

**ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI OLANLARDA
PROPRANOLOL VE PİNDOLOL'UN SERUM LİPID VE
LİPOPROTEİN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Metin ÖZTÜRK*
Dr. Necip ALP**
Dr. Lütfi GÖKMEN***
Dr. Hasan GÖK***

Ö Z E T :

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine Eylül 1982 ile Nisan 1983 tarihleri arasında müracaat eden Aterosklerotik Kalp Hastalığı (ASKH) kesin tanısı koyulan, daha önce beta - bloker kullanmamış 48 hastada total lipid, total kolesterol, trigliserid ve lipoprotein elektroforez tayinleri yapılarak, bulunan değerler 24 sağlam şahıstan oluşan kontrol grubu bulgularıyla karşılaştırıldı.

ASKH olanlarda total lipid, kolesterol ve trigliserid seviyeleri kontrol gruba göre yüksek bulundu. Lipoprotein fraksiyonlarından beta, prebeta kontrol gruba göre yüksek, alfa fraksiyonu ise düşük bulundu.

Hastaların 2 4üne Propranolol, 24'üne Pindolol verildi. Propranolol verilen hastaların lipid düzeylerinde tedavi öncesine göre, önemsiz derecede artış, Pindolol verilen hastalarda ise tedaviden sonra lipid değerlerinde istatistiki önemi olmayan azalma saptandı.

S U M M A R Y :

**THE EFFECTS OF PİNDOLOL AND PROPRANOLOL ON SERUM
LİPID AND LİPOPROTEİN VALUES İN PATİENTS WITH
ATEROSCLEROTİC HEART DİSEASE**

- (*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.
(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Bilimi Öğ. Üy. (Doç. Dr.)
(***) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri.

İn 48 patients, applied to the department of the internal diseases of Atatürk University between September 1982 and April 1983 who diagnosed as having atherosclerotic Heart Disease (ASKH) and have not used beta - blockers before total lipid, total cholesterol, triglycerid and lipoprotein electrophoresis were determined and the results were compared with those obtained from 24 healthy subjects.

Total lipid, cholesterol and triglycerid values of patients were higher than those of control group. In lipoprotein fractions beta, and prebeta were higher than those of control group and alpha fraction was lower.

Propranolol was given to 24 and pindolol to 24 patients. The increased levels of lipids of patients using propranolol according to the levels before treatment were not statistically significant and the decreased levels of lipids found after treatment in patients using Pindolol were not statistically significant.

G İ R İ Ő :

Son yıllarda beta - blokerler tıbbın hemen hemen bütün dallarında kullanılmaktadır. Bu ilaçlar henüz yeni olduğundan olumlu ve olumsuz etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Beta - blokerlerin olumsuz etkilerinden biri de lipid ve lipoprotein metabolizmasına olan etkileridir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen, bulunan sonuçlar çelişkilidir.

ASKH ve hipertansiyon tedavisinde son yıllarda beta - blokerler geniş kullanım alanı bulmuştur. Bu hastalıkların tedavisinde birçok olumlu etkilerinin yanısıra bazı olumsuz etkileri de vardır. Beta - blokerlerin uzun süre kullanıldıkları zaman lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine olumsuz etki yaptıkları, bu etkilerinin sonucunda ateroskleroz gelişimini hızlandırdıkları iddia edilmektedir (1, 2, 3, 4).

Bu çalışmamızda beta - blokerlerin lipid ve lipoprotein elektroforezi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla hastalarımızdan 24'üne Propranolol, 24'üne Pindolol verdik. Tedavi öncesi ve son-

rası hastaların total lipid, kolesterol, trigliserid ve lipoprotein elektroforezi bulgularını, her iki hasta grubu ve kontrol grubu vakaların kan bulgularıyla tartışıldı.

Propranolol'ün İSA'sız, Pindolol'un İSA'lı bir beta - bloker olması nedeniyle de çalışmamızda beta - blokerlerin İSA özelliğinin lipid metabolizması üzerinde ne derece etkili olduğu araştırıldı.

MATERYAL VE METOD :

Bu çalışma kapsamına; Eylül 1982 ile Nisan 1983 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine başvuran ve aterosklerotik kalp hastalığı tanısı koyulan, önceden hiç beta - bloker kullanmamış 48 vak'a alındı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan total lipod, kolesterol, trigliserid ve lipoprotein elektroforez değerleri tayin edildi. Ayrıca 24 sağlam şahıs kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların bir grubuna Propranolol, bir grubuna da Pindolol verildi. Doz hastaların kan basıncı, kalp atım hızlarına göre ayarlandı.

Total lipid Kunkel metodu, kolesterol Bloor metodu, trigliserid Sigma firmasının kiti ile tayin edildi. Lipoprotein elektroforezi Helena laboratuvarının Zıp Zone Lipoprotein tayin metodu ile çalışıldı.

B U L G U L A R :

Çalışma kapsamına alınan 48 vakadan 24'üne Propranolol, 24'üne Pindolol verildi.

Propranolol verilen vakaların 4'ü kadın, 20'si erkekti. Yaş ortalamaları 51 olarak saptandı. Pindolol verilen hastaların da 4'ü kadın 20'si erkek olup, yaş ortalaması 52 idi.

Kontrol grubu olarak da 24 sağlam şahıs alındı. Bunlardan 5 i kadın, 19'u erkek ve yaş ortalamaları 54 idi.

Propranolol dozu 80 - 240 mg/gün, ortalama 145 mg/gün idi. Pindolol dozu 10 - 20 mg/gün, ortalama 14 mg/gün idi.

TABLO -1 PROPRANDOL VE PINDOLOL VERİLEN HASTA GRUPLARI VE KONTROL YAKALARA AİT TOTAL LİPİD , KOLESTEROL, TRİGLİSERİD VE LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZİ ORTALAMA DEĞERLERİ.

GRUP	TOTAL LİPİD %mg	KOLESTEROL %mg	TRİGLİSERİD %mg	LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZİ (Fraksiyonlar toplam %3; olarak verildi)				B β	B α	B β / α	B β /PB
				Beta LP	Prebeta LP	Alfa LP	FFA				
PROPRANDOL	I.Ü	693.66 ± 169.70	259.29 ± 94.53	179.00 ± 75.70	51.43 ± 6.40	21.76 ± 6.55	21.46 ± 3.75	5.15 ± 4.72	2.39 ± 0.73	1.02 ± 0.20	3.41 ± 0.98
	T.S	720.33 ± 181.52	264.12 ± 59.83	192.86 ± 69.41	50.57 ± 6.24	22.97 ± 4.93	18.38 ± 3.74	8.08 ± 4.15	2.76 ± 0.84	1.25 ± 0.44	4.01 ± 1.10
PINDOLOL	I.Ü	732.91 ± 162.54	282.20 ± 55.61	211.83 ± 99.22	50.22 ± 10.16	24.44 ± 5.85	19.62 ± 5.75	6.06 ± 4.15	2.55 ± 1.08	1.24 ± 0.89	3.79 ± 1.31
	T.S	22.04 ± 159.47	268.12 ± 59.20	196.45 ± 85.49	51.25 ± 8.20	23.00 ± 6.18	20.98 ± 3.38	4.96 ± 2.58	2.44 ± 0.96	1.09 ± 0.56	3.53 ± 1.14
KONTROL		585.37 ± 94.51	222.00 ± 46.64	129.00 ± 35.95	47.14 ± 4.79	21.48 ± 2.12	23.61 ± 2.88	7.78 ± 3.16	1.99 ± 0.93	0.90 ± 0.20	2.89 ± 0.63

Propranolol ve Pindolol verilen tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum lipid değerleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları ile lipoprotein fraksiyonlarındaki oranlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'de görüldüğü gibi, tedavi öncesinde ve sonrasında ASKH olan hastaların total lipid, total kolesterol ve trigliserid ortalama değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Lipoprotein fraksiyonlarından beta ve prebeta, ASKH olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kontrol vakalara göre yüksek, alfa fraksiyonu ise düşük olarak saptandı.

Propranolol ve Pindolol kullanan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası bulguların, kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasının istatistiki sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Propranolol alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırıldığında, total kolesterol ve trigliserid değerleri ile lipoprotein fraksiyonlarından beta ve prebeta tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Buna karşın alfa fraksiyonu düşük olarak saptandı.

Pindolol kullanan hasta grubunda ise tedaviden sonraki total lipid kolesterol ve trigliserid değerleri tedavi öncesine nazaran düşük bulundu. Fakat bu farklılık istatistiki olarak önemli değildi. Lipoprotein fraksiyonlarından beta ve FFA'da tedavi öncesi değerlere göre azalma, alfa fraksiyonunda ise artma saptandı. Bu değişiklikler de istatistiki olarak anlamsızdı.

Propranolol ve Pindolol verilen hasta grupları ile, kontrol grubu vakalarının total lipid, total kolesterol, trigliserid düzeylerinin karşılaştırılmasının istatistiki sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur.

TABLO-2 PROPANDOL VE PINDOLUL KULLANAN HASTA GRUPLARININ TEDAVI ÖNCESİ İLE TEDAVİ SONRASI TOTAL LİPİD, KOLESTEROL, TRİGLİSERİD VE LİPİDPROTEİN ELEKTROFOREZİ ORTALAMA DEĞERLERİNİN KEN-Dİ ARALARINDA VE KOTROL GRUP İLE KARŞILAŞTIRILMASININ İSTATİSTİKİ SONUÇLARI.

GRUP	KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR	t ve P	TOTAL LİPİD	KOLESTEROL	TRİGLİSERİD	LİPİDPROTEİN ELEKTROFOREZİ				$\frac{P}{P}$	$\frac{P}{P}$	$\frac{P}{P}$
						Beta	Prebeta	Alfa	FFA			
PROPANDOL	Tedavi öncesi	t	0.526	0.212	0.662	0.473	0.724	2.850	2.284	1.609	2.300	1.994
	Tedavi sonrası	P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05
	Tedavi öncesi	t	2.732	1.734	2.924	2.632	0.243	2.228	2.268	1.667	1.905	2.185
	Kontrol grubu	P	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
PINDOLUL	Tedavi sonrası	t	3.231	2.721	4.004	2.105	1.422	5.448	0.283	2.997	3.500	4.341
	Kontrol grubu	P	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.05	> 0.05	< 0.001	> 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.01
	Tedavi öncesi	t	0.234	0.850	0.576	0.394	0.829	0.999	1.104	0.373	0.612	0.733
	Tedavi sonrası	P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
PINDOLUL	Tedavi öncesi	t	3.845	4.067	3.847	1.345	1.591	3.039	0.680	1.931	1.819	3.041
	Kontrol grubu	P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05	< 0.01	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.01
	Tedavi sonrası	t	3.610	2.999	3.564	2.130	1.186	2.903	3.266	1.649	1.558	2.406
	Kontrol grubu	P	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.01	> 0.05	> 0.05	< 0.05

TARTIŞMA :

Yapılan birçok çalışmada, klinik belirti vermiş aterosklerozlu hastalarda serum lipid düzeyleri normale göre yüksek bulunmuştur (5, 6, 7, 8). Bizim vakalarımızda da kan lipid ve lipoprotein düzeyleri normal vakalara göre yüksek bulundu.

Beta lipoprotein fraksiyonu, beta - bloker verilen hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu konuda yapılan çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir (8, 9).

Birçok araştırmacı, ASKH olan hastalarda alfa lipoprotein fraksiyonunu normal vak'alardan düşük bulmuşlardır (5, 10, 11). Bizim çalışmamızda da alfa lipoprotein fraksiyonu kontrol grubu vak'alardan düşük bulundu.

Beta/alfa lipoprotein oranı ateroskleroz eğilimini gösteren iyi bir ölçü olarak kabul edilmekte ve ASKH olan hastalarda bu oranın yüksek olduğu bildirilmektedir (8, 9). Biz bu oranı kontrol gruba göre ASKH olan vakalarda yüksek bulduk (Tablo 1). Aynı şekilde beta - prebeta/alfa oranını da yüksek bulduk ve bunun da ASKH eğilimini gösteren bir oran olduğu kanısındayız.

William ve arkadaşları (5), Framingham çalışmalarında 5127 kişiyi 14 yıl süreyle izlemişler ve koroner kalp hastalığı ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilgi olduğunu görmüşlerdir. Aynı araştırmacılar plazma kolesterolünün % 300 mg'ın üstünde olanlarda, % 220 mg'ın altında olanlardan 2 - 5 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bütün vakalarda plazma kolesterolü kontrol gruba göre yüksek olarak saptanmıştır.

Carlson ve arkadaşları (6), Stockholm'da 3168 şahıs üzerinde yaptıkları çalışmada ,ASKH olanlarda plazma trigliserid seviyelerini yüksek bulmuşla ve bu durumun ASKH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Biz de ASKH olan vakalarda trigliserid seviyesini kontrol gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulduk.

Castelli ve arkadaşları (11), ASKH olanlarda serum total lipid, kolesterol ve trigliserid düzeylerini normal şahıslara göre yüksek

bulmuşlardır. Ayrıca beta ve prebeta lipoprotein fraksiyonlarını yüksek, alfa fraksiyonunu ise düşük olarak bulduklarını belirtmektedirler. Bizim bulgularımız ile Castelli ve arkadaşlarının bulguları benzerlik göstermektedir.

Miller ve arkadaşları (10) ile Jenkins ve arkadaşları (12), koroner ateroskleroz ile alfa lipoprotein fraksiyonu arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Biz de ASKH olan vakalarda alfa fraksiyonunu kontrol gruba göre düşük olarak bulduk. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı idi.

Bielman ve Leduc (13), ASKH olan 12 hastaya, 12 hafta süreyle 160 mg/gün propranolol vererek lipidlerdeki değişimleri saptamışlardır. Propranolol tedavisinden sonra serum total lipid, total kolesterol ve trigliserid seviyesinde yükselmeler olduğunu, beta lipoprotein fraksiyonunda artış olmasına karşın, alfa fraksiyonunda azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bizim Propranolol verdiğimiz hasta grubunda elde ettiğimiz bulgular Bielman ve Leduc'un bulgularına uymaktadır.

Pasotti ve arkadaşları da (14), 16 hipertansif hastaya 12 hafta süreyle Pindolol ve Metaprolol vererek lipid ve lipoprotein düzeylerindeki değişimleri saptamışlardır. Bu araştırmacılar Pindolol'un plazma kolesterol, total lipid ve trigliserid değerleri ile lipoprotein fraksiyonlarından beta'ya bir etkisinin olmadığını, alfa fraksiyonunu ise önemli ölçüde artırdığını saptamışlardır. Bizim bulgularımız da Pasotti ve arkadaşlarının bulgularına çok yakındır.

Beta - blokerlerin lipid değerleri üzerine olan etkisini araştıran birçok yazar bizim bulgularımıza yakın sonuçlar bulmuşlardır (15, 16, 17).

Bu çalışmamızın sonucunda; ASKH olanlarda serum total lipid, kolesterol, trigliserid seviyeleri ve beta lipoprotein fraksiyonu normal vakalara göre yüksek, alfa lipoprotein fraksiyonu ise düşük bulundu. Propranolol verilen hastalarda tedavi sonrasında kan lipid düzeylerinde artış saptandı, Pindolol verilen hastalarda ise önemli bir değişiklik saptanmadı. Ancak alfa lipoprotein fraksiyonu önemli derecede artış gösterdi. Propranolol ve Pindolol arasındaki bu farklı etki Pindolol'un İSA özelliğine bağlandı.

KAYNAKLAR

- (1) Dale, H.H. : On some physiologic effects of ergot. J of Phy. 34 : 163, 1976.
- (2) Ahlquist, R.P. : A study of the adrenotropic receptors. Am J Phy. 153 : 586, 1948.
- (3) Londs, A.M., Arnold, A., ve ark. : Differentiation of receptor system activated by sympathomimetic amines. Nature, 214 : 547, 1967.
- (4) Ekmekçi, A., Meriç, M, Kaylan, N. : Beta adrenoseptor blokerler. Türkiye Klinikleri, Cilt, 2, Sayı 1 s. 10, 1982.
- (5) William, B.K. et al : Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. An of Int Med. Vol 74, Nu 1, p. 1 -12, 1971.
- (6) Carlson, L.A., Bottiger, L.E. : Ischemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglyserid and cholesterol. The Lancet 1 : 865, 868, 1972.
- (7) Sonel, A. : Kardiyoloji. Türk Tarih Kurumu Basımevi, 341 -388, Ankara 1976.
- (8) Ünalı, M. : Klinik belirti vermiş aterosklerozlu hastaların lipid ve lipoprotein değerlerinin aynı yaş gruplarındaki komplikasyonsuz kontrollerle karşılaştırılması. İhtisas tezi Erzurum 1978.
- (9) Çil, Y. : Erzurum ve civarındaki sağlam şalıuslar ile diabetes mellituslu hastaların serumlarında lipoprotein fraksiyonlarının elektroforetik değeriendirilmesi. İhtisas tezi Erzurum 1976.
- (10) Ames, R.P. et al. : Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. Am J. Med. 61 : 748, 1976.
- (11) Castelli, W.P. ve ark. : HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. Circulation. Vol 55, Nu 5, p. 767 -72, 1977.
- (12) Jenkins, R.P., Harper, R.V., Nestel, P.J. : Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. Br. Med. J. 2 : 388, 391, 1978.
- (13) Bielman, P., Leduc, G. : Beta, blockers and changes in lipoprotein fractions. The New Eng. J. Med. p : 298, 1980.
- (14) Pasotti, C., Cavpa, A., Florella, G., : Effect of pindolol and metoprolol on plasma lipids and lipoproteins. Br. J. Clin Pharm. 13, 435, 1982.
- (15) Leren, P., ve ark. : Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. The Lancet 11 : 4 -6, 1980.
- (16) Lehtonen, A., ve ark. : Effect of pindolol on serum lipids and lipid metabolizing enzymes. Br. J. Clin Pharm. 13, 445 -448, 1982.
- (17) Ballantyne, D., Mc. Murdo, M. : Effect of slow oxprenolol and a combination of slow oxprenolol and cyclopenthiazide on plasma lipoproteins. Atheroscleroris. 39, 301 -306, 1981.