



## DERLEME / REVIEW

# Uzun dönem propranolol kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi

The effect of long-term propranolol use on cognitive function

Alperen Beycioğlu<sup>1</sup>, Zeynep Koca<sup>1</sup>, Sezen Özsefil<sup>1</sup>, Serhan Küpeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

### Abstract

Propranolol is a non-selective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist that can cross the blood-brain barrier due to its lipophilic properties. It is thought to modulate cognitive processes by acting on the central nervous system, particularly on structures associated with emotional memory, such as the amygdala and hippocampus. In clinical practice, it is widely used in the treatment of anxiety disorders, infantile hemangioma, migraine, hypertension, and tremor. It has been suggested that propranolol may play a role not only in cardiovascular effects but also in neurocognitive mechanisms. Its efficacy in the treatment of infantile hemangioma is reported to be achieved through the reduction of vascular tone, suppression of endothelial cell proliferation, and inhibition of factors associated with angiogenesis. Furthermore, due to its rapid clinical response and low side effect profile, it has become one of the leading agents in the treatment of infantile hemangioma.

**Keywords:** Propranolol,  $\beta$ -blocker, cognitive function, central nervous system, memory

### Öz

Propranolol, lipofilik özellikleri sayesinde kan-beyin bariyerini geçebilen non-selektif bir  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonistidir. Santral sinir sistemi üzerinde, özellikle amigdala ve hipokampus gibi duygusal bellekle ilişkili yapılara etki ederek bilişsel süreçleri modüle edebileceği düşünülmektedir. Klinik pratikte anksiyete bozuklukları, infantil hemanjiyom, migren, hipertansiyon ve tremor tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Propranololün kardiyovasküler etkilerinin yanı sıra nörobilişsel mekanizmalar üzerinde de rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Infantil hemanjiyom tedavisindeki etkinliğinin ise vasküler tonusun azaltılması, endotelial hücre proliferasyonunun baskılanması ve anjiyogenezle ilişkili faktörlerin inhibisyonu yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir. Ayrıca, hızlı klinik yanıt ve düşük yan etki profili nedeniyle infantil hemanjiyom tedavisinde öne çıkan ajanlardan biri haline gelmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Propranolol,  $\beta$ -blokör, bilişsel fonksiyon, santral sinir sistemi, bellek

## GİRİŞ

Propranolol, 1960'larda James W. Black tarafından sentezlenen ve 1964'te klinik kullanıma giren ilk  $\beta$ -blokerlerden biridir<sup>1</sup>. Non-selektif  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonisti olarak kardiyovasküler hastalıklarda devrim yaratmış Nobel ödülü kazanan bu buluş kalp yetmezliği ve anjina pektoris tedavisinde öncü rol oynamıştır. Lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini kolayca geçen propranolol, periferik etkilerinin yanı sıra santral sinir sistemine nüfuz ederek amigdala ve hipokampus gibi bölgelerde noradrenerjik yolları modüle eder. Bu

özellikle duygusal bellek konsolidasyonu (bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılması) ve rekonsolidasyon (uzun süreli bellekte bulunan bilginin yeniden işlenmesi) süreçlerini etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Klinikte anksiyete bozuklukları, infantil hemanjiyom, migren profilaksisi, esansiyel tremor ve hipertansiyon tedavisinde yaygın kullanım; ilacın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem etkilerini sorgulatmaktadır. Literatürde propranololün kısa süreli kullanımda kelime hatırlama ve reaksiyon süresini yavaşlattığı, kronik kullanımda ise yorgunluk *insomnia* ve depresif semptomlara yol açabildiği bildirilmekle birlikte travma sonrası stres bozukluğu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Alperen Beycioğlu, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: 2004alperen123@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 07.05.2026

(TSSB) gibi durumlarda bellek rekonsolidasyonunu inhibe ederek koruyucu etkiler gösterdiği de vurgulanmaktadır. Pediatrik yaş grubunda kronik kullanımda bronkospazm, bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenmiştir fakat ilacın bilişsel fonksiyonlara uzun vadedeki etkisine dair sonuçlar sınırlıdır<sup>2</sup>. Bu derleme, propranololün farmakodinamik mekanizmalarını, klinik çalışmalarını (anksiyete, migren, TSSB, pediatrik kullanım) ve doz/süre/bireysel faktörlere bağlı varyasyonları literatür taramalarıyla sentezleyerek uzun dönem bilişsel etkilerini bütüncül biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## ETKİ MEKANİZMASI

Bir farmakolojik ajanın vücuttaki dağılımını belirleyen en temel özelliklerden biri, molekülün lipofilik veya hidrofilik yapısıdır<sup>3</sup>. Propranolol, hidrofilik  $\beta$  - blokerlerin aksine oldukça yüksek bir lipofilik yapıya sahip olan non-selektif bir  $\beta$  -adrenerjik reseptör antagonistidir<sup>4</sup>. Lipofilik yapısı, ilacın kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşarak santral sinir sistemine (SSS) yüksek oranda nüfuz etmesine olanak tanır<sup>4</sup>. İnsanlarda serebrospinal sıvıdaki (BOS) propranolol seviyelerinin, plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonlarını yakından yansıttığı saptanmıştır<sup>4</sup>. Nitekim yeni farmakokinetik-farmakodinamik modellemeler, in vivo düzeyde farmakodinamik etkileri ve hedeflenen reseptör etkileşimlerini belirleyen asıl unsurun toplam ilaç konsantrasyonundan ziyade proteinlere bağlanmamış serbest ilaç konsantrasyonu olduğunu kanıtlamıştır<sup>3</sup>. Kan-beyin bariyerini yüksek oranda geçebilen ajanların, hedeflenen periferik etkilerin yanı sıra SSS üzerinde de çeşitli hücrel modülasyonlar yapması beklenen bir durumdur. Lipofilik  $\beta$  -antagonistlerin beyne yüksek oranda geçişinin; uzun süreli kullanımda gözlemlenen letarji, yorgunluk, kabus görme ve potansiyel depresyon gibi SSS yan etkilerine doğrudan katkıda bulunabileceği belirtilmektedir<sup>4</sup>. Üstelik propranololün SSS etkileri yalnızca  $\beta$  -adrenerjik reseptör blokajı ile sınırlı kalmayıp  $\beta$  - blokajın serotonin (5-HT) reseptörleri ile girdiği etkileşimler ve azalan melatonin üretimi gibi ek mekanizmalar da uyku düzeni ve duyu durum üzerinde santral kaynaklı değişikliklere sebep olabilmektedir<sup>4</sup>.

Propranololün SSS düzeyinde en çok dikkat çeken etkilerinden biri kognitif süreçler üzerindeki rolüdür<sup>4</sup>. İnsan belleği temel olarak kısa süreli ve uzun süreli bellek olmak üzere ikiye ayrılır; uzun süreli anılar, kısa

süreli bilgilerin pekiştirilmesi süreciyle oluşur<sup>4</sup>. Bu anıların pekiştirilmesi ve daha sonra hatırlanıp yeniden şekillendirilmesi süreçleri öğrenme sırasındaki duygusal durumla yakından ilişkilidir<sup>4</sup>. Propranolol, bellek gücünü belirleyen noradrenerjik yolları bloke ederek bu anı pekiştirme ve yeniden yapılanma süreçlerine doğrudan müdahale etmektedir<sup>3</sup>.

Bilişsel işlevlerin temelinde endojen noradrenerjik sistem, amigdala ve hipokampus arasındaki sinirsel bağlantılar aracılığıyla bellek oluşumunu modüle eder<sup>4</sup>. Santral sinir sistemindeki noradrenalinin ana kaynağı *locus ceruleus* (LC) nöronlarıdır; bu bölge amigdalaya noradrenerjik uyarılar gönderir ve amigdala da bu sinyalleri hafıza merkezi olan hipokampusa ileterek belleği pekiştirir<sup>4</sup>. Propranolol ile sağlanan farmakolojik  $\beta$  -blokaj, LC'den amigdalaya giden bu noradrenerjik iletimi kesintiye uğratarak duygusal anıların oluşumu sırasında gerekli olan noradrenalin-amigdala-hipokampus etkileşimlerini bloke eder<sup>4</sup>. Propranolol uygulaması,  $\beta$  -adrenerjik reseptörleri bloke ederek taşikardi ve hipertansiyon gibi otonomik aşırı uyarılma semptomlarını hafifletir<sup>5</sup>. Fizyolojik stresin ve otonomik bellek yanıtının bloke edilmesiyse, travmatik veya yüksek duygusal olayların hafızada kalıcı yer edinmesi zayıflatılır<sup>5</sup>.

Duygusal belleğin ötesinde, günlük yaşamsal faaliyetlerdeki kısa süreli bellek ve dikkat süreçleri de propranololün santral etkilerinden payını alabilmektedir<sup>4</sup>. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, propranolol uygulamasının kelime hatırlama gibi kısa süreli çalışan belleği zayıflatığı ve karmaşık reaksiyon süresini uzattığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. Diğer taraftan, yürütücü işlevlerden olan Rakam Sembol Eşleştirme Testi (DSSİ) performansında propranolol ile anlamlı bir bozulma saptanmadığı oysa lorazepam gibi ajanların ciddi kognitif bozulma yarattığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bu durum, tek seferlik düşük doz (40 mg) propranolol kullanımının genel psikomotor performansı ve öğrenmeyi her zaman belirgin şekilde bozmadığını yansıtmaktadır<sup>6</sup>.

## ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA BİLİŞSEL ETKİLER

Propranololün otonom sinir sistemi üzerindeki yatıştırıcı etkisi, anksiyete yönetimi alanında sıklıkla endikasyon dışı kullanılmasına yol açmış ve bu alandaki reçete edilme oranları son yıllarda artmıştır<sup>7</sup>. Ancak Archer ve ark. tarafından yapılan son derece

kapsamlı güncel bir meta-analiz, propranololün sosyal fobi veya panik bozukluk hastalarında temel psikolojik anksiyete semptomlarını plaseboya kıyasla doğrudan iyileştirdiğine dair sağlam klinik kanıtlar bulunmadığını göstermiştir<sup>7</sup>.  $\beta$  -blokerler psikolojik ve bilişsel semptomlara doğrudan etki etmeseler de; çarpıntı, terleme ve titreme gibi somatik belirtileri kontrol altına alarak olumlu bir geri bildirim döngüsü yaratabilir ve hastaların hissettiği kaygıyı dolaylı yoldan azaltabilirler<sup>8</sup>. Propranolol kullanan ve majör depresif bozukluk oranı %13,6 olarak saptanan hasta grubunda yapılan bir çalışmada, bireylerin daha önce depresyon öyküsünün bulunmadığı belirtilmiştir. Propranolol kullanımı sonrasında depresif semptomların ortaya çıkması, propranolol ile depresif semptomlar arasında olası bir korelasyon bulunduğunu düşündürmektedir<sup>9</sup>.

### **MİGREN, HİPERTANSİYON VE KARDİYAK HASTALIKLARDA KULLANIM SONRASI BİLİŞSEL SONUÇLAR**

Kardiyovasküler alandaki köklü kullanım geçmişi, propranololün kognitif profiline dair veriler sunmaktadır<sup>4</sup>. Yetişkin hipertansiyon hastalarında yürütülen çalışmalara ilişkin meta-analizler, propranololün epizodik belleği iyileştirme gibi olumlu bilişsel etkilerinin olabildiğini ancak yorgunluk hissi gibi kognitif enerjiyi etkileyen semptomlara da yol açabildiğini göstermiştir<sup>10,11</sup>. Pediatrik hipertansiyon olgularında ise propranololün, hidrofilik atenolole kıyasla anksiyete, motivasyon kaybı, duygu durum değişiklikleri ve yorgunluk gibi SSS yan etkilerine daha fazla neden olduğu saptanmıştır<sup>12,13,14</sup>. Esansiyel tremor hastalarında uzun etkili propranolol kullanımına dair derlemelerde de hafif yorgunluk, baş dönmesi ve depresyon gibi kognitif-duygusal sonuçlar kaydedilmiştir<sup>12</sup>.

### **İNFANTİL HEMANJİYOM TEDAVİSİNDE GELİŞEN SÜREÇLER**

İnfantil hemanjiyomlar, erken çocukluk döneminde (tam zamanında doğan bebeklerde %1.1-2.6 oranında) en sık görülen iyi huylu endotelial damar tümörleridir<sup>15</sup>. Olguların %80-90'ı yüzeysel ve organ fonksiyonunu bozmayan lezyonlara sahip olduğu için tedavi gerektirmeden kendiliğinden geriler. Ancak özellikle ülserli ve kanamalı lezyonlar ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve tedavi gerektirir<sup>16</sup>. Uzun yıllar boyunca infantil hemanjiyomların

tedavisinde ana seçenek sistemik kortikosteroidler (metilprednizolon gibi) olmuş ancak büyüme geriliği, *cushingoid* görünüm ve immün sistemin baskılanması gibi ciddi yan etkiler bu tedavinin kullanımını sınırlandırmıştır<sup>2</sup>. Hemanjiyomlar üzerinde propranololün antiproliferatif etkisinin keşfedilmesiyle birlikte, bu non-selektif  $\beta$ -bloker ilaç birçok merkezde ilk tercih haline gelmiştir<sup>2</sup>. Küpeli'nin sunduğu klinik seride, propranolol kullanan 14 hastanın 11'inde (%78) lezyonlarda %50'den fazla küçülme sağlanmış ve özellikle 1 yaşından küçük hastalarda objektif, hızlı bir yanıt alınmıştır<sup>2</sup>. Ancak propranolol tedavisinin en önemli sorunlarından biri ilacın spontan gerileme yaşı öncesinde kesildiğinde ortaya çıkabilen nüks riskidir<sup>17</sup>. Relapsları önlemek amacıyla propranolol tedavisinin bebeklerde en az 12 aylık yaşa kadar sürdürülmesi önerilmektedir<sup>18</sup>.

Propranolol; bradikardi, bronkokonstriksiyon, hipotansiyon, hiperkalemi ve hipoglisemiye karşı fizyolojik yanıtın azalması gibi yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle tedavi öncesinde ve sırasında hastaların elektrokardiyografi (EKG), kan şekeri ve serum elektrolitleri açısından düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir<sup>2</sup>. Yetişkinlerde propranolol anlık veya kısa süreli durumlar için de kullanılabilirken infantil hemanjiyom tedavisinde bebekler ilaca aylar boyunca maruz kalmaktadır. Gelişimin kritik olduğu bu dönemde ilacın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine uzun süre maruz kalmanın karmaşık nörobilişsel fonksiyonları uzun vadede etkileyebileceği teorik olarak öngörülmüştür<sup>19</sup>.

### **TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU (TSSB) BAĞLAMINDA BELLEK ÜZERİNDEKİ ETKİLER**

Propranololün hafıza konsolidasyonu ve rekonsolidasyonu üzerindeki blokaj etkisi, TSSB tedavisi araştırmalarında odak noktası olmuştur<sup>5</sup>. Li ve ark. tarafından yapılan güncel bir meta-analiz bulgularına göre, travmatik olayı takip eden dönemde propranolol kullanan hastalarda fizyolojik reaktivitenin azaldığı ve TSSB çekirdek semptomlarının plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyileştiği gösterilmiştir<sup>5</sup>. Ancak TSSB sadece fizyolojik uyarılma değil uyku bozuklukları gibi bilişsel kısıtlılıklar da barındırır<sup>5</sup>. Propranololün otonomik stresi modüle etse de uyku kalitesini iyileştirme ve kabusları önleme konusunda noradrenerjik sistemi hedef alan prazosin gibi ajanların gerisinde kalabildiği vurgulanmaktadır<sup>20</sup>.

## SAĞLIKLI BİREYLERDE UZUN DÖNEM KULLANIM VERİLERİ

İnfantil hemanjiyomlu hastalarda uzun dönem propranolol kullanımının bilişsel etkileri üzerine yapılan çalışmalar, genel olarak tedavinin nörokognitif gelişimi olumsuz etkilemediğini göstermektedir<sup>21</sup>. Bazı çalışmalarda propranololün 6 aydan uzun kullanımda zeka gelişiminde hafif düşüş gözlemlendi, ancak fiziksel büyüme etkilenmedi ve uzun vadeli veriler sınırlı kaldı<sup>22</sup>. Gönüllü ve hasta çalışmaları uykü mimarisi incelendiğinde propranolol kullanımına bağlı olarak insomnia, gece uyanmaları ve artmış rüya ya da kabus görme olayları sıklıkla teyit edilmiştir<sup>4</sup>. İnfantil hemanjiom tedavilerinde (yaklaşık 1-3 mg/kg/gün dozlarında) propranolol kullanımı klinik olarak çok başarılıdır; ancak uykü sorunları (kabus görme, huzursuzluk) bu tedavi sürecinin en sık rastlanan SSS bağlantılı yan etkilerinden biri olarak raporlanmaktadır<sup>23,24</sup>. Bu nedenle erken çocukluk gibi kognitif gelişimin kritik olduğu dönemlerde ilacın olası SSS riskleri ve fayda dengesi dikkatle izlenmelidir<sup>4</sup>.

## POTANSİYEL KORUYUCU ETKİLER VE TERAPÖTİK ETKİLER

Propranololün potansiyel koruyucu ve terapötik etkileri çok yönlüdür. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) üzerinden anjiyogenetik aktiviteyi azaltarak kapiller endotel hücrelerinde apoptozu artırdığı bildirilmiştir<sup>25</sup>. Glokomda siliyer cisimden aköz hümör salgısını azaltarak göz içi basıncını düşürür; bu etki sırasında gözün yakın odaklanma yeteneği korunur ve pupilla çapında değişiklik meydana gelmez<sup>26,27</sup>. Migren ve baş ağrılarında atak sıklığını azalttığı gösterilmiş olup bu etkinin beyin damarlarında katekolaminlere bağlı vazodilatasyonun bloke edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>9</sup>.

Onkolojik alanda ise seçici olmayan  $\beta$ -blokörlerden biri olan propranololün meme kanserinde tümör proliferasyonunu azalttığı bildirilmiş ve bu bulgu kanser profilaksisi açısından potansiyel bir kullanım alanına işaret etmiştir<sup>28</sup>. Benzer biçimde anjiyosarkom hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşmayı inhibe ederek tümör büyümesini baskılayabildiği ve cerrahi müdahaleyi geciktirmeye yönelik umut verici bir seçenek olabileceği belirtilmiştir<sup>29</sup>. Prostat kanserinde ise prostat dokusundaki glikoz metabolizmasını inhibisyona duyarlı hale getirerek hastalık progresyonunu önleyebileceği ifade edilmiştir<sup>30</sup>. Bu

çok yönlü etkiler, propranololün yalnızca kardiyovasküler ve periferik sistemler üzerinde değil, aynı zamanda santral sinir sistemiyle ilişkili mekanizmalar üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle serebral vasküler düzenleme ve nöroadrenerjik yanıtlar üzerindeki etkileri, bilişsel süreçlerle olası ilişkisini destekleyen mekanizmalar arasında değerlendirilmektedir.

## DOZ, SÜRE VE BİREYSEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Propranololün bilişsel fonksiyonlara etkisi yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve doz gibi farklı faktörlere bağlı olarak değişebilir<sup>31</sup>. Farklı propranolol dozlarının problem çözme becerisine etkilerini inceleyen bir çalışmada 40 mg dozun hız ve performansa katkı sağladığı, 20 ve 60 mg dozlarında ise önemli bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir<sup>32</sup>. Aynı zamanda otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylere 40 mg tek doz verildiğinde akıcı konuşmada iyileşme gözlemlenmiştir<sup>33</sup>. Daha yüksek dozlarda verilmesinin ise saldırgan davranışları önlemede bir yöntem olabileceği öne sürülmektedir<sup>34</sup>. Başka bir çalışmada Van Stegeren ve arkadaşları, 80 mg propranololün sadece kadınlarda hafıza performansına etki ettiğini bulmuştur<sup>35</sup>.

Propranolol karaciğerde CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir. Kadınlarda bu enzimin metabolizması daha düşüktür, bu nedenle propranololün plazma düzeyi daha yüksek seyredebilir<sup>36</sup>. Nitekim kadınlarda propranolol etkisi altında TSSB semptomlarında azalma erkeklerle kıyasla daha belirgin gözlemlenmiştir<sup>37</sup>. Lipofilik özellikteki  $\beta$ -blokör ilaçlar kan-beyin bariyerini geçtiğinden merkezi sinir sistemi üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır<sup>3</sup>. Kronik kullanımın etkilerini anlamak için fareler üzerinde yapılmış bir deneyde mekansal hafıza ve yer öğrenmesinde uygulanan ilk dönem propranolol enjeksiyonlarının bir etkisinin bulunmadığı, kronik kullanımın ise hatırlamaya yönelik zayıflatıcı etkisinin olduğu bulunmuştur<sup>38</sup>.

## SONUÇ

Uzun dönem propranolol kullanımı, noradrenerjik sistem üzerinden bellek pekiştirme ve duygusal anıların rekonsolidasyonunu bloke ederek TSSB ve anksiyete yönetiminde terapötik potansiyel taşıırken, lipofilik yapısının SSS yan etkileri nedeniyle dikkatli izlem gerektirir. Klinik veriler 40-80 mg dozlarda

cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenlik gösterirken pediatrik ve onkolojik uygulamalarda koruyucu etkiler (VEGF inhibisyonu, tümör proliferasyonu baskılanması) umut vadetmektedir. Bununla birlikte meta-analizler propranololün psikolojik anksiyete semptomlarını doğrudan iyileştirmediğini, somatik belirtileri kontrol ederek dolaylı fayda sağladığını belirtmektedir. Gelecekteki araştırmalar, kronik kullanımın bilişsel profilini aydınlatmak üzere standardize edilmiş prospektif kohort çalışmaları, nörogörüntüleme entegrasyonu ve bireyselleştirilmiş dozaj modellerine odaklanmalıdır. Bu denge, propranololün kardiyovasküler faydalarını SSS riskleriyle tartarak optimize edilmiş klinik rehberlik sağlayacaktır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: SK, ZK; Veri toplama: SÖ; Veri analizi ve yorumlama: AB, ZK, SÖ; Yazı taslağı: AB, ZK, SÖ; İçerinin eleştirilme incelenmesi: AB, ZK, SÖ; Son onay ve sorumluluk: AB, ZK, SÖ, SK; Teknik ve malzeme desteği: SK; Süpervizyon: SK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik onay:** Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Ritter JM. From the editor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:439.
- Küpelı S. Use of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:293-8.
- Van Steeg TJ, Boralli VB, Krekels EHJ, Slijkerman P, Freijer J, Danhof M et al. Influence of plasma protein binding on pharmacodynamics: Estimation of in vivo receptor affinities of  $\beta$  blockers using a new mechanism-based PK-PD modelling approach. *J Pharm Sci*. 2009;98:3816-28.
- Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. 2015;172:13-23.
- Li H, Zhang Z, Yang S, Zhu G. Systematic review and meta-analysis of propranolol in the prevention and treatment of post-traumatic stress disorder. *Front Pharmacol*. 2025;16:1545493.
- Greenblatt DJ, Scavone JM, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Cognitive effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists after single doses: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol, atenolol, lorazepam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:577-84.
- Archer C, Wiles N, Kessler D, Turner K, Caldwell DM. Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2025;368:90-9.
- Brudkowska Ż, Tomczyk M, Jusiak K, Karakula-Juchnowicz H, Rudnicka-Drożak E. The role of beta-adrenergic drugs in treating anxiety disorders. *Curr Probl Psychiatry*. 2018;19:192-208.
- Eyigürebüz T, Bilge S, Aykac S, Çelebi A, Çınar SM. Koruyucu tedavi olarak flunarizin veya propranolol kullanan migrenli hastalarda major depresif bozukluk sıklığı ve yaşam kalitesi. *JAREM*. 2011;1:33-7.
- Yamada Y, Shibuya F, Hamada J, Sawada Y, Iga T. Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1995;23:131-45.
- Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:111-5.
- Frcka G, Lader M. Psychotropic effects of repeated doses of enalapril, propranolol and atenolol in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;25:67-73.
- Muller U, Mottweiler E, Bublak P. Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans. *J Psychopharmacol*. 2005;19:21-8.
- Currie D, Lewis R, McDevitt D, Nicholson A, Wright N. Central effects of beta-adrenoceptor antagonists. I-Performance and subjective assessments of mood. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26:121-8.
- Nguyen J, Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2009;24:178-84.
- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131:128-40.
- Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1254-7.
- Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C et al. Propranolol as first line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:471-8.
- Hermans MM, Schappin R, De Laat PC, Mendels EJ, Breur JM, Langeveld HR et al. Mental health of school-aged children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma and their parents. *Dermatology*. 2024;240:216-25.
- Hendrickson RC, Millard SP, Pagulayan KF, Peskind ER, Raskind MA. The relative effects of prazosin on individual PTSD symptoms: evidence for pathophysiologically-related clustering. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021;5:2470547020979780.
- Hermans MM, Rietman AB, Schappin R, de Laat PC, Mendels EJ, Breur JM et al. Long-term neurocognitive functioning of children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2023;182:757-67.
- Lin X, Wang T, Liu C, Deng L, Wang Q, Huang L et al. The impact of propranolol on the growth and development of children with proliferative infantile

- hemangioma during treatment. *Medicine*. 2023;102:e33998.
23. Broadhurst AD. Comparison of effect on psychomotor performance of single doses of propranolol and acebutolol. *Curr Med Res Opin*. 1980;7:33-7.
  24. Salem SA, McDevitt DG. Central effects of single oral doses of propranolol in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:31-6.
  25. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128:e259-66.
  26. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:168-73.
  27. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
  28. Wrobel LJ, Le Gal FA. Inhibition of human melanoma growth by a non-cardioselective b-blocker. *J Invest Dermatol*. 2015;135:525-31.
  29. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated b-blockade. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1226-9.
  30. Brohée L, Peulen O, Nusgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC et al. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci Rep*. 2018;8:7050.
  31. Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, Brunet A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38:222-31.
  32. Campbell HL, Tivarus ME, Hillier A, Beversdorf DQ. Increased task difficulty results in greater impact of noradrenergic modulation of cognitive flexibility. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;88:222-9.
  33. Beversdorf DQ, Saklayen S, Higgins KFB, Bodner KE, Kanne SM, Christ SE. Effect of propranolol on word fluency in autism. *Cogn Behav Neurol*. 2011;24:11-7.
  34. London EB, Zimmerman-Bier BL, Yoo JH, Gaffney JW. High-dose propranolol for severe and chronic aggression in autism spectrum disorder: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44:462-7.
  35. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijper JP et al. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*. 2005;24:898-909.
  36. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26:1585-95.
  37. Poundja J, Sanche S, Tremblay J, Brunet A. Trauma reactivation under the influence of propranolol: an examination of clinical predictors. *Eur J Psychotraumatol*. 2012;3:15470.
  38. Czech DA, Nielson KA, Laubmeier KK. Chronic propranolol induces deficits in retention but not acquisition performance in the water maze in mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2000;74:17-26.