %20'si ise yüksek renin seviyesine sahiptir (15).

Pousielle kanununa göre, kan basıncı kardiyak debi ile doğru, damar çapı ile ters orantılıdır. Bu yüzden damardaki küçük değişikliklerin kan basıncı üzerine etkileri vardır (15).

#### **4.1.3. Kan basıncı ölçümü**

İdeal bir kan basıncı ölçümü yapabilmek için:

- Hasta sakın ortamda beş dakika sırt destekli oturulmalı, kolu kalp seviyesinde tutulmalıdır.
- Yarım saat içinde sigara içmemiş olmalı ve bir saat içinde kafein almamalıdır.
- Civalı manometre veya kadranlı ölçüm cihazının manşonu kolun 2/3'ünü kaplamalı
- Manşon, sistolik basıncın 20mmHg yukarısına kadar şişirilmeli, 3mmHg/sn hızla indirilmelidir.
- En az iki ölçüm yapılmalı ve ortalama değer alınmalıdır.
- İki koldan ölçüm yapılmalı ve yüksek olan tercih edilmelidir (7).



**Tablo 4.2. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı (7)**

Ölçüm şekli	Kan basıncı(mmHg)		
	Sistolik		Diyastolik
Ofis	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar			
Gündüz	≥135	ve/veya	≥85
Gece	≥120	ve/veya	≥70
24 saat	≥130	ve/veya	≥80
Ev	≥135	ve/veya	≥85

Tablo 4.2'ye göre düzgün bir tanı koyabilmek için bazı durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlardan biride tansiyonun nerede, hangi saatte ölçüldüğüdür.

#### **4.2. Beta-Blokerler**

İlk olarak 1960 yıllarında tanımlanan ve tedaviye sunulan beta-bloker ilaçlar anjina pektoris ve aritmilerin tedavisi için kullanılmaya başlamıştır. Endikasyonları her geçen yıl daha çok geliştirilmiş ve 1967 yılında, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından antihipertansif ajan olarak tedavide yerini almıştır. Ayrıca miyokart İnfarktüsü, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıkların dışında tremor ve migren gibi diğer bazı hastalıklarda da kullanılmaktadır (16). Yıllar içinde farklı özellikleri olan çok sayıda beta-bloker geliştirilmiştir. Diüretiklerle birlikte en sık kullanılan ilaç olmuş, çeşitli hipertansiyon klavuzlarında birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir (17).

Beta-bloker ilaçlar sadece hipertansiyonda veya aritmide değil daha birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanım için yer bulduğu hastalıklar Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3. Beta blokerlerin başlıca klinik endikasyonları**

<b>Kardiyak</b>	<b>Kardiyak dışı</b>
Hipertansiyon	Glokom
Anjina pektoris	Portal hipertansiyon
Miyokart iskemisi	Migren profilaksisi
Supraventriküler-ventriküler aritmiler	Panik atak
Aort diseksiyonu	Alkol çekilmesi
Hipertrofik kardiyomyopati	Esansiyel tremor
Mitral kapak prolapsusu	Tirotoksikoz
Mitral darlık	
Kalp yetersizliği	
QT uzaması	

#### **4.2.1. Etki mekanizmaları**

Kan basıncı düşüşündeki asıl etken yarışmalı beta adrenerjik reseptör antagonizmadır. Beta-bloker ajanlar hedefledikleri reseptörlere göre farklı etki gösterirler. Selektif olmayan ajanlar (propranolol gibi) Beta-1 ve Beta2 reseptörlerini birlikte bloke ederler. Şu ana kadar 3 tip adrenerjik reseptör tanımlanmıştır. Beta-1 reseptörleri tüm Beta –adrenoseptörlerin %75-80’idir ve ağırlıklı olarak kalpde bulunur. Beta-2 reseptörleri akciğer, uterus, böbrek, karaciğer ve perifer damarlarda yoğunluktadır. Daha yakın zamanda bulunan Beta-3 adrenoseptör ise yağ dokuda bulunmaktadır (18).

Beta-1 reseptör etkisi ile kalp hızını, nodal iletimi ve kasılabilirliği azaltırlar. Beta-2 reseptör blokajı ile vasküler düz kas hücre kasılması ile periferik direnci artırır (19). Kardiyak Beta-1 reseptörleri için selektif seçiciliği olan ikinci kuşak beta-blokerler (atenolol, metoprolol, bisoprolol gibi) kardiyolojik hastalıkların tedavisinde tercih edilmişlerdir. 3. kuşak ajanlarda ise ayrıca vazodilatör etki mevcuttur. NO salınımı ile direk vazodilatasyon olabileceği gibi (nebivololde olabileceği gibi), ek Alfa-bloker etki ile de etki olabilir (karvedilolde olduğu gibi) (20).

Beta reseptörler normal olarak, stres sırasında salınan belirli hormonlarca aktive edildiklerinde kalp hızını ve kalp atım gücünü artıran bir reaksiyonu tetikler. Beta-blokerler ise beta reseptörlere bağlanarak stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini önler. Böylece kalp kardiyak stresi azalır. Ayrıca kalp, beyin ve vücuttaki kan damarlarının spazmını da azaltır (21).

#### **4.2.2. Farmakolojik Özellikleri**

Beta-bloker ilaçlar Beta-1 reseptör seçiciliği, intrinsik sempatomimetik aktivite (İSA), yağ ve suda çözünme özelliklerine göre birbirlerinden farmakolojik olarak ayrılırlar (22).

##### **4.2.2.1. Reseptör Seçiciliği**

Beta reseptörlerin çoğu terapötik etkileri, Beta-1 reseptör antagonizması üzerinedir. Kalp dışı dokularda Beta-2 reseptörlerin Beta-1 reseptörleri ile kombine blokajı klinik kullanımda ortaya çıkan çoğu istenmeyen etkiden sorumludur. Bu durum, kalp hızı ve kardiyak debiye daha çok etki edecek ve en az yan etkiyi gösterecek beta-bloker seçimine sebep olmaktadır. Kardiyoselektivite her ajan için değişir. En fazla kardiyoselektivite düşük dozlarda görülür (23). Düşük dozlarda Beta-1 seçici ajanlar, bronşiyal Beta-2 reseptörler üzerine daha az etkindir. HT tedavisi için çıkarılan yüksek dozlarda seçicilik çoğunlukla azalır (15).

##### **4.2.2.2. Çözünürlük**

Yağda ve suda çözünenler olmak üzere iki grupta toplanırlar.

1.Suda çözünenler; nodolol, karteolol, atenolol, esmolol, seliprolol beyne giremediklerinden uyku bozukluklarına ve kabuslara da daha az neden olurlar. Suda çözünenler böbrekler tarafından vücuttan atılırlar. Sindirim kanalından absorpsiyonları daha az ve düzensizdir. Karaciğerde az metabolize olurlar. Plazma proteinlerine düşük düzeyde bağlanırlar. Değişmemiş şekillerde genellikle böbreklerden elimine olurlar. Sınırlı bir dağılım hacmine sahiptir. Uzun bir plazma yarı ömürleri vardır (5).

2.Yağda çözünenler; Yağda çözünürlüğü, Propranolol> timolol >metoprolol >pindolol (visken) >Nadolol >Atenolol olarak sıralanır. Ve bu ilaçlar Karaciğerde metabolize olurlar. Sindirim kanalından hızla ve tümüyle absorbe olurlar. “İlk geçiş” adı verilen inaktivasyon prosesine uğrarlar. Besinlerle birlikte alınmaları bu ilk geçiş fenomeninin etkisini azaltarak biyoyararlanımlarının artmasına yol açabilmektedir. Karaciğer yetmezliği olanlarda eliminasyon hızları yavaşladığından vücutta birikirler. Bu gibi hastalarda dozları azaltılmalıdır. %90 oranında plazma proteinine bağlanırlar. Dağılma hacimleri fazladır. Yani tümüyle dokulara dağılırlar. Oldukça kısa etki sürelidir ve plazma yarı ömürleri kısadır. Propranolol ve metoprolol gibi yüksek lipofilik ajanlar kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi üzerinden insomnia, letarji, konfüzyon ve depresyon yapabilir (23).

#### 4.2.2.3. İntrensek Sempatomimetik aktivite (ISA)

Beta-blokerlerin, intrinsik sempatomimetik aktivitesi parsiyel agonist etkisinden kaynaklanmaktadır. (22). Beta blokerlerin bir kısmında İSA etkileri vardır. Parsiyal agonist etki, beta-blokerlerin ölçülebilir bir agonist yanıtı neden olmak için beta reseptörleri ile etkileşmesi ve aynı zamanda endojen katekolaminlerin agonist etkilerini bloke etmeleri olarak tanımlanabilir. Bu nedenle olağan dozlarda, diğer beta-blokerlerle aynı derecede kan basıncını düşürürlerse de kalp atımı ve renin düzeylerinde daha az düşüşe neden olurlar (15). Özet olarak beta-blokerlerin farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir (77).

**Tablo 4.4. Beta-blokerlerin farmakolojik özellikleri**

<b>β-bloker</b>	<b>Lipofilité</b>	<b>Seçicilik</b>	<b>İSA</b>
Asebutolol	+	β <sub>1</sub>	+
Atenolol	+	β <sub>1</sub>	-
Bisoprolol	+	β <sub>1</sub>	-
Karvedilol	++	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , α <sub>1</sub>	-
Esmolol	+	β <sub>1</sub>	-
Labetalol	++	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , α <sub>1</sub>	-
Metoprolol	++	β <sub>1</sub>	-
Nebivolol	++	β <sub>1</sub>	-
Propranolol	+++	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	-

İSA: interensek sempatomimetik aktivite, Kc: Karaciğer

### 4.2.3. Beta-blokerler ve hipertansiyon–kalp yetmezliği

HT tedavisinde hangi ilaç grubunun tercih edilmesi gerektiği yıllardır tartişılmaktadır. Bu tartişma daha çok eski ilaçlar (diüretik ve beta-bloker) ile yeni ilaçlardan kalsiyum kanal blokeri (KKB), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) arasındadır. Beta-bloker ajanlar HT tedavisinde uzun yıllar diüretikler ile birlikte çeşitli hipertansiyon kılavuzlarında birinci basamak tedavi olarak sunulmuştur (24). Beta-blokerlerin hipertansiyon tedavisine girmesi ilk beta-bloker olan ve angina tedavisi için geliştirilen pronethalolun kan basıncını düşürdüğünün fark edilmesi ile başlamıştır. Daha sonra yan etki profili iyileştirilmiş propranololun geliştirilmesi ile devam edilmiştir. Birçok çalışmada, beta-blokerlerin miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastalarda gerek akut dönemde gerekse MI sonrası dönemde ölüm ve ölümcül olmayan olayları önlediği gösterilmiştir (25). MI sonrası dönemde ve kontrendikasyon olmayan tüm hastaların İSA olmayan bir beta-bloker ile ömür boyu tedavi edilmesi gerektiğini söyleyecek çalışmalar yapılmıştır (26).

Beta-blokerler 1970’den beri hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Geleneksel beta-blokerler, kan basıncındaki azalmayı, negatif inotropik etki ile kalp hızını ve kardiyak debiyi azaltarak sağlarlar. Bu sırada periferik direnç ve böbrekte sodyum tutulumu bir miktar artar. Özellikle orta- yüksek renin seviyesi olan hastalarda, böbrek jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını azaltırlar ve kan basıncı düşürücü etkisi oluşur (27). Yeni nesil beta-blokerler ise direk olarak periferik vasküler direnci azaltırlar (56).

Beta-blokerlerin hipertansiyon hastalarında potansiyel faydaları da vardır: antiaterojenik (inflamasyonu, endotelial disfonksiyonu ve plak yırtılma riskini azaltarak), antiaritmik ve antiiskemik etkiler ve kalp hızını azaltarak kardiyak yeniden şekillenmeyi tersine çevirme sayılabilir (28). Beta-blokerlerin, iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliğinde de morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık bir şekilde ortaya konulmuştur (29). Bu durumda hipertansiyon hastasında kalp yetersizliği (KY) veya koroner arter hastalığı (KAH) varsa beta bloker-ajanların yararlı olduğu ortadadır. Beta-blokerlerin HT tedavisinde kullanımları ile tartişma komplike olmayan hipertansiyon tedavisinde kullanımı ile ilgilidir. HT tedavisinde

ilaç gruplarını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Özellikle son zamanlarda çok sayıda hasta ile yapılan mega çalışmalar yapılmıştır. Beta-bloker ajanların genellikle diüretiklerle birlikte çalışması Messerli ve Grossman'ın eleştirilerine maruz kalmıştır (30).

Bu eleştiriye yeni antihipertansiflerde dâhil edilmiştir. Günümüzde kan basıncı kontrol sınırı olarak 140/90 mmHg olarak belirlenmiştir. Hedeflenen kan basıncı kontrolünün sağlanabilmesi için hipertansiflerin yarısından fazlasında en azından iki ilaç, üçte birinde ise üç veya daha fazla ilaç kullanılması gerekmektedir. ARB ve ACE inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda da diüretik kombinasyonu kullanılmıştır. Bundan dolayı yapılan meta analizlerde bir ilaç grubunun diğer ilaç grubuna üstün olduğu yorumunu yapmak kolay değildir. Örneğin, TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) çalışmasında.Bu çalışmada beş ilaç grubu (asebutalol, klortalidon, doksazosin, amiodipin, enalapril ve plasebo) çift kör olarak dört yıl karşılaştırılmış, Etkinlikler, yan etkiler, yaşam kalitesi ve diğer noktalar açısından ilaç grupları arasında fark bulunmamıştır (31). Başka bir çalışmada da altı farklı ilaç grubu (diüretik, atenolol, captopril, clonidine, diltiazem, prazosin) tek ilaç olarak kullanılmış sonuçlar arasında önemli bir fark olduğu görülmemiştir (33). Psaty ve ark. 2003 yılında yayınlanan son meta analizde beta-blokerlerin, plasebo ile karşılaştırıldığında kalp yetersizliğini, inmeyi, kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler hastalığa bağlı mortaliteyi azalttıkları gösterilmiştir fakat koroner arter hastalığı sıklığı plasebodan farklı bulunmamıştır (34).

Hipertansiyonda yapılan çalışmalar büyük de olsa tek bir çalışma ile hangi ilacın üstün olduğunu göstermek için yeterli değildir. Örneğin 6100 hastada yapılan diğer bir çalışmada ise beta-bloker, KKB, diüretik, ACE inhibitörleri ve diğer antihipertansifler 6,4 yıl süreyle karşılaştırılmıştır. Veterans Administration Study'de beta-bloker ve diüretik ajanlar diğer antihipertansiflerden üstün bulunmuştur (32). Ancak bir başka analizde ise iyi olan grup diğer çalışmada yeni sorunlarla karşımıza çıkmaktadır. 1997 yılında yayınlanan Messerli ve arkadaşlarının vurguladığı gibi beta-blokerler primer koruma çalışmalarında koroner olayları önlemediği görülmüştür (2).

Son yıllarda yapılan yeni çalışmalarda; verapamil ve trandolapril temelli tedavi ile atenolol ve tiyazid temelli tedavinin karşılaştırıldığı ve 50 yaş üzerindeki 22576 hastanın alındığı INVEST(International Verapamil–Trandolapril Study) çalışmasında koroner hastalığı olan hipertansifler alınmıştır. Çalışma sonunda benzer kan basıncı düşüşü sağlanmıştır (35). Diltiazem temelli tedavi ile beta-bloker/diüretik temelli tedavinin karşılaştırıldığı ve 50-74 yaş aralığındaki 10916 hastanın alındığı,2000 yılında yayınlanan NORDIL (Nordic Diltiazem) çalışmasında inme, MI, kardiyovasküler ölümden fark bulunmamıştır (36). Büyük ilaç çalışmaları ve meta analizlerin değerlendirmesi sonucu, Avrupa Kardiyoloji Derneği hipertansiyon kılavuzu antihipertansif tedavinin yararının kan basıncını düşürmekte kullanılan ilaç grubundan ziyade kan basıncını düşürülmesine bağlı olduğunu belirtmekte özel bir endikasyon olmadığı zaman beş ilaç grubundan herhangi birinin kullanılabileceğini belirtmiştir (37). Antihipertansiflerle tedavide hipertansiyona eşlik eden hastalığa göre ilaçların bireyselleştirilmesi Tablo 4.5’de gösterilmiştir. (77).

**Tablo 4.5. Antihipertansiyon tedavinin eşlik eden hastalığa göre bireyselleştirilmesi**

Hastalık Tercih edilen ilaç		Hastalık Tercih edilmeyen ilaç	
Angina	$\beta$ -bloker, KKB	2. veya 3. Derece AV blok	$\beta$ -bloker, KKB
Antriyal fibrilasyon	$\beta$ -bloker, KKB	Bilateral renal arter stenozu	ACEI, ARB
Böbrek yetmezliği	ACEI, ARB	Bronkospazm	$\beta$ -bloker
Diabetes mellitus	ACEI, ARB	Depresyon	$\alpha$ -bloker
Dislipidemi	$\alpha$ -bloker	Diabetes mellitus	$\beta$ -bloker, diüretik
Gebelik	KKB, metildopa, $\beta$ -bloker	Dislipidemi	$\beta$ -bloker, diüretik
Hipertiroidi	$\beta$ -bloker	Gebelik	ACEI, ARB
Kalp yetersizliği	ACEI, ARB, $\beta$ -bloker, diüretik	Gut	Diüretik
Metabolik sendrom	ACEI, ARB, KKB	Kalp yetersizliği	KKB
Önceki Miyokart Enfarktüsü	$\beta$ -bloker, ACEI, ARB	Hiperkalemi	ACEI, ARB
Periferik arter hastalığı	KKB	Karaciğer hastalığı	$\beta$ -bloker
Prostat Hiperplazisi	$\alpha$ -bloker	Periferik arter hastalığı	$\beta$ -bloker
Yaşlıda sistolik hipertansiyon	diüretik, KKB		

ACEI: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri, KKB kalsiyum kanal blokleri

#### 4.2.4. Beta-blokerler ve insülin direnci

2003 yılında yayınlanan 7. Hipertansiyon Kılavuzunda beta-blokerlerin diyabetik hastalarda monoterapideki yerlerinin açık olmadığı vurgulanmaktadır (38). Ancak daha önce MI geçirmiş veya kalp yetersizliği varsa beta-blokerler yararlıdır. Beta- blokerler diyabetiklerde glikoz kontrolünü zorlaştırabilir, hipoglisemi semptomlarını baskılayabilirlerse de bu sorun aşularak tedavide kullanımının yararlı olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada beta-bloker ve diğer ajanlar karşılaştırılmıştır. Anjiyotensin blokerleri (ACEİ ve ARB) ile yeni diyabet gelişiminin daha az meydana geldiği gösterilmiştir (39).

LİFE çalışmasında ARB ajanların beta blokerlere göre diyabetiklerde yeni belirgin proteinüri gelişimini daha iyi önlemiştir (40). ACEİ, ARB ve alfa-1 blokerlerin insülin direnci ve lipid profili üzerine olumlu ya da etkisiz olduğu bilinmektedir, kalsiyum kanal blokerleri ise nötraldir. Diüretikler ve beta blokerlerin ise insülin direncini arttırdığı ve lipid profilini kötüleştirdiği raporlanmıştır. Beta blokerler pankreatik insülin sekresyonunda azalma meydana getirirler. Glukoneogenez ile glukojenolizde artış ve artan periferik direnç sebebiyle bozulan insülin direncinden dolayı beta blokerler diyabetik hastalarda masum değildir (41).

Beta blokerlerin hipertansif hastalarda insülin direncini tetiklemesinin bir sebebi de metabolik klirens hızının azalmasıdır. Bu azalma sonucu insülin konsantrasyonu artar, glikozun uzaklaştırılması yetersizleşir, hiperglisemi gelişir. Beta bloker ile tedavi sırasında kardiyak debide düşüş meydana gelir ve iskelet kasına giden kan akımı azalır, glukozun hedef dokuya gitmesi zorlaşır. Aynı zamanda taşikardi ve tremor gibi hipoglisemi semptomlarını maskeleydiklerinden kan şekerinin normalizasyonu engellenir (22).

Kalp yetersizliği ve hipertansiyon hastalarında uzun süre beta bloker kullanımı sonucu kilo alımı geliştiği gözlenmiştir. Beta blokerler dinlenme anında enerji tüketimini azaltır ve enerji tüketimini lipidlerden karbonhidratlara döndürürler. Bu durum insülin direncine katkıda bulunur (42).



Geleneksel beta blokerler insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkisi olan oksidatif stres ve NO üretimi üzerine olumlu etki sağlamamaktadır. Endotel disfonksiyonu, artmış vasküler direnç glukoz alımını azaltır. Plazma glukoz ve insülin artar. İnsülin reseptörlerin de down – regülasyona neden olur. Tüm bu olaylar sonucu insülin direnci kötüleşir (43).

Yeni kuşak vazodilatör ve geleneksel beta blokerlerin insülin direnci üzerine etkileri farklıdır. Vazodilatör beta bloker ilaçlar glukoz ve lipid metabolizması üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir. Bu etkilerini alfa 1 reseptör blokajı ile vazodilatasyon, antienflamatuar etki, azalmış oksidatif stres ve kilo alımında azalma ile gerçekleştirir. Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) çalışmasında, diyabeti olmayan kalp yetersizliği hastalarında metoprolol ve carvedilol kıyaslanmış yeni tanı diyabet ve diyabetle ilişkili hadiseler carvedilol grubunda anlamlı derecede daha az gösterilmiştir (44).

#### **4.2.5. Beta-bloker ve dislipidemi**

Kardiyovasküler morbitide ve mortalitenin en önemli faktörlerinden olan hipertansiyon ve dislipidemi tek başına risk oldukları gibi birliktelikleri daha fazla risk taşır (45). Dislipidemi insülin direncinin en sık görülen komplikasyonlarındanıdır. LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış, HDL kolesterolde ise azalma gözlenmiştir (46). Bu değişiklikler aşırı serbest yağ asidi (SYA) oluşumu ve karaciğerde artmış trigliserid üretiminden kaynaklanmaktadır. Kas lipoprotein lipaz aktivitesi azalır, sonucunda trigliserit artışı olur. Beta bloker tedavisinde hiperinsülinemi oluşması bu tabloyu ortaya çıkarır (47).

Vazodilatör beta blokerler, geleneksel beta blokerler ile kıyaslandıklarında insülin duyarlılığını artırır. İnsülin duyarlılığındaki düzelme ve kardiyoprotektif etkisi insülin direnci ve diyabette bozulan lipid profilini kısmı olarakta düzeltebilir. Bu yüzden insülin direnci olanlarda beta bloker kullanılacaksa B-1 selektif veya vazodilatör etkili beta reseptör antagonistler tercih edilmelidir (48).

**Tablo 4.6. Antihipertansif ilaçların hemodinami ve metabolik profil üzerine etkileri (77)**

	İdeal ilaç	Geleneksel $\beta$ -bloker	Karvedilol	ACEI/ARB	$\alpha_1$ -bloker	KKB	diüretik
Ortalama arter basıncı	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Total Periferik direnç	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Kardiyak debi	0	↓	0	0	0	0	0
Kalp hızı	0/↓	↓	↓	0	↑	↑	0
SSS aktivasyonu	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Renin anjiyotensin	↓	↓	↓	↓	0	↑	↑
Lipid metabolizması	0/+	-	0	0/+	0/+	0	-
Glukoz metabolizması	0/+	-	0	0	0	0	-

**ACEI:** anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **ARB:** anjiyotensin reseptör blokeri, **KKB:** kalsiyum kanal blokeri, **SSS:** santral sinir sistemi

Diyabetik hipertansif hastalarda karvedilol ile metoprolölü kıyaslayan, büyük, randomize, çift kör bir çalışma olan Glisemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol – Metoprolol Comparison in Hypertensives (GIVES) çalışmasında: karvedilol ile tedavi edilen hastalarda LDL kolesterolde azalma olmasına rağmen, metoprolol ile bu etkinin olmadığı aynı zamanda trigiserit seviyesinde metoprolol de artış gözlenirken karvedilol de gözlenmediği rapor edilmiştir (49).

Başka bir karşılaştırmalı, randomize, çalışma (Extended – Carvedilol Lipid Trial) lipid düşürücü tedavi almayan, diyabeti olmayan hipertansif hastalarda karvedilol ve metoprolölün etkisi incelenmiştir.HDL ve kan basıncı üzerinde iki ilaç arasında fark görülmemiştir, ancak trigliserit seviyesinde metoprololde artış gözlenmiştir (50).

Gonzales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, karvedilol, doksazin ve atenolölün endotel fonksiyonu ve lipid parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Doksazinin lipid profili üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. Karvedilol ve atenolölün ApoB/ApoA-1 oranını artırdığı gözlenmiştir. Apolipoprotein A1, HDL kolesterolün asıl lipoproteinidir. ApoB/ApoA1 oranı kardiyovasküler hastalıklar için

güçlü prognostik bir faktördür. Metabolik sendromda apoA1 seviyesi azalırken, apoB seviyesi artar. Bu oranı metabolik sendromla artan oksidatif stres etkiler. Karvedilolün ise oksidatif stresi engellediği rapor edilmiştir (51).

#### **4.2.6. Beta-blokerler ve periferik arter hastalığı**

Periferik arter hastalığı (PAH) alt ekstremiteye giden kan akımını engelleyecek düzeyde darlığa yol açan aterosklerotik plaklarla karakterize klinik bir durumdur. Hipertansiyonlu kişilerde PAH sıklığı %6'dır. Sağlıklı kişilere göre bu oran üç kat fazladır. 55 yaş ve üzeri toplamda PAH %9 ila %23 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Hipertansiyonlu hastada periferik arter hastalığının ortaya çıkması durumunda bir hedef organ hasarı olması nedeniyle bu durum risk belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Beta bloker ilaçlar tedavide vazospazma yol açabilir. Yine kesik kesik topallama gibi periferik arteriyel dolaşım semptomlarını alevlendirebilir. Beta bloker ilaçlar PAH hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (52).

#### **4.2.7. Beta-blokerler ve renal disfonksiyon**

Renal disfonksiyon varlığı hipertansif hastalarda kötü sonlanımın bir diğer önemli göstergesidir. Proteinüri renal hastalığın bir markeridir. Kronik ve progresif böbrek yetmezliği gelişimi için en yüksek risk altındaki hastaları açığa çıkarmada faydalanırız. Kötü kontrollü kan basıncının böbrek hastalığının artmasında rolü olduğuda bilinen bir gerçektir. Etkin bir kan basıncı kontrolü sağlarsak hipertansif hastalarda renal hemodinamik ve anormallikleri geri döndürebiliriz. Yeni nesil ajanlardan karvedilol yapılan çalışmalarda böbrek koruyucu etkisi ile klasik beta blokerlerden üstün bulunmuştur. Kalp yetmezliği olan hastalarda sistemik kan basıncını düşürmenin yanında renovasküler direnci azalttığıda gösterilmiştir (53).

GEMİNİ çalışmasında, başlangıçta normal üre atılımı olan hastalarda, metoprolol ile kıyaslandığında daha az sayıda hastanın (%6,4-%10,3) mikroalbuminüriye ilerlediği gözlenmiştir. Bu durum karvedilolün efferent arterler üzerine vazodilatör etkisi ile açıklanmaya çalışılmıştır (54).

#### **4.2.8. Beta-blokerler ve sol ventrikül kitlesi**

Sol ventrikül kitlesi hipertansif hastalarda sonlanımın en güçlü göstergesidir ve hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir (55).

Geleneksel beta bloker ilaçlarla yapılan çalışmalarda sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesinde diğer ilaçlar kadar etkili olmadıkları görülmüştür. Ancak karvedilol ile yapılan çalışmalarda fayda görüldüğü rapor edilmiştir (54).

Sol ventrikül olan hastalarda koroner akım yedeği daha düşüktür.63 hipertansif hastada karvedilol ve metoprolol kullanılarak yapılan küçük bir çalışmada karvedilolün sol ventrikülün kütle indeksini düşürdüğü ve ek olarak koroner yedek akımı artırdığı izlenmiştir (56).

Koroner arter hastalığı ve ateroskleroz hastalığı olanlarda, koroner kan akımı üzerindeki düzeltici etkisinden dolayı karvedilol gibi beta blokerler tercih edilmelidir (57).

#### **4.2.9. Beta-blokerlerin yan etkileri ve kontrendikasyonları**

Beta blokerlerle bronkospazm, bradikardi, kalp bloğu, uykusuzluk gibi yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler;

1. Düz kas spazmı (bronkospazm, soğuk ekstremiteler)
2. Aşırı kardiyak terapötik etki (bradikardi, kalp bloğu, negatif inotrop etki)
3. Santral sinir sistemi penetrasyonu (uykusuzluk, depresyon)
4. Metabolik yan etkiler (insülin direnci, dislipidemi) (58).

Yan etki görülen ilaç sıralamasında ilk beş sırada beta blokerler yerlerini almıştır (59).

Beta blokerler temel yan etki bakımından benzerlik gösterebilir metabolik yan etkiler bakımından farklıdırlar. Örneğin non-selektif beta blokerler tip-1 diyabetli

hastalarda hipogliseminin belirtilerini maskeleyebilirler. Kan şekeri seviyesini artırmaya yönelik olan hormonal değişiklikler (ki bu durum epinefrin ile gerçekleşir) etkilenir. Aynı zamanda bu kişilerde glukagon eksikliğide vardır. Eğer bu hastalar hipoglisemi olurlarsa beta blokajı kan şekerinin normale dönüşümünü geciktirir. Beta bloker kullanan hastada tek görülen semptom terleme olur. Bu nedenle en azından insüline bağımlı hastalarda selektif beta bloker seçilmelidir (60).

Astım gibi hava yolu hastalığı olan hipertansif hastalarda vazodilatör veya kardiyoselektif beta blokerler tercih edilmelidir (61). Beta blokerler bu hastalığı alevlendirebilirler.

Yeni nesil ajan olan nebivolol, hafif astım ve kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı olanlarda, yüksek beta 1 reseptör seçiciliği ile 4-12 haftalık kullanım sonucunda tepe ekspiratuar akımı ve yaşam kalitesi parametrelerini artırmaktadır (62).

Kilo alımı, insülin sensitivitesinin azalması, yeni başlangıçlı diyabet, egzersiz kapasitesinde azalma, erektil disfonksiyon geleneksel beta blokerlerde yan etki olarak görülmesine rağmen vazodilatör beta blokerlerde daha az görülmekte ya da hiç görülmemektedir (63).

Hem santral hem periferik hemodinamik etkilerin halsizliğe neden olabileceği öne sürülmüşse de beta bloker kullananlarda halsizliğin nedeni anlaşılamamıştır. Yine klasik beta blokerlere nazaran vazodilatör ve kardiyoselektif olanlarda bu etkinin azaldığı görülmektedir (61).

İlave olarak beta blokerler aşağıdaki rahatsızlıklarda kötüleşmeye yol açabilirler:

-Raynaud sendromu. El ve ayaklarda küçük atardamarların geçici olarak büzüşmesiyle ortaya çıkan ağrılı durumdur.

-Psöriazis: Kırmızı lekeler üzerinde beyaz pullanmalarla karakterize kronik bir cilt rahatsızlığıdır.

-Klinik depresyon, halüsinasyon

-Myastania gravis: istemli kasların ilerleyici zayıflığı

Beta blokerlerin türüne göre hastalar bir veya daha fazla yan etkiye maruz kalabilirler, bunlar: bradikardi, uyuklama, güçsüzlük, yorgunluk, soğuk el ve ayaklar, baş dönmesi, göz kararması, bayılma, impotans olarak belirtilmiştir.

Gebelikte beta bloker kullanımında dikkat edilecek durum, fetus vital bulgu depresyonu ve uterus vazokonstriksiyonudur. Labetolol ve atenolol en iyi seçenek olabilecek beta blokerlerdir. Cerrahi operasyonlarda ise endikasyonun önemli olduğu durumlarda tercih edilecek ilaç intravenöz esmolodür (58).

Beta blokerler uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Beta bloker ilaçların birden kesilmemesi gerekmektedir. Birden kesildiğinde sempatik aktivite artışı, reseptör duyarlılığı ve sıklığındaki artışlar, renin-anijotensin aktivitesinde artış ve subendokardial oksijen ile beslenmede azalma gibi nedenler ani kesilme sendromunun ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Çarpıntı, rebound hipertansiyon, kalp krizine yol açabilir. Bu durum 2-3 hafta devam etmektedir. Sinirlilik, bitkinlik, tremor, tükürük salgısında artış, taşiaritmiler ilacın ani kesilmesinde görülen belirtilerdir.

Blokerlerin kesilmesinde ilaç dozunun yavaş yavaş azaltılması gerekmektedir (64).

#### **4.2.10. Yaşlılarda beta-bloker kullanımı**

Beta blokerler HT tedavisinde otuz yıldan uzun bir zamandır kullanılıyor. Ancak yapılan araştırmaların çoğunun geleneksel beta bloker ilaçlarla yapıyor olması ve hasta popülasyonunun genellikle yaşlı hastalardan oluşması beta bloker ilaçların antihipertansif tedavide ikinci plana itilmesine sebep olabilir. Yaşlı hastaların beta blokerlere gençler kadar iyi yanıt veremediği yapılan meta analizlerde gözlenmiştir (65). Esansiyel HT olan yaşlı hastalarda kardiyal debinin düşük olduğu bildirilmiş ve sistemik vasküler direncin daha da yüksek olduğu bulunmuş (66).

Yaşlı hastada arteriyel basıncı düşürürken  $\beta$ -blokerler esansiyel HT olan hastada istenen hemodinamik etkinin tam tersini yaratmaktadır. Hemodinamik profili

normal bir kardiyak debi ve yüksek-vasküler direnç yapısından düşük bir kardiyak debi ve yüksek vasküler direnç yapısına kaydırarak  $\beta$ -blokerler hipertansif hastaları hemodinamik olarak yaşlandırır ve bu yolla biyolojik saati hızlandırır (66).

Bununla birlikte kalp hızı yaşla birlikte spontan olarak düşer, yaşlıların çoğunda  $\beta$ -blokerlerin negatif notropik etkisi istenen bir durum değildir. Yine yaşlılarda  $\beta$ -blokerlerin hem lipid hem karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkileri çok uzun bir dönem boyunca ilaca maruz kalacak genç hastalarinkinden daha az endişe verici olabilir. Hipertansiyon yaşlı hastalarda nadiren izole bir bozukluk olarak görülür. Kronik obstrüktif pulmoner hastalık (KOAH), periferik vasküler direnç, diyabetes mellitus, depresif bozukluklar ve cinsel disfonksiyon geriatric popülasyonda sık rastlanan hastalıklardır. Bu hastalıkların hiçbiri  $\beta$ -bloker kullanımı için doğrudan kontrendike olmamasına rağmen bunların varlığı  $\beta$ -blokerleri daha az istenen birinci basamak antihipertansif ilaçlar yapmakla kalmaz aynı zamanda hastaların  $\beta$ -blokerleri tolere etme kapasitesini düşürme eğilimi de gösterir.

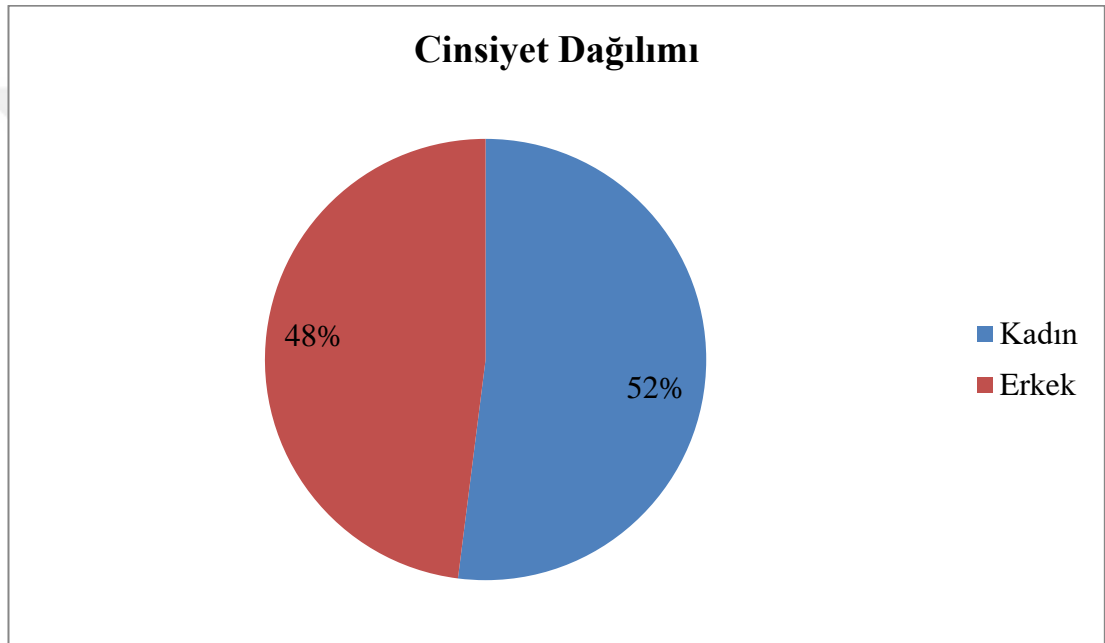
## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma eczane ortamında Sosyal Güvenlik Kurumu reçete provizyon programında  $\beta$  bloker (metoprolol) kullanan hastaların reçeteleri üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastalar 50 yaş ve üzerinde idi. 100 hastanın geriye dönük olarak verileri incelendi. Eczaneye başvuran hastaların geneli metoprolol tedavisi aldığı için  $\beta$  blokerler sınıflaması yapılmadı. Bu yüzden bir beta blokör olan metoprolol üzerinde yoğunlaşmıştır. Hastaların kişisel bilgileri ve özel durumları sorgulanmadı. SGK reçete bilgilerinden faydalanılarak Beta Bloker kullandıkları dönemde en az üç kez aynı ilacı kullanmaları dikkate alınarak çalışıldı. Kısa süreliğine kullanılan ilaçlar dikkate alınmadı.



## 6. BULGULAR

Beta Bloker kullanan 50 yaş üzeri 100 hasta ( kadın-erkek ) seçildi. Aynı anda en az üç kez birlikte kullandığı 9 farklı farmakolojik ilaç sınıfı (Antihipertansif, diüretik, antidiabetik, antikoagulan, kalp glikoziti, solunum ilaçları, antihiperlipidemik, antidepresan, mide ilaçları) gözlemlendi. Şekil 6.1’de görüldüğü gibi hastaların 52’si bayan (%52), 48 erkek (%48)’ti. Hastaların ortalama (mean) yaşı 67,41’di.

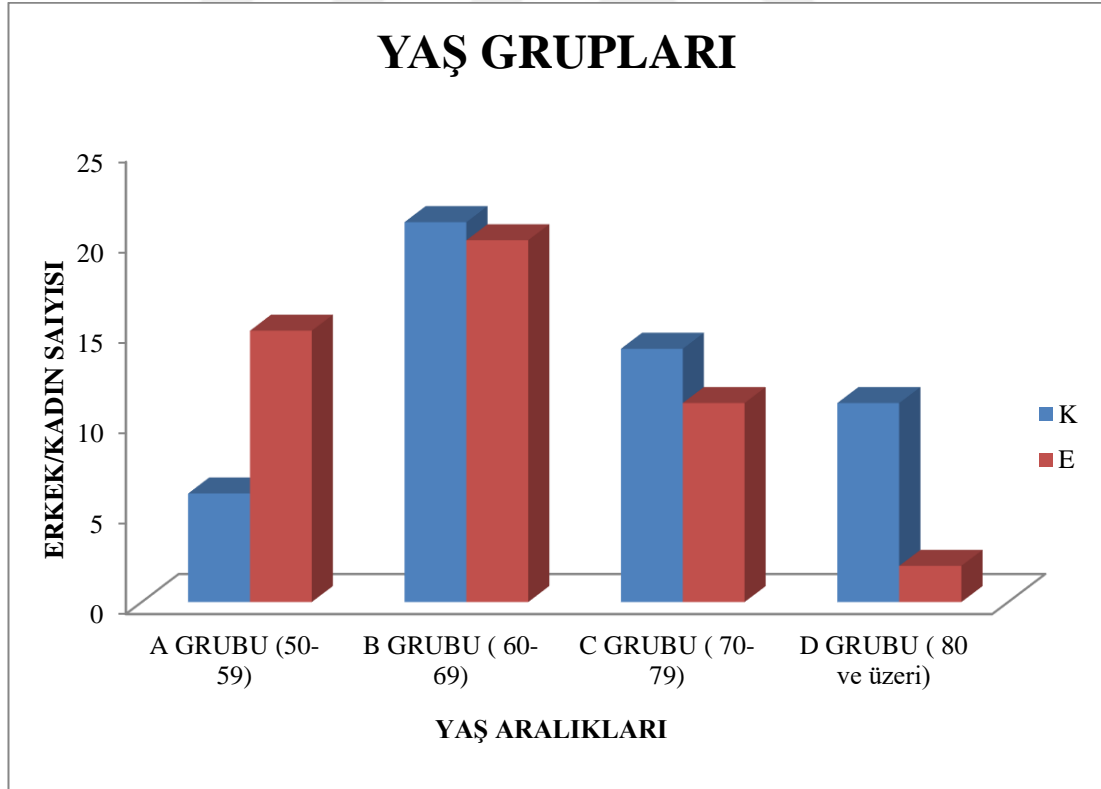


**Şekil 6.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı**

**Tablo 6.1. Hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı**

Yaş Aralığı	Kadın Sayısı	Kadın(%)	Erkek Sayısı	Erkek(%)
50-59	5	25	15	75
60-69	21	51,2	20	49,8
70-79	15	57,7	11	42,3
80 yaş ve üstü	11	84,6	2	15,4

Tablo 6.1’de gösterildiği gibi hastalar 50-59, 60-69, 70-79 ve 80 yaş üstü olarak 4 grupta incelendi.50-59 yaş aralığında 5 kadın (%25),15 erkek (%75),60-69 yaş aralığında 21 kadın (%51,2) 20 erkek (%49,8), 70-79 yaş aralığında 15 kadın (%57,7) 11 erkek (%42,3), 80 yaş ve üstü 11 kadın (%84,6), 2 erkek (%15,4) olarak gözlemlendi. Şekil 6.2’de ise yaş gruplarına göre hastaların cinsiyet dağılımı verilmiştir.

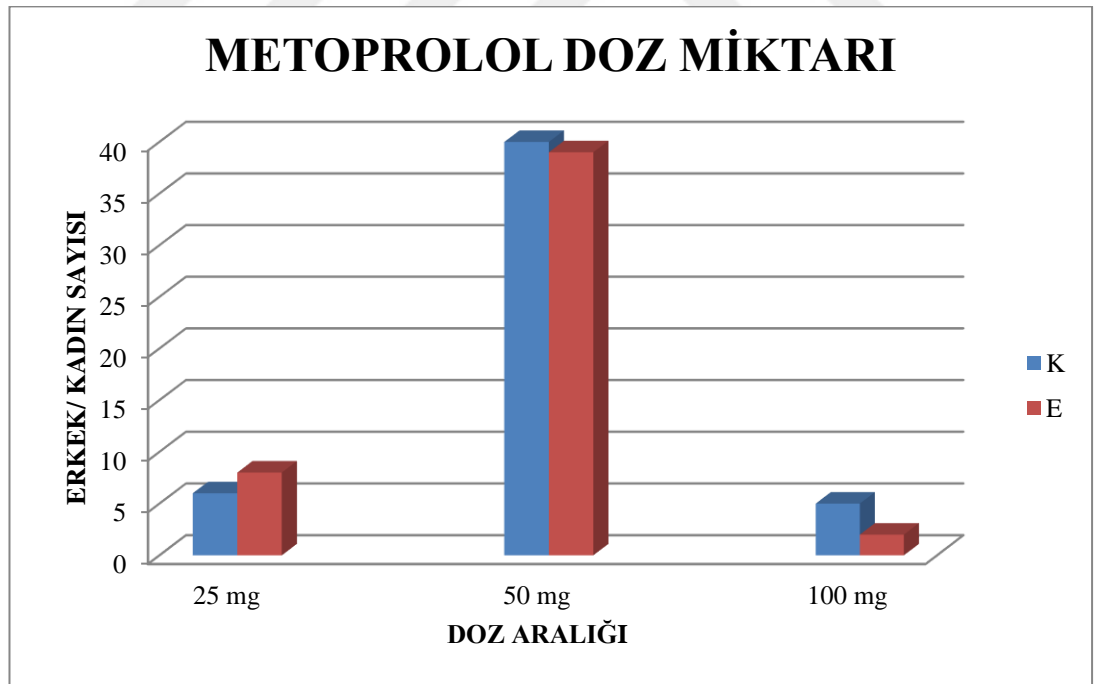


**Şekil 6.2. Hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı**

Tablo 6.2 ve Şekil 6.3’de ise metoprolol kullanan kadın ve erkek hastaların kullandıkları doz miktarına göre dağılımı gösterilmiştir. 100 hasta reçetesi incelendi. 25 mg metoprolol kullanan kadın hasta sayısı 6 (%42,9), erkek hasta sayısı 8 (%57,1), 50 mg metoprolol kullanan kadın hasta sayısı 40 (%50,6), erkek hasta sayısı 39 (49,4), 100 mg metoprolol kullanan kadın hasta sayısı 5 (71,4), erkek hasta sayısı 2 (%71,6) olarak bulundu.

**Tablo 6.2. Metoprolol dozuna göre cinsiyet dağılımı**

Doz miktarı (mg)	Kadın Sayısı	Kadın(%)	Erkek Sayısı	Erkek(%)
25	6	42,9	8	57,1
50	40	50,6	39	49,4
100	5	71,4	2	71,6

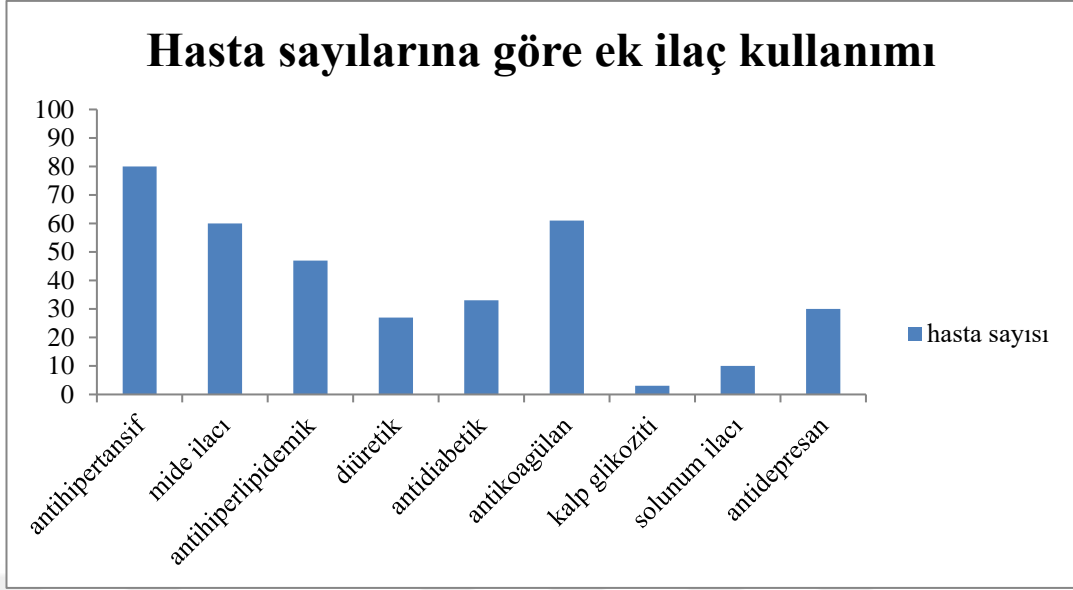


**Şekil 6.3. Metoprolol dozuna göre cinsiyet dağılımı**

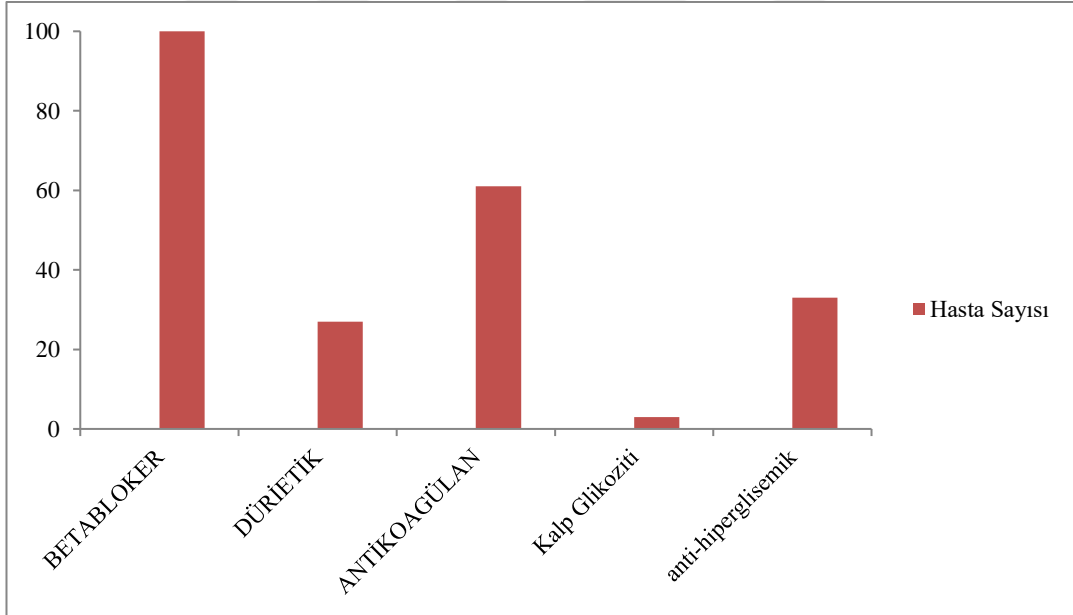
**Tablo 6.3. Hastaların  $\beta$  blokörler ile birlikte kullandığı ilaçların dağılımı**

HASTA YÜZDELERİ	KULLANILAN İLAÇLAR
100 Kişide 80 kişi (% 80)	Antihipertansif
100 Kişide 27 kişi (% 27)	Diüretik
100 Kişide 33 kişi (% 33)	Antidiabetik
100 Kişide 61 kişi (% 61)	Antikoagülan
100 Kişide 3 kişi (% 3)	Kalp Glikoziti
100 Kişide 10 kişi (% 10)	Solunum İlaçları
100 Kişide 47 kişi (% 47)	Anti-Hiperlipidemik
100 Kişide 30 kişi (% 30)	Antideprasan
100 Kişide 60 kişi (% 60)	Mide İlaçları

Tablo 6.3’de gösterilen 100 hastanın reçetesi retrospektif olarak değerlendirildi;80 hastada antihipertansif, 61 hastada antikoagülan, 60 hastada mide ilacı,47 hastada anti-hiperlipidemik,33 hastada oral antidiabetik ilaçlar beta blokör ajanlar ile birlikte kullanılmıştır. Kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde Beers kriterlerine göre yüksek riskli gruplar olarak değerlendirilmiştir. Beers kriteri en son Amerikan Geriatri Derneği tarafından 2012 yılında güncellenmiş akılcı ilaç kullanımında rehber olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden hem polifarmasi hem de yüksek riskli ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde hastalar için oldukça önemli bir tablo ortaya çıkacaktır. Şekil 6.4’de hasta sayılarına göre kullanılan ek ilaçların grafiği verilmiştir.



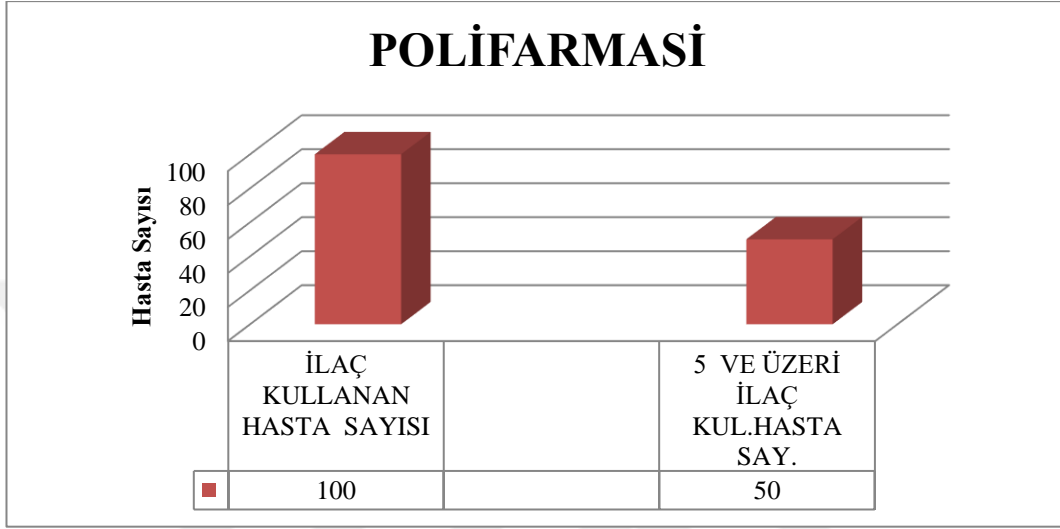
**Şekil 6.4. Hasta sayılarına göre ek ilaç kullanımı**



**Şekil 6.5. Beers kriterlerinde bulunan yüksek riskli ilaçları kullanan hasta sayısı**

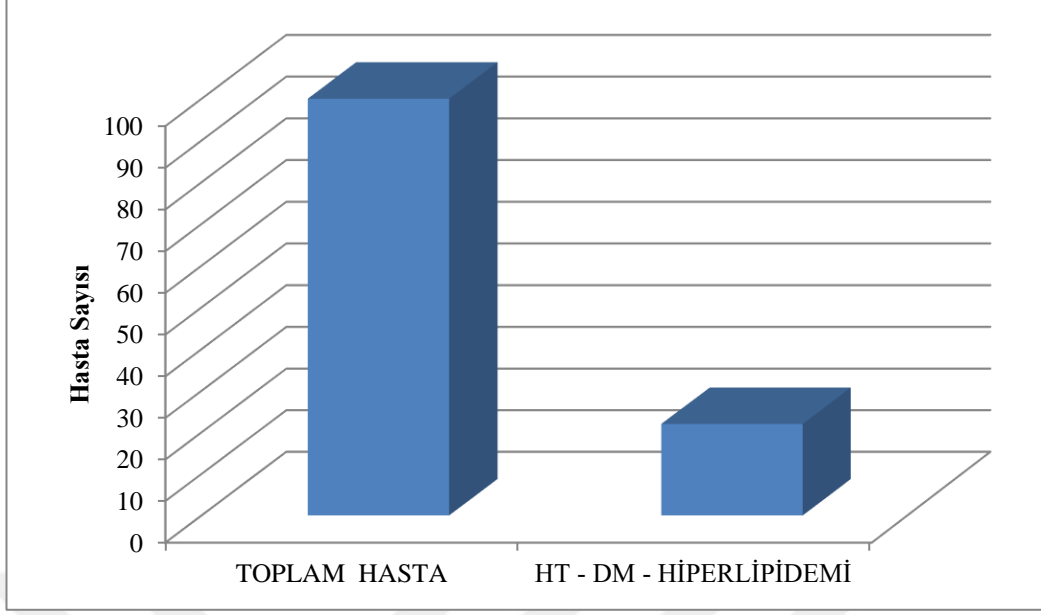
Beers kriterlerine göre ele alındığında yapılan çalışmada riskli ilaçları kullanan hastaların oranları Şekil-6.5’de gösterilmiştir. 27 kişi (%27) diüretik, 33 kişi anti-hiperglisemik (%33), 61 kişi (%61) antikoagulan, 3 kişi (%3) kalp glikoziti, 100

kişi (%100) beta bloker kullanarak yüksek riskte ilaç kullanmıştır. Çalışmamız da hastalarımızı hem polifarmasi hemde yüksek riskli ilaç kullanımında değerlendirsek tedaviye eczacısında dahil olduğu multi-disipliner bir yol izlenmesi gerektiği düşünülmelidir.



**Şekil 6.6. Hasta sayısına göre polifarmasinin değerlendirilmesi**

Bu araştırmada 100 hastanın Şekil 6.6’da gösterildiği gibi 50’sinde (%50) beş ve üzeri ilaç kullandığı tespit edildi. Aynı hastanın analjezik, vitamin, antibiyotik, grip soğuk algınlığı ilaçları ve bitkisel ilaçlar kullandığı düşünülürse ortaya çıkan tablo bir kez daha değerlendirilmelidir. Yaşlı popülasyonda kronik hastalıkların prevalansı artmakta buna bağlı olarak çoklu ilaç kullanımında artmaktadır. İlaç–ilaç etkileşimi eczacının özellikle üzerinde durması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.



**Şekil 6.7. Hastaların metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi**

**National Cholesterol Education Program (NCEP)'na göre Metabolik Sendrom tanı kriterleri:**

Abdominal obezite (Bel çevresi: Erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)

Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl)

Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)

Hipertansiyon (Kan basıncı >130/85 mm Hg)

Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >110 mm/dl)

**\*\*Yukarıdaki kriterlerin 3'ünün varlığında metabolik sendrom tanısı konur.**

Başlangıçta metabolik sendrom sessiz bir hastalık olduğu için tanı ve tedavisi dikkat gerektirir. Tedavide ilk seçenek non-farmakolojik seçimde olsa hastaların çoğu birden fazla ilaç kullanmak zorunda kalır. Bu durumu hem polifarmasi açısından değerlendirebiliriz, hemde metabolik sendrom hastalarını yakalayabiliriz. Takibinde koroner arter hastalığı için metabolik sendrom önemli bir risk faktörüdür.

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tüm ülkelerde yaygın olması ve önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden olması hipertansiyonun tanı ve tedavisini önemli kılmaktadır. ESH/ESC kılavuzu beta-blokerleri 1. sıra antihipertansif ajan olarak önermekte ancak son zamanlarda özellikle komplike olmayan hipertansiyonlarda kullanımı tartışılmaktadır. Aynı zamanda beta bloker ilaçların hipertansiyon tedavisinde kullanılması ve homojen bir sınıf olmamasıyla özgün fizyokimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre belirgin farklı etkiler sergilemeleri göz önünde tutulmalıdır. Yine araştırmalar gösteriyor ki ilacın uygunsuz kullanımı sonucunda hasta prognozunu kötüleştirebileceğini açıklamıştır (67).

Hasta seçimi kadar önem taşıyan diğer bir konu da “en iyi beta-bloker” protokolünün belirlenmesidir (74). Klinik veriler bir hastanın risk durumunun var olan risk faktörlerinin sayısı ve tipi ile öngörülebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda Framingham Çalışma Grubu risk faktörlerinin sayısı arttıkça kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıkların 8 yıllık olasılığının hemen hemen logaritmik olarak arttığını göstermiştir (68). Bunlara bağlı olarak beta-bloker seçimi önemlidir. Dolayısıyla seçilen antihipertansif tedavinin kan basıncını etkin olarak düşürmesinin yanı sıra bu hastalarda gözlenen eşzamanlı hastalıkları kontrol altına alması veya en azından alevlendirmemesi de önemlidir (76). Hipertansiyonla birlikte DM, iskemik kalp hastalığı insülin direnci, hiperlipidemi, renal disfonksiyon, obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri kalp yetersizliğinin gelişiminde önemli risk faktörleri olarak suçlanmaktadır. Kardiyovasküler hastalık sürecinde HT genellikle ilk evreyi temsil eder. (75)

Hipertansiyonda kalp yetersizliğini önleme stratejisi olarak klasik beta-blokaj ajanlarının kullanım alanı mecuttur. Bu ajanlar insülin duyarlılığını daha da azaltırlar ve dislipidemiye kötüleştirirler. Ayrıca klasik  $\beta$ -blokerler renal ve periferik perfüzyonu da azaltabilirler (48). Aslında eldeki veriler yakından ve dikkatle incelendiğinde beta-blokerlerin klinik yararlarının pek iyi belgelenmediği ve klasik beta-blokerlerin hipertansiyon popülasyonunun en büyük bölümünü oluşturan yaşlılarda etkisiz ve hatta zararlı olabileceği görülebilir (65,66).



Geleneksel beta blokerlerin insülin direnci, diyabet ve dislipidemi üzerinde olumsuz etkileri hastalığın ve tedavinin bireyselleşmesinde özellikle göz önünde tutulmalıdır. GEMİNİ çalışmasında karvedilol kullanımı ile LDL düzeyinde azalma gösterirken metoprolol ile bu etkinin olmadığını rapor etmiştir. Yine trigliserid degerini metoprolol yükseltmiştir (72).

Çalışmamızda metoprolol kullanımının tamamen eczaneye gelen hastaların reçete taraması sonucu çıktığını göz önüne alırsak şu soruyu sormadan geçmemeliyiz: Ülkemizde geleneksel beta-blokerlerin kullanımının daha yaygın olması ve özellikle yaşlılarda çok sık kullanılıyor olması çalışmalarla kanıtlanmalı ve tercih sebeplerinin ne olduğu belirlenmeli, değimliydi?

- Bütün beta-blokerler yüksek dozda alındığında non-selektiftir.  $\beta$  reseptörlerini inhibe ederler. Astımlı ve KOAH lı hastalarda bunun hatırd tutulması önemlidir.

-  $\beta$ -blokerler özellikle orta ve ileri yaşlarda hastalarda libidoyu azaltarak cinsel işlev bozukluğuna neden olur. İlaça bağlı cinsel işlev bozukluğu hastayı özellikle ilacı kesmeye yönlendirir. Hasta uyuncunu artırmak için istenmeyen etkileri ve alınan günlük ilaç dozunu en aza indirecek ilaç düzeyinin seçimi çok önemlidir.

Hipertansiyon, diyabet ve metabolik senrom dünyada ve ülkemizde sık görülen ve artan oranıyla kardiyovasküler hastalık riskinde kümülatif etki gösteren hastalıklardır. Hastalıklar arasındaki patofizyolojik ilişki tam olarak anlaşılması için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. İnsülin direnci ve dislipidemi bu hastalıkların gelişimi ve etkileşiminde öncü rol oynamaktadır. Beta-blokerler, etki mekanizmaları, glukoz ve lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri, çeşitliliği ile özellikle dikkat edilmesi gereken hipertansif ilaç gruplarındandır. Bu nedenle, yeni tanı hipertansiyon hastalarında antihipertansif ilaç seçimi yapılırken, etkin ve yararlı metabolik etkileri nedeniyle beta blokerler hastaya göre bireyselleştirilmelidir. İlaç tedavisi hastanın bireysel gereksinimlerine göre şekillendirilmeli yine bireysel olarak izlenmelidir. Yine kılavuzların önerileri doğrultusunda yeni farmakolojik grupların kullanılması göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda her 100 kişiden 61'i antikoagulan kullanmaktadır. 50 yaş üzeri bireylerde serebrovasküler olay, kardiyak olaylara bağlı antikoagulan kullanımının sıklığına bağlı olarak yan etkiler görülmektedir. Bu yan etkilerden bazıları albumin seviyelerinin azalmasıdır. Buna bağlı olarak albumine bağlı olan ilaçlar plazmada serbest dolaşır, ilacın yan etki görülme sıklığı artar. Bu durum özellikle proteine bağlanan ve yaşlılardada sık olarak kullanılan antikoagulanlar ve oral antidiabetikler için geçerlidir.

Çalışmamızda her 100 kişiden 27'si diüretik kullanmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde beta bloker ve diüretikler birlikte kullanılmakta kılavuzlarda ilk basamak tedavi olarak sunulmaktadır. Diüretik tedavisinde en önemli konu tedavi sırasında oluşabilecek sıvı elektrolit denge bozuklukları ve metabolik değişikliklerdir. Diüretiklerin yüksek dozda veya kombine kullanımı hızlı şekilde sıvı elektrolit kaybı açığa çıkartabilir. Yine potasyum kaybından dolayı bacaklarda kramp, halsizlik ve ritm bozukluğu görülebilir. Özellikle dijital kullanımında önemli ritm bozuklukları görülebilir. Tiazid grubu diüretikler kuvvetsizlik, bulantı ve kardiyak aritmilere yol açabilir. Diüretiklerin diğer yan etkileri lipid profiline olumsuz etki, glukoz intoleransı, impotans beta blokerlerin yan etkileri ile örtüşür.

İktidarsızlık diüretiklerde diğer ilaçlara göre daha çok görülmektedir. Beta blokerlerin yan etkilerinden impotans da eklenince diüretiklerin tercih edilmemesi açıklanabilir.

Sodyum alımı azaltılarak, potasyum alımı artırılarak ve gereken en düşük doz diüretiği kullanarak, hipokalemi engellenebilir. Potasyum tutucu ajanlar; beta blokorler, ACE inhibitörleri ya da ARB'ler diüretiklerle birlikte kullanılırsa potasyum kaybı derecesi azaltılabilir. Hastalar zaman zaman elektrolitleri, potasyum ve kreatin seviyelerine bakılmaları için uyarılmalıdır.

Bu çalışmada 100 hastanın 22'sinde (%22) aynı anda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ilaçları kullanıyor; yani 22 hastamız metabolik sendrom tanısı koymamız için gereken beş hastalıktan üçünü taşıyor.

Çalışmamızda 100 hastada 3 kişinin kalp glikozidi (digoksin) kullandığı görülmüştür. Digital kullanan hastalarda toksitide daha çok ortaya çıkabilir. Bu hem digitalin hem de hipokaleminin normal hücre için elektrolit dengesi ve membran potansiyeli için önemli olan (Na/K) pompasını inhibe etmesiyle ilişkilidir. Hipokalemi kan basıncını artırabilir ve bunun düzeltilmesi kan basıncını azaltabilir. Beta blokerler ile birlikte dijital glikozidler, atrioventriküler iletim süresini artırabilir ve bradikardiyi tetikleyebilir. İleri derecede böbrek yetmezliğinde, metabolik asidoz ile birlikte görülen şiddetli akut ciddi tabloda dijital preparatları ile kombine tedavide dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda, 100 hastada 33 kişi (%33) insülin ya da antihiperглиsemik ilaçlar kullanmaktadır. Bu hasta gruplarında özel sorunlar görülebilir. Özellikle insülin alan ve hipoglisemiye açık diyabetlilerde dikkatli olunmalıdır. Eğer bu hastalar hipoglisemik olursa beta blokajı kan şekerinin normale dönüşünü geciktirir. Beta bloker kullanan hastalarda tek görülen hipoglisemi semptomu terleme olabilir. Hastanın ilaçlarında dozlar özellikle kontrol edilmeli ve düzenlenmelidir. Kardiyoselektifler tercih edilmelidir.

Çalışmamızda, 100 hastada 10 kişi (%10) solunum ilaçları kullanıyor. KOAH, astım, amfizem gibi hafif ya da orta derecede reaktif hava yolu hastalığı olan bireylerde beta bloker kullanırken dikkatli olunmalıdır. Beta blokörlerin beta 1 reseptörleri ile bronkokonstrüksiyon yapması sebebiyle özellikle kardiyo selektivitesi yüksek ilaçlar tercih edilmelidir.

Çalışmamızda her 100 kişiden 30 'u antidepresan ilaç kullanmaktadır. Beta bloker kullanımı klinik depresyon veya bu rahatsızlık hikayesini oluşturabilir. Hareketli rüyalar, kabuslar görme, depresyon, hafıza kaybı ve nadirde olsa halusinasyonlar görülebilir. Özellikle yağda çözünen moleküller yaşlı hastalarda kullanılırsa kan- beyin bariyerini aşma durumundan dolayı bu etki daha etkin görülebilir. Bu yüzden özellikle yaşlı hastalarda beta bloker seçilirken dikkatli olunmalıdır. Hastanın depresyon tanısı konulurken ilacın yan etkisi olabileceği düşünülmelidir.

Çalışmamızda her 100 kişiden 60'ı mide ilacı kullanıyor. Bu durum çoklu ilaç kullanımını tedaviye mide koruyucu ilaçların eklenmesini gerektirebilir. Ya da hekimlerin mide ilaçlarını yazmak için kullandıkları bir durum olabilir.

Çalışmamızda her 100 kişiden 47'si antihiperlipidemik ilaç kullanmaktadır. Serum trigliseritlerinde artış, HDL kolesterolünde düşüş beta blokerlerin bilinen yan etkilerindedir. Literatürde, beta bloker kullanımının metabolik etkileri; enerji tüketiminde azalma, lipofiz inhibisyonu, insülin duyarlılığında azalma ve bunun sonucu olarak kilo alımıdır (42). Hipertansifler tanım olarak daha yüksek risk altında oldukları için neredeyse tamamının ne olduğuna bakılmaksızın lipid profillerini geliştirmek için bir statin veya diğer bir grupta tedavi alması gerektiği şeklinde bir görüş sunulabilir.

Yapılan eczane tabanlı çalışma sonuçları gösteriyor ki beta-bloker kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Yaşlı hastalarda ve polifarmasi hastalarında kullanımın oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın ilerleyen aşamalarında hastaların laboratuvar sonuçları ile birlikte incelenmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılabilir. Klinik eczacı olarak bu tür komplikasyonlara sebep olabilecek potansiyelli ilaçların araştırılması ve gerekli otoritelere bildirim yapılması gereklidir. Hastaların yarar zarar ilişkisi göz önüne alınarak ilaç planlaması yapılmalıdır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Eleventh Edition. McGraw-Hill, 845-50, 2006.
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine Ninth Edition. Saunders, chapter 45-6, 2011.
3. Messerli FH, Grossman E. Diuretics, beta-blockers and gin tonic. Eur Heart J 1999; 20:25-30.
4. Erdoğan O, Ertem B, Altun A. Comparison of antihypertensive efficacy of carvedilol and nebivolol in mild-to-moderate primary hypertension: a randomized trial. Anadolu Kardiyol Derg 11:310, 2011
5. Sundberg S, Tiihonen K, Gordin A. Vasodilatory effects of carvedilol and pindolol. J Cardiovasc Pharmacol 10:76-80, 1987.
6. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-blockers in hypertension –the emperor has no clothes an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. Am J Hypertens 2003; 16:870-3.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, ET AL. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 31: 1281-357, 2013.
8. Giuseppe Mancia, Co-Chairperson, Guy De Backer, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Journal 28: 1462-536, 2007.

9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7report. JAMA 289:2560,2003.
10. Fuster V, Kelly BB. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health.National Academies Press (US), 2010
11. Norman M. Kaplan. Ronald G. Victor, Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth Edition. Lippincott Williams& Wilkins, chapter 1-3, 2010.
12. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003:1817-23,2005.
13. Wang NY, Young JH, Meoni LA, et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors study. Arch intern Med 168:643-8,2008.
14. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension 13:1209-15,1995.
15. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter 37-38, 2005.
16. Panjirath GS, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention in hypertension: era bygone? Prog Cardiovasc Dis 49:76-87,2006.
17. 17-The fifth report of the Joint National Committee on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V) Arch Intern Med1993, 153:154-83.
18. Amer P. The Beta-3 adrenergic receptor-a cause and cure of obesity? N Engl J Med 333:382-3,1995.
19. Messerli FH, Grossman E. Goldbourt U. Are beta -blocker efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? JAMA 279:1903-7,1998.

20. Giles TD. The role of vasodilating beta-blockers in patients with complicated hypertension. *Am J Medicine* 123:16-20,2010
21. Dökmeci İ. *Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri*. Edirne: Alfa Basımevi,2007:263-316.
22. Poirier L, Lacourciere Y. The evolving role of B –adrenergic reseptor blockers in managing hypertension. *Can J Cardiol* 28:334-40,2012.
23. Aronow WS. Current role of beta-blockers in the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacoter* 11:2599-607, 2010.
24. The fifth report of the Joint National Committee on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153:154-83.
25. Aronow WS. Beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in treatment of elderly patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2000;11: 331-8.
26. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial infarction) *Circulation* 2004;110:588-636.
27. Weber MA, Bakris GL, Giles TD, et al. Beta-blockers in the treatment of hypertension: new data, new direction. *J Clin Hypertens* 10:234-8,2008.
28. Fonarow GC. Managing the patient with diabetes mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 116:76-88,2004.
29. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Bet-Blocker therapy in heart failure scientific review *JAMA* 2002;287:883-9.
30. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers and diuretics to use or not touse. *Am J Hypertens* 1999;12(12 Pt 1-2):157-163.

31. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas JR, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group JAMA 1993;270:713-24.
32. Perry HM Jr, Bingham S, Horney A, Rutan G, Sambhi M, Carmody S, et al. Antihypertensive efficacy of treatment regimens used in Veterans Administration hypertension clinics Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents Hypertension 1998; 31:771-9.
33. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. N Engl J Med 1993; 328:914-21.
34. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alerman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents a network meta-analysis. JAMA 2003; 289:2534-44.
35. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil –Trandolapril Study (INVEST) a randomized controlled trial JAMA 2003; 290: 2805-16.
36. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension the Nordic Diltiazem(NORDIL) study. Lancet 2000;356:359-65.
37. European Society of Hypertension –European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-53.



38. Chobanian AV., Bakris GL., Black HR., Cushman WC, Green LA, Ízzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and treatment of High Blood Pressure Hypertension 2003;42:1206-52.
39. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic bloker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta analysis of randomized controlied trials. Arch intern Med 1991;151:1769-76.
40. Lindhoim LH, Íbsen H, Dahlof B, Devereux RB. Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LÍFE): a randomised trial againts atenolol. Lancet 2002;359:1004-10.
41. Gorre F, Vandekerckove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Wich beta-blocker when and why? Acta Cardiol 56;565-70,2010.
42. Dragan Kovacic, Matej Marinsek, Lidija Gobec et al. Effect of selective and non – seletive beta blockers on body weight, insülin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. Clin Res Cardiol 97:24-31.2008.
43. Deedwania P. Hypertension, dyslipidemia and insülin resistance in patients with diabetes mellitus of the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating beta-blockers. J Clin Hypertens 13:52-9, 2011.
44. Torp- Pedersen C. Metra M, Charlesworth A, et al. Effects of metaprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metaprolol European (COMET) Trial. Heart 93:867 -73,2007.
45. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, et al. Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Insulin Sensitivity and Plasminogen Activator Inhibitor in the Metabolic Sendrome Hypertension 59:893-8,2012.
46. Toda N. Vasodilating Beta Adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. Pharmacol Ther 100:215-34, 2003.
47. Eckel RH, Grundy SM, Zimmer PZ. The metabolic synrome. Lancet 365: 1415-28, 2005.

48. Badar VA, Hiware SK, Sshrivastava MP, et al. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension Indian J Pharmacol 43:437-40, 2011.
49. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, et al. GEMINI Investigators. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. Am J Med 120:610-5, 2007.
50. Fonarow GC, Deedwania P, Fonseca V, et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. J Am Soc Hypertens 3:210-20, 2009.
51. Eckel R H, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 365:1415-28, 2005.
52. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitapları, 2. Baskı, 2001; 69–85, 215-219, 219-237, 237-245.
53. Abraham WT, Tsvetkova T, Lowes BD, et al. Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. J Card Fail 98:378-9, 1998.
54. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension:an update. Vasc Health Risk Manag 8:307-22, 2012.
55. Haider AV, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. J Am Coll Cardiol 32: 1454-9, 1998.
56. Xiaozhen H, Yun Z, Mei Z, et al. Effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with hypertensive left – ventricular hypertrophy. Blood Press 19:40-7, 2010.
57. Galderisi M, D’Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. Drugs 68:579-90, 2008.

58. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta – blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of trials. Arch Intern Med 2004; 164:1389-94.
59. Aslan S, Atalay A, Gökçe – Kutsal Y. Yaşlılarda İlaç Tüketimi. Türk Geriatri Dergisi 2000; 3(2): 56-60.
60. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J. Jr. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990; 11: 43 -50.
61. Toda N. Vasodilating beta – adrenoceptör blockers as cardiovascular therapeutics. Pharmacol Ther 100:215-34, 2003.
62. M.E. Zuber. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. P Heart Drug 4:103-8, 2004.
63. Mungar M. A., Cheang K. I. Beta-blocker therapy: a standart of care for heart failure. Pharmacotherapy 20:359-67. 2000.
64. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Basımevi, 2002: 429-633.
65. Ali Rıza J, Movahed A. Use of cardiovascular medicine in the elderly. Int J Cardiol 85: 203-15, 2002.
66. Messerli FH, Wentura HO, Glade LB, et al. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity and circulating catecholamine levels. Lancet 1983; 2: 983-6.
67. Posted on March 7, 2007 by Mukadder. Beta Blokerlerde Nerdeyiz?
68. Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risk of coronary artery disease. Am J Cardiol 1983;9 B-12B.
69. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J et al. Diuretics, B-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. Ann Intern Med 1995;123:482-7.
70. Cruickshank JM, Prichard BNC. Beta-blocker in clinical practice.
71. Tomorgo J, Delpon E. Optimization of Beta-blockers pharmacology. J Cardiovasc Pharmacology 1990; 16(Supply 5):s 10-s18.

72. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:2227-36, 2004.
73. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, et al. Blood pressure –lowering effect of nebivolol in the hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investing* 27:841-9, 2007.
74. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341:1789–94.
75. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-1585.
76. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-520.
77. Kaplan NM, Victor RG, Kaplan's Clinical Hypertension, Kaplan Klinik Hipertansiyon, 10.baskı, Çeviren: Kozan Ö, Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., Ankara, 2013.

## 9. ETİK KURUL ONAYI

T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 108400987-232  
Konu: Etik Kurulu Kararı

16/04/2015

Sayın Sevim BEDİRHANBEYOĞLU

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Beta Bloker Kullanan 50 Yaş Üstü Hastalarının Medikal Tedavilerinde Kullanılan İlaçların Araştırılması” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

  
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

EK:

-Karar Formu (2 sayfa)

---

Tel: (0216)681 51 37  
Faks: (0212)531 75 55  
E-mail: ilknurfil@medipol.edu.tr

Adres: Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, 34810  
Kavacık/BEYKOZ

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR  
FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Beta Bloker Kullanan 50 Yaş Üstü Hastalarının Medikal Tedavilerinde Kullanılan İlaçların Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Sevim BEDİRHANBEYOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	02.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	02.04.2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>			
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 213</b>	<b>Tarih: 16.04.2015</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tangül MÜDOK	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Emir YÜZBAŞIOĞLU	Protetik Diş Tedavisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Muhammed Fatih EVCİMİK	Kulak-Burun Boğaz	Özel Nisa Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Sevim	Soyadı	Bedirhanbeyoğlu
Doğum Yeri	Kırşehir	Doğum Tarihi	27.03.1966
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	19784775738
E-mail	eczcardelen_38@hotmail.com	Tel	05068106831

### Eğitim Düzey

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	1997
Lise	Kayseri Lisesi	1983

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczacı	Serbest Eczane	1997-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Orta	Zayıf	Zayıf

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi Program	Kullanma Becerisi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.