



**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN
POSTOPERATİF RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Hazırlayan: Dr. Mehmet Emin ÖNER

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

KOCAELİ 2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN
POSTOPERATİF RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan: Dr. Mehmet Emin ÖNER

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlığı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil Turan BERKİ

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Kamil Turan BERKİ

KOCAELİ 2011

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 29.09.2011/KA EK-11/20

Proje No: 2011/121

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitimimde bana büyük emekleri geçen, eğitimim için gereken çabayı fazlasıyla gösteren, her zaman desteklerini hissettiğim değerli hocalarım **Prof.Dr.Kamil Turan BERKİ**, **Doç.Dr.Muhip KANKO**, **Yrd.Doç.Dr.Şadan YAVUZ** ve **Yrd.Doç.Dr.Ersan ÖZBUDAK**'a,

Kliniğimizin bugüne gelmesinde emeği geçmiş olan geçmişteki öğretim üyelerimize,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan, perfüzyonist, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik aşamasında bana çok büyük destek veren **Doç.Dr.Deniz ŞAHİN**'e

Prof.Dr.Salih TOPÇU ve **Prof.Dr.Şerife Tuba LİMAN** başta olmak üzere Göğüs Cerrahisi A.D. öğretim üyesi ve asistanlarına,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. ile Kardiyoloji A.D. öğretim üyesi ve asistanlarına,

Beni yetiştiren, okutan, üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan anneme ve babama,

Benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ablalarıma,

Her zaman yanımda desteğini hissettiğim, sevgili eşime,

Teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyarım...

Dr. Mehmet Emin ÖNER

2011-KOCAELİ

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	VI-VII
GRAFİK DİZİNİ	VIII
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME OPERASYONU	2
2.1.1.KORONER ANATOMİ	2
2.1.2.KORONER DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ	5
2.1.3.İSKEMİK KALP HASTALIĞI	6
2.1.4.İSKEMİK KALP HASTALIĞINDA TEDAVİ	7
2.1.4.1.KARDİYOPULMONER BYPASSIN KALP ÜZERİNE ETKİLERİ	7
2.1.4.2.KARDİYOPULMONER BYPASSIN BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ	9
2.2.ANJIYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ	10
2.2.1.ACE İNHİBİTÖRLERİNİN VAZODİLATATÖR AJANLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI	12
2.2.2.ACE İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK ENDİKASYONLARI	13
2.2.2.1.HİPERTANSİYON TEDAVİSİ	13
2.2.2.2.KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ	15
2.2.2.3.AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ SONRASI TEDAVİ	16
2.2.2.4.RENOPROTEKSİYON	16
2.2.2.5.AORT KOARKTASYONU	16
2.2.2.6.PULMONER HİPERTANSİYON	17
2.2.2.7.SKLERODERMA RENAL KRİZİ	17
2.2.2.8.BARTTER SENDROMU	17
2.2.3.ACE İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI	17
2.2.4.ACE İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ	18

2.2.4.1.HİPOTANSİYON	18
2.2.4.2.HİPERPOTASEMİ	19
2.2.4.3.NÖTROPENİ VE AGRANÜLOSİTOZ	19
2.2.4.4.ÖKSÜRÜK	19
2.2.4.5.TAT DUYUSU KAYBI	19
2.2.4.6.DÖKÜNTÜ	19
2.2.4.7.PROTEİNÜRİ	20
2.2.4.8.ANAFLAKTİK REAKSİYONLAR	20
2.2.4.9.DİSPNE VE HIRILTILI SOLUNUM	20
2.2.4.10.ANJİÖDEM	20
2.2.4.11.RENAL YAN ETKİLER	21
2.2.4.12.YAYGIN OLMAYAN DİĞER YAN ETKİLER	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	36
7.ÖZET	37
8.ABSTRACT	39
9.KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim
- HT : Hipertansiyon
- LV : Sol ventrikül
- RAA : Renin-anjiotensin-aldosteron
- KPB : Kardiyopulmoner bypass
- LMCA : Sol ana koroner arter
- LAD : Sol ön inen koroner arter
- Cx : Sirkümfleks arter
- RCA : Sağ koroner arter
- PDA : Posterior desendig arter
- CABG : Koroner arter bypass cerrahisi
- KKZ : Kross-kelep zamanının
- ABY : Akut böbrek yetmezliği
- ARB : Anjiyotensin II reseptör blokörleri
- KY : Kalp yetmezliği
- AMI : Akut miyokard infarktüsü (AMI)
- DM : Diabetes mellitus
- PVR : Periferik vasküler rezistans
- ADH : Anti diüretik hormon
- IV : İntravenöz
- MI : Miyokard infarktüsü

KAH : Koroner arter hastalığı

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

HL : Hiperlipidemi

AF : Atriyal fibrilasyon

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

TPZ : Total perfüzyon zamanı

IABP : İntra aortik balon pompası

VT : Ventriküler taşikardi

VF : Ventriküler fibrilasyon

CPR : Kardiyopulmoner resüsitasyon

GRAFİK DİZİNİ

Grafik-1: Grupların demografik özellikleri / sayfa 24

Grafik-2: Gruplara göre EF dağılımları / sayfa 25

Grafik-3: Grupların preoperatif özellikleri (%) / sayfa 26

Grafik-4: Grupların kros klemp zamanı (dk) / sayfa 26

Grafik-5: Grupların operatif verileri / sayfa 27

Grafik-6: Grupların hemodinamik durum ve komplikasyon verileri / sayfa 27

Grafik-7: Grupların yoğun bakım ünitesi yatış süreleri (gün) / sayfa 28

Grafik-8: Grupların günlere göre kreatinin değerleri (mg/dL) / sayfa 29

1. AMAÇ VE KAPSAM

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri yaklaşık 35 yıl önce Ondetti ve Cushman tarafından tanımlanmıştır. Gruba daha sonra eklenen üyelerin olmasına karşın uzun yıllardır hipertansiyon (HT) ve kalp yetmezliği tedavisinde güvenle kullanılmışlardır. ACE inhibitörlerinin koroner arter hastalığında kardiyovasküler korumada etkin oldukları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etki özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrasında belirgindir. ACE inhibitörlerinin primer etkisi HT ve sol ventrikül (LV) hipertrofisini azaltarak ortaya çıkar. Ayrıca kardiyovasküler patolojide belirleyici olan renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) sistemine Anjiyotensin II oluşumu aşamasında etki gösterirler. Bu şekilde dilate olan ventrikülde RAA sisteminin aktive olması ve dolayısıyla oluşacak duvar stresi engellenmiş olur. Duvar stresinin azalması remodeling oluşumunu engelleyerek kalp yetmezliği oluşumunu azaltacaktır. Vasküler sistem ise ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğiyle korunur. Sol ventrikül yetmezliğine kadar giden bu olaylar zincirinde, kardiyovasküler koruma adına ACE inhibitörleri önemli bir rol üstlenmektedir.

ACE inhibitörleri; koroner arter hastalığı olan vakalarda yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak ACE inhibitörlerinin kardiyopulmoner bypass (KPB) öncesi kullanımı ile ilgili önemli tartışmalar bulunmaktadır. Çeşitli kaynaklar, ACE inhibitörlerinin preoperatif uygulanmasını erken postoperatif dönemde renal hasar ile ilişkilendirirken, ACE inhibitörü tedavisinin kardiyak cerrahi uygulanacak hastalarda kullanılmasını öneren kaynaklar da mevcuttur. Çalışmamızda koroner arter cerrahisi yapılan hastalarda preoperatif ACE inhibitörü tedavisinin perfüzyon sonrası renal fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME (CABG) OPERASYONU

2.1.1. KORONER ANATOMİ

Sağ ve sol ana koroner arterler valsalva sinüslerinden köken alır. Aort kapağının üç boyutlu yerleşiminden dolayı sol koroner arterin orifisi daha posterior ve kaudaldedir (1).

Sol ana koroner arter (LEFT MAIN CORONARY ARTERY, LMCA): Sol ana koroner arter, sol valsalva sinüsünden çıkıp pulmoner trunkus ile sol atrial appendiks arasından sola doğru seyredir. Genellikle 10-20 mm uzunluğundadır.

Sol ön inen koroner arter (LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY, LAD): Sol ana koroner arterden devam edip, pulmoner konusun hemen arkasında birinci septal dalını verir. LAD sol ventrikül ön duvarını diagonal dalları ile, perforan dalları ile de septumun ön 2/3' ünü ve apikal kısmını besler.

Sirkümfleks arter (CIRCUMFLEX ARTERY, Cx): Sol ana koroner arterin diğer ana dalıdır, atrioventriküler oluk boyunca sol atrial apendiks altına doğru bir rota çizer. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallarını verir (obtuse marjinal). Sol koroner arter dominatlığı olanlarda Cx aşağı doğru son bir dal olan posterior desending koroner arteri verir. Anatomik olarak %10 oranında Cx posterior interventriküler sulkusa kadar uzanabilir ve atrioventriküler nodu besler. Sinüs nod arteri %5 oranında Cx arterden çıkmaktadır.

Sağ koroner arter (RIGHT CORONARY ARTERY, RCA): Sağ koroner arter, sağ valsalva sinüsünden çıktıktan sonra atrioventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyredir. Sinoatrial düğümü besleyen sinüs nodu arteri RCA'nın ilk 2 cm 'den çıkar. Anatomik olarak %90 oranında atrioventriküler sulkustan posterior interventriküler sulkusa doğru uzanır, RCA'nın diğer önemli dalları, akut marjinal dal ile anterior ventriküler daldır. Birçok hastada posterior desending arter, posterior interventriküler sulkusta ilerleyerek apekse kadar uzanır. Sağ koroner arterin septal dalları septumun 1/3 arka kısmını besler. Atrioventriküler nod arteri %90 oranında sağ koroner arterden çıkar. Sol ventrikülün diyafragmatik

yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa (desending posterior dalını hangi sistem veriyorsa) cerrahi bakımdan o koroner sistem dominant olarak kabul edilir. Sağ dominans %90, sol dominans ise %10 oranında gözlenmektedir.

Koroner venöz dolaşım: Thebesian venleri olarak ta isimlendirilen vena cardiaca minimae'lar, miyokarddaki kapiller yataktan başlayarak en fazla sağ atrium olmak üzere tüm kalp boşluklarına açılırlar. Bu şekilde koroner venöz dolaşımın %20'si taşınmış olur. Lenfatik sistem aracılığıyla %5'lik kısım trakeobronşial ve brakiosefalik lenf nodlarına drene olur.

Sol atrium arka yüzünün venöz kanını taşıyan marshall veni (v.obliqua atrii sinistri), sol ventrikül diyafragmatik yüzünün venöz kanını taşıyan vena ventriculi sinistri posterior, vena cardiaca media, vena cardiaca parva ve en büyük kalp veni olan vena cardiaca magna ile birlikte sol atrioventriküler sulkusun posterior kısmında seyreden koroner venöz sinüsü oluşturur. Koroner venöz dönüşün %75'i koroner venöz sinüs aracılığı ile sağ atriuma drene olur.

Koroner arterler arasındaki kollateral anastomozlar: Doğal kollateral anastomozlar Vieussens halkası, Kugels arteri ve septal arterlerdir. Kugel anastomotik arteri interatrial septumdan geçip Cx arter ile RCA arasında anastomoz yapar. Vieussens halkası ise RCA dan gelen ramus conus arteriosus dalının LAD den gelen aynı isimli dal ile, trunkus pulmonalis'in başlangıcının çevresinde halka şeklinde oluşan kollateraldir. Diğer kollateral anastomozlar daha çok koroner arterlerdeki %70' in üzerindeki stenozlar sonrası gelişir. LAD ve diagonal dallar, obtuse marjinal ve diagonal dallar, RCA' nın akut marjinal dalı, posterior desending arter (PDA) ve LAD septal dalları, RCA ve Cx obtuse dallar arasında kollateral gelişebilir. Miyokard kapiller yatağı, benzer çaptaki bağlantılı damarlar ağından oluşmuştur; dallanmış bir yapıya sahip değildir. Miyositler kapiller ağ içine dağılarak organize olurlar ve kapiller duvara kollejenlerle bağlanırlar (2). Kapillerlerin çapı yaklaşık 5 µm dir. (3 - 5). Kapiller yatak komşu miyositlerin kontraktilesi sayesinde genişleyebilir ya da kendi iç basıncından etkilenebilir (5).

Kollateral sistem : Kollateral sistem değişik koroner arterler arasındaki bağlantı ağını sağlayan damarlardır. Fonksiyonları koroner arter dallarındaki obstruksiyonları bypass etmek ve böylece miyokard dokusunu iskemik olaylardan mümkün olduğunca korumaktır. Doğumda kollateral sistem rudimenter yapısı ile dikkat çeker.

Bu sistem muhtemelen embriyonel arteriyel ağın kalıntılarıdır, ve çeşitli uyarıların etkisi altında progresif olarak gelişebilir.

Kollateral sistemin gelişimi: İyi gelişmiş bir kollateral ağın varlığının, tekrarlayan miyokard iskemisi ile ilişkili olduğunu, ve iskemik miyokard hücrelerinin, angiogenik büyüme faktörleri ürettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte kollateral gelişimi, genişlemesi ve olgunlaşması bir ay zaman alırken, iskemi geliş geçicidir. Sonuç olarak; kollateral ağ ile normal koroner arterleri bağlayan kollateral 'kök' normal bir doku ile çevrilidir ve tıkalı arterin bölgesine ait değildir. Bu yüzden kollateral gelişim miyokard dokusu ile direkt olarak ilişkili değildir. Stenotik vasküler bölgelerdeki basınç farkının rolünün kollaterallerin gelişmesinde daha önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Basınç farkı rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akımının artışı indüklemekte, duvar gerilim stresindeki artış endotelyumu aktive ederek adheziv molekülleri uyarmaktadır. Bu etki monositlerin birbirine yapışmasına ve büyüme faktörlerin üretilmesine neden olmaktadır. Hayvan modellerinde heparin ve iskeminin ortak etkisinin kollaterallerin fonksiyonel gelişimini artırdığı gösterilmiştir (6-8). Benzer olarak köpek deneylerinde kollateral gelişimin farmakolojik arttırımı heparin bağlayan vasküler endotelial büyüme faktörü ile sağlanabilmektedir (9). Son araştırmalar miyokard iskemisinde egzersiz ve düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasının miyokardial kollateral fonksiyonları arttırdığını göstermektedir (10).

Kollaterallerin yapısı ve lokalizasyonu: Köpeklerdeki subepikardiyal kollaterallere karşı insan kalbinde kollateral sistem subendokarda yoğun bir ağ oluşturmakta ve damarların histolojik yapısı ince duvarlı arteriollerden oluşmaktadır. Makroskopik olarak görülebilen bağlantılı büyük damarlar normal arter duvar yapısına sahiptir fakat sıklıkla geniş subintimal proliferasyon gösterir.

Kollaterallerin koruyucu rolü: Epikardial iskemide kollateral damarlar gelişmekte ve bu kollateraller sayesinde miyokardiyal kan akımı progresif şekilde artmaktadır. Koroner arter hastalığında miyokard kan akımı koroner ve kollateral akımın toplamını göstermektedir, ve miyokardiyal kan akımı koroner kan akımından farklı olabilmektedir. Total koroner oklüzyon durumunda miyokard kan akımı sadece kollateraller sayesinde sağlanır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, sol ventrikül hasarı yaratabilecek miyokard iskemisi hallerinde kollateral dolaşımın yaşamı

koruyucu etkisi olduğunu ileri sürmektedir. Kollateral dolaşımı gelişmiş hastalarda tam tıkanıklıklarda dahi istirahatte miyokard fonksiyonlarının yeterli olabileceği, pozitron emisyon tomografisi ile miyokard akım rezervinin normale yakın ölçüldüğü bildirilmiştir (11).

Koroner akım mekaniği: Diğer tüm organların aksine, koroner kan akımı baskın olarak diyastol sırasında sağlanır. Maksimal vazodilatasyon sırasında; diastolik kan akımı daha da artar. Sistolik akımda ise artış diastole göre daha azdır. Hiperemide sistolik komponent genellikle total akımın %25'inden azdır. Koroner venöz kan akımında ise bunun tam tersi olur; sistol sırasında yüksek, diastol sırasında ise düşük bir venöz debi söz konusudur (12, 13). Böylece; her ne kadar miyokardiyal kontraksiyonun devamı için koroner perfüzyon gerekse de koroner perfüzyon için de bir resistan etki gerekir. Bu resistan etki ventrikül basıncı ya da değişen miyokardiyal esneklikle ilgilidir.

2.1.2. KORONER DOLAŞIM FİZYOLOJİSİ

İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 ml/dk, yani kalp kasının bir gramı için 0.7-0,8 ml/dk, ya da total kalp debisinin %4-5' i kadardır. Ağır egzersizde kalp debisi 4-6 katına çıkarak kanı alışlagelmişden daha yüksek bir arteriyel basınca karşı pompalar. Bu da kalbin yaptığı işi 6-8 kat artırır. Sol ventrikül intramüsküler basınçtaki sistol ve diastolik farklılıklar koroner kan akımındaki fazik değişikliklere neden olur. Sağ ventrikül kas kütlelerinin kısmen daha az olması bahsi geçen fazik debi değişikliğine daha az neden olur. Sistolik kontraksiyon ve diastol sırasındaki subendokardiyal ve epikardiyal basınçların koroner kan akımına olan mekanik etkisi değişik akım eğrilerine neden olacaktır.

Rejyonel metabolizmanın koroner kan akımı üzerinde önemli rolü vardır. Koroner kan akımı miyokardın oksijen istemi ile doğru orantılı olarak artar. İstirahatte miyokardın oksijen ihtiyacı kandaki oksijenin ortalama %65-70' i kadardır. Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılıdır; iş yükü arttıkça koroner kan akımı artar. Kalbin üzerinde pozitif inotrop etki yapan ilaçlar da oksijen tüketimini arttırır. Koroner kan akımının nöral regülasyonu nörotransmitter olan

asetilkolin ve norepinefrin ile sağlanır. Sempatik aktivitede artış kalbin ritmini, kontraksiyonunu ve metabolizmasını artırır. Parasempatik uyarı ise kalbin ritmini ve kontraktiletiyi azaltarak kalbin oksijen tüketimini dolayısıyla koroner kan akımını azaltır (14).

2.1.3. İSKEMİK KALP HASTALIĞI

Miyokard iskemisinin en önemli sebebi koroner arterlerdeki aterosklerotik stenoz ya da tıkanmalardır. Hipertansiyon ya da aort stenozu gibi sol ventrikül hipertrofisine neden olan durumlarda miyokardiyal oksijen ihtiyacı artar. Bu durum koroner arter hastalığı olan hastalarda daha ileri iskemiyeye neden olacaktır. Derin anemi, karboksihemoglobin gibi kanın oksijen taşıma kapasitesinin düştüğü durumlar da nadiren miyokardiyal iskemiyeye neden olabilir. Koroner ateroskleroz için major risk faktörleri: Yüksek LDL, düşük HDL, sistemik arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve tütün tüketimidir. Bu faktörler vasküler endotelde disfonksiyona neden olarak subintimal lezyonlara sebebiyet verir. Epikardiyal koroner arterlerdeki plakların rüptürü ya da trombozu akut koroner sendromlara neden olacaktır (15).

Geçmişte progresif kalp yetersizliğinin, sol ventrikülün yeniden şekillenmesine bağlı olduğu ve hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı gibi nedenlerle ilişkili olmadığı düşünülmekteydi (16 - 18). Buna bağlı olarak tedavide nörohümorale modülasyon ve sol ventrikülün yeniden şekillenmesi hedef alınırdı. Yakın geçmişte elde edilen veriler hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi sol ventrikül disfonksiyonuna neden olan faktörlerin kalp yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (19).

Özellikle koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı kalp yetmezliği progresyonunu hızlandırabilir, bu da iskemik olmayan kalp yetmezliği hastalarına oranla iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda artmış mortaliteyi açıklamaktadır (20, 21). Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen miyokard fibrozu ve sol ventrikül dilatasyonu, nörohümorale aktivasyon ve sol ventrikülün yeniden şekillenmesi, sağlam kalan miyokardda ilerleyici fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (22).

2.1.4. İSKEMİK KALP HASTALIĞINDA TEDAVİ

İskemik kalp hastalığında miyokard revaskülarizasyonuna yönelik girişimler içinde temel yaklaşım perkütan koroner girişim ya da standart cerrahi yaklaşımdır. Özellikle akut koroner sendromların tedavisinde primer perkütan koroner girişim ve ardından cerrahi koroner revaskülarizasyon günümüzde en tercih edilen yöntemdir.

40 yılı aşkın süredir, konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi çoklu damar hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Konvansiyonel koroner arter bypass cerrahisi (CABG) hem güvenli hem de etkili bir tedavi yöntemidir. Bununla beraber, KPB kullanımı ve kardiyoplejik arrest özellikle belli grup hastalarda çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Son 10 yılda atan kalpte CABG yapılması yeniden ilgi odağı olmuştur; buradaki amaç KPB ‘tan tamamıyla kaçınmak suretiyle onun yolaçacağı yan etkilerden korunmaktır. Bu cerrahi teknik pek çok pratik ve teorik avantajları beraberinde getirmekle beraber yine de kısa ve uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara sebep olabileceğine dair kuşku vardır.

Kardiyopulmoner bypass’ın neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıt sonucu başta kardiyopulmoner sistem olmak üzere; postoperatif dönemde ortaya çıkan renal, nörolojik, hematolojik, kompleman ve hepatik fonksiyon bozuklukları detaylı olarak incelenmiştir (23-27).

2.1.4.1. KARDİYOPULMONER BYPASSIN KALP ÜZERİNE ETKİLERİ

Açık kalp cerrahisi sırasında hastanın preoperatif kardiyak durumu, KPB sırasında yetersiz miyokardial koruma, cerrahi manipulasyonlar, kross-klemp zamanının (KKZ) uzun olması, iskemi-reperfüzyon hasarı erken ve geç postoperatif dönemde ortaya çıkan kardiyak disfonksiyonun ana nedenlerindedir. Postoperatif kardiyak disfonksiyon genellikle geçici olup ameliyat sonrası kısa süre içinde hemodinamik düzelmeye seyrederek. Preoperatif evrede kardiyak fonksiyonları sınırda olan hastalar perfüzyondan ayrılamayabileceği gibi, mevcut miyokardiyal hasarın intraoperatif artması ile uzun dönemde mortalite ya da morbiditeye de neden olabilir.

Bu nedenle KPB sırasında gelişen hücresel değişiklikleri ve hasar mekanizmalarını bilmek, mümkün olduğunca miyokardiyal hasarı azaltıcı önlemler almak gereklidir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı, sistemik inflamatuvar yanıt, cerrahi travma, kardiyopleji, oksidatif stres gibi pek çok faktör miyosit hasarı ve ölümüne neden olabilir (28).

İskemik kardiyak arrest (kross-klemp) miyokarda kaçınılmaz olarak iskemi-reperfüzyon fenomenini ortaya çıkartmaktadır. Yirmi dakikadan kısa süreli iskemi ve ardından yapılan reperfüzyon ile doku hasarı yapısal veya biyokimyasal delil olmaksızın tamamen iyileşir; oysa 45 dakika üzerindeki iskemi-reperfüzyonda miyokard reperfüzyon hasarı tablosu oluşur (29). Gelişen hücre hasarı iskemik süreyle ve önceden var olan kalp fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olmak üzere geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir. Miyokardiyal hasar subendokardtan başlayarak subepikardiyal alana kadar yayılabilir. Reperfüzyon evresindeki hücre ölümü, hücrelerde ödem, mitokondri içinde kalsiyum depolanması ve miyofibrillerde ayrılma ile karakterizedir (30, 31).

Kardiyopulmoner bypass, plazmadaki potent koroner vazokonstriktör endotelin-1 ve negatif inotropik ve nötrofil agonisti olan C3a düzeylerinin artmasına neden olacaktır. Aortik kross-klempin kaldırılmasını takiben gelişen reperfüzyon evresinde, nötrofiller aktive olmakta ve adhezyon molekülleri MAC-1 (CD11b/CD18) yolu ile miyozit ve endotel hücrelerine fikse olmaktadır. Aktive nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri ve sitokinler miyokard ödemi ve kontraksiyon bozukluklarına neden olmaktadır.

Hipotermi sonucu sarkolemma ve sarkoplazmik retikulumdaki Na-K ATP'az ve Ca – ATP'az enzim inaktivasyonu ile hücre ödemi ortaya çıkacaktır. Hücre içi glukoz utilizasyonu ve ATP yapımının azalması, hemoglobin dissosiasyon eğrisini sola kayması, sonucu doku hipoksemisi gelişecek ve sonuçta kalsiyum emilimi inhibe olarak kontraktıl yapıların daha fazla kalsiyum ile kaşı karşıya kalması yani miyokardın sersemlemesi (stunning) artacaktır. Membran stabilizasyonu bozularak hücre membran lipidlerinin akıcılığının azaltılması ve inaktivasyonuna neden olur. Özellikle 25°C altındaki hipotermide proteinlerin kovalen bağları ayrılarak denatürasyon başlar (32).

2.1.4.2. KARDİYOPULMONER BYPASSIN BÖBREK ÜZERİNE ETKİLERİ

Açık kalp cerrahisi sonrası diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği (ABY) görülme oranı %0.7-5 arasında, diyaliz gerektirmeyen orta derecede böbrek fonksiyon bozukluk oranı ise yaklaşık %30 dolaylarında değişmektedir (33). ABY gelişen olgularda mortalite %28-63 oranında bildirilmektedir (34). Özellikle 65 yaş üstü ve perfüzyon süresi uzamış olgularda postoperatif böbrek fonksiyon bozuklukları daha sık oranda görülür (35). Kardiyopulmoner bypass sırasında fizyolojik olmayan, non-pulsatil akım, inflamatuvar kaskatın uyarılması ve koagülasyon anormallikleri böbrek fonksiyon değişikliklerine yol açan sebeplerden olabilir (36). Kardiyopulmoner bypass'ın neden olduğu inflamatuvar yanıtın renal hasarda da etkili olduğu, lökositlerin aktive olmasında temel rol oynadığı ve lökosit filtresi kullanımının renal hasar oluşma riskini azaltabileceğine ait çalışmalar vardır (37).

Bozuk preoperatif böbrek fonksiyonları ve KPB sonrası evrede düşük debi sendromu gelişmesi postoperatif böbrek yetmezliğinin en önemli belirleyicilerindedir (38). Özellikle preoperatif serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonu için iyi bir göstergedir. Preoperatif kreatinin değeri 160 mmol/dl ve üzeri olgularda postoperatif akut böbrek yetmezliği riski artar (39).

Perfüzyon süresi renal fonksiyon bozukluğu gelişmesi için belirleyicidir. KPB 70 dk altında olanlarda böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmezken, 90 dk üstü pompa süresi olanlarda böbrek fonksiyonları belirgin olarak değişmektedir (40).

Kardiyopulmoner bypass sırasında görülen ciddi böbrek komplikasyonlarından biri akut tübüler nekrozdur, ve yüksek mortalite ile beraber seyreder. KPB sırasında ortalama doku perfüzyon basıncının 50-70 mmHg altına düşmesi renal hipoperfüzyona neden olacak, ve bunun sonucunda jukstaglomerüler aygıttan renin ve anjiyotensin II salınımı artacaktır. Bilinen en kuvvetli vazokonstrüktör olan anjiyotensin II renal kan akımını daha da azaltacaktır. Sonuçta aldesteron salınımı artar; su ve sodyum tutulur. İlave olarak KPB'a bağlı gelişen hemoliz sonucu oluşan hemoglobin presipitatları renal tübüleri tıkayarak akut tübüler nekroza neden olabilir. Kardiyopulmoner bypass sırasında hemodilüsyon ile renal kan akımı, kreatinin klirensi, glomerüler filtrasyon hızı ve diürez artar.

2.2.ANJIYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

ACE aktivitesi büyük oranda akciğerlerin vasküler endotelinde görülür ve kısmen koroner arterleri de içeren tüm vasküler yataklarda mevcuttur. Anjiotensin I karaciğerde anjiotensinojenden renin enziminin yardımıyla sentezlenir. Makula densa tarafından algılanan renal afferent arteriolün vasküler gerilmesi ve distal tübüldeki sodyum konsantrasyonu, ile beta adrenerjik reseptörler arasındaki etkileşme, renal afferent arteriolün mediasındaki jukstaklomerüler hücrelerden renin salınımını kontrol eder (41 - 44). Renin salınımını, iskemi veya hipotansiyon durumunda görülebilen bozulmuş renal kan akımı, intravasküler volümde azalma, sodyumun azalması ya da idrarda sodyum atılımı ile β adreno reseptörleri uyarır.

Renin enzimi, dekapeptid anjiotensin I'i oluşturmak için anjiotensinojenden lösün 10-valin 11 bağıını koparan bir proteazdır (44). ACE ise anjiotensin I'deki histidin-lösün bağıını kopararak anjiotensin II oluşturur.

Anjiotensin II norepinefrinden 40 kat daha güçlü olarak vazokonstrüksiyona neden olur. Vazokonstrüksiyon ağırlıklı olarak arteriollerde ve daha az olarak venlerde ortaya çıkar. Bu durum özellikle deri ve böbreklerde daha belirgin olup beyin ve kaslarda daha hafiftir (45). Proksimal tübülde belirgin sodyum reabsorpsiyonu yapar. Aldosteron sayesinde makula densenin distalinde renal tübülde sodyum ve su reabsorpsiyonunu ve potasyum atılımını artırır. Anjiotensin II ayrıca adrenal medulladan katekolamin salınımını artırarak, sempatik akımın artmasına ve sempatik sinir sistemindeki ganglionik stimülasyonun hassaslaşmasına neden olur (44, 46). Oluşturduğu hafif-orta vagal inhibisyon ACE inhibitörlerinin belirgin vazodilatör etkisine yanıt olarak taşikardi olmamasını açıklayabilir. Antidiüretik hormon salınımını artırarak serbest su kazanımını sağlar.

ACE inhibitörleri anjiotensin-dönüştürücü enzimin yarışmalı inhibitörleridir ve bu nedenle anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü engellerler. Bu etkinin sonuçları şunlardır: Arteriolar dilatasyon total sistemik vasküler rezistansı, kan basıncını ve art yükü azaltır (47). Anjiotensin ilişkili sempatik aktivite potansiyasyonu ve norepinefrin salınımı zayıfladığından sempatik aktivite azalır. Sempatik aktivitenin azalması daha fazla vazodilatasyona ve böylece art yükte daha fazla

azalma ve ön yükte bir miktar azalmaya neden olur. Bu ilave indirekt antisempatik ve vagal etki nedeniyle ACE inhibitörleri, diğer vazodilatör gruplarının aksine, kalp hızında artışa neden olmaz. Aldosteron sekresyonunda azalma, sodyum atılımını ve potasyum retansiyonunu artırır. Vasküler süperoksit azaldığından vasküler oksidatif stres olumlu yönde etkilenir (46). Bu nedenle ACE inhibitörlerinin E vitamini ve diğer antioksidanlardan daha üstün antioksidan özellikleri olduğuna inanılmaktadır (46). ACE inhibitörlerinin hipertansiyonun neden olduğu arteriolar hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir. 1 yıllık silazapril tedavisinin hafif esansiyel hipertansiyonlu hastalarda rezistans arterlerindeki yapısal ve fonksiyonel anormallikleri düzelttiği görülmüştür(47, 48). ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB) kalp yetmezliği (KY) ve HT tedavisinde esas rolü oynarlar. Kalp yetmezliği, LV disfonksiyonu, akut miyokard infarktüsü (AMI), LV hipertrofi hipertansiyon, diabetes mellitus (DM) ve proteinürlü hipertansiyon hastalarında sürviyi artırırlar. Miyokard enfarktüsünün uzun dönem değerlendirilmesinde sürvisi (The Survival of Myokardial Infarction Long-Term Evaluation - SMILE) çalışmasında, akut anterior infarktli hastalarda uygulanan zofenoprilin sürviyi arttırdığı gösterilmiştir (49). Ayrıca kardiyovasküler olaylar açısından HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında belirtilmiş olan yüksek risk hastalarında da bu ajanların sürviyi arttırıcı etkileri mevcuttur (50).

Günümüzde ACE inhibitörleri; LV fonksiyonları üzerine olumlu etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (51, 52). Buna rağmen, preoperatif ACE inhibitörü kullanılmasının KPB sonrasında periferik vasküler rezistans (PVR) üzerine etkileri konusunda bazı endişeler mevcuttur (53, 54). Preoperatif ACE inhibitörü kullanımı postoperatif dönemde düşük PVR ile seyreden vazodilatör şok ya da vazoplejik şok olarak adlandırılan bir klinik tablonun gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. (55)

Doku anjiotensin II üretiminin, doku fonksiyon ve yapısının önemli bir modülatörü olduğu görülmektedir. Kardiyak myositlerde üretilen anjiotensin II'nin gerilmenin indüklediği hipertrofi ve infarktüs sonrası miyokardial remodeling sürecinde rol oynadığı gösterilmiştir. (56)

2.2.1. ACE İNHİBİTÖRLERİNİN VAZODİLATATÖR AJANLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ACE inhibitörleri tarafından anti diüretik hormon (ADH) aktivitesinin baskılanması serbest su kazanımını azaltır, ve bu durum kalp yetmezliği bulunan hiponatremik hastaların tedavisinde faydalıdır. Diğer vazodilatatör etkili ajanlarda bu olumlu etki görülmemektedir.

ACE inhibitörleri ve kalsiyum antagonistlerinin LV hipertrofinin gelişimini önleme ya da LV hipertrofi gelişmiş hastalardaki geriletilici etkileri diğer vazodilatatör ajanlarda görülmemektedir. Sol ventrikül hipertrofi ani ölüm için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilir, ve bu nedenle de önlenmesi farmakolojik tedavinin önemli bir kısmıdır. Çok az yan etkileri olan ACE inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirler, ancak hastaların %33'ünden azı, hedef kan basıncını yakalamak için yeterli dozlarda 6 aylık tedavi sonrasında hidralazin ya da alfa 1 blokörlerini tolere ederler. ACE inhibitörleri belirgin arteriolar vazodilatasyona ve venöz tonusta belirgin azalmaya neden olarak afterloada ve preloadda azalmaya yol açarlar. Kalsiyum antagonistleri hariç diğer vazodilatatörlerin aksine, afterloada azalmaya neden olurlar. Ancak bu ilaçların uygulanması, bunların faydalı etkilerine karşı koyma eğilimi olan birçok etkiye sahip kompensatuar mekanizmaları harekete geçirir.

Prazosin ve diğer alfa 1 blokörleri art yük ve ön yükte hafif bir azalmaya neden olurlar, ancak kalp ritmi ve kardiyak ejeksiyon hızını artırarak aortik basınçta olumsuz bir artışa neden olurlar. Bu ajanlar sodyum ve su retansiyonuna neden olarak prazosin dozunda artış ve sıklıkla ilave diüretik tedavi verilmesi gereksinimine yol açarlar. Klinik çalışmalar prazosinin kalp yetmezliğinde yaşamı uzatmada etkisiz olduğunu kanıtlamıştır.

The Veteran's Heart Failure Trial (VHeFT II) çalışması hidralazinin, nitratların venodilatör etkisi ile kombine edildiğinde kalp yetmezliğinde etkili olduğu gösterilmiştir (57). Hidralazin kalp hızında ve kardiyak ejeksiyon hızında belirgin artışa neden olur. Bu etki, iskemik kalp hastalıklı hastalarda istenmeyen bir etkidir, ve ajanın faydasını sınırlamaktadır. Alfa 1 adrenerjik blokörleri (trimazosin, indoramin, terazosin) de kapsayan bu gruptaki diğer vazodilatatörler prazosin ve

hidralazine benzer istenmeyen etkilere neden olurlar. Primer renal adrenal etkisi olan vazodilatatörler haricinde diğerleri arteriolar dilatasyonu kompanse etmek için zorunlu olarak adrenal katekolamin salınımı ve sempatik stimülasyonun yanı sıra renin-anjiotensin sisteminin de uyarılmasına neden olurlar.

Nitrogliserin ağırlıklı olarak bir venöz dilatördür ve ön yükü azaltır. İntravenöz (IV) nitrogliserin kullanımında art yükte görülen minimal azalma, oral nitratlarda olmaz. Bu ajanlar ancak arteriolar vazodilatatörlere eklendikleri zaman kronik kalp yetmezliğinin yönetiminde faydalıdır.

2.2.2. ACE İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK ENDİKASYONLARI

2.2.2.1. HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

ACE inhibitörleri ve ARB kullanımı hipertansiyonun her evresinde endikedir. Bu ajanlar sodyum ve su retansiyonuna neden olmadıklarından, sıklıkla bir diüretik ajan olmadan monoterapi olarak kullanılabilirler. Bu durum uyum açısından majör bir avantajdır ve diüretiklerin neden olduğu biyokimyasal ve lipid dengesizlikleri önlemektedir. Ayrıca günde tek doz kullanımları mümkündür (58).

ACE inhibitörlerinin yapısal özellikleri nedeni ile refleks sempatik stimülasyondan korunarak kalp hızı ve aortik basınçta artışa neden olmamaları, onların alfa 1 adrenerjik reseptör antagonistleri (alfa blokörler) ve benzer vazodilatatörlere göre daha avantajlı kılar. Bu ajanların LV hipertrofisini önlemede etkili oldukları kanıtlanmıştır, bu nedenle kardiyak mortaliteyi azaltma potansiyelleri vardır; çünkü LV hipertrofisi ani ölüm için bağımsız risk faktörüdür. İlaç kesimi sonrası rebound hipertansiyon, ACE inhibisyonunda görülmez (58).

Sıklıkla artmış renin aktivitesine sahip esansiyel hipertansiyonlu 55 yaş altı genç hasta grubunda en etkili ajanlar ACE inhibitörleridir. Bu hasta grubunda monoterapi olarak reçete edilen ACE inhibitörleri, olguların yaklaşık %50'sinde etkilidir. Daha ciddi hipertansiyonu olan vakalarda, diüretiklerle kombine edilerek kullanılan ACE inhibitörleri %65'e kadar etkilidir. Diğer ajanların kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği yaşlı hastalarda ACE inhibitörleri ya da ARB'lere monoterapi olarak yeterli yanıt verildiğini gösteren çalışmalara rağmen, ACE inhibitörleri beyaz ırk

dışındaki hastalarda ve yaşlılarda kan basıncını azaltmada biraz daha az etkilidir. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi multifaktörüyledir ve kısmen renin ile sodyum'un durumuna bağlıdır. Bu nedenle, düşük renin düzeyi olan yaşlı hastalarda ACE inhibitörlerinin etkili olduğunun gösterilmesi şaşırtıcı değildir (58).

Dirençli hipertansiyon tedavisindeki orta veya yüksek doz diüretik kombinasyonu, malign hipertansiyon, oral kontraseptif kullanımı sonucunda ortaya çıkan hipertansiyon, aort koarktasyonu ile sodyum ve volüm azalmasının renin-anjiotensin sisteminde artışa bağlı olduğu ve ACE inhibisyonuna yanıt verdiği kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diyalizden hemen sonra (59) yüksek renin-anjiotensin düzeyine rağmen ACE inhibitörleri ve ARB'ler kan basıncını düşürmede özellikle etkilidir. Ayrıca eşlik eden kalp yetmezliğinin olduğu hipertansif hastalarda da ACE inhibitörleri kan basıncını düşürmede özellikle etkilidir.

ACE inhibisyonunun yol açtığı iatrojenik hipokaleminin geri döndürülmesi, sıklıkla diüretik tedavi gerektiren hipertansiyon ve kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde önemli bir noktadır. Ayrıca diüretik kullanımı renin-anjiotensin sistemini stimüle eder bu nedenle ACE inhibitörleri bu hasta gruplarında diüretik tedavisinin tamamlayıcısı olur.

Hipertansif diabetik hastalarda ACE inhibitörleri birinci seçenektir çünkü glukoz metabolizmasını etkilemezler, diabetik proteinüriyi azaltıcı etkileri kanıtlanmıştır ve nefron ömrünü uzattıklarını öne süren bazı kanıtlar vardır (58). ACE inhibisyonu insülin-aracılı glukoz emilimini artırır ve bu etki hipertansiyonu olan diabetiklerde önemli olabilir. Ayrıca ACE inhibitörleri hiperlipidemili hastalarda faydalıdır çünkü lipid profilinde değişikliğe neden olmazlar. Gerektiğinde bir beta blokörle kombine edilmeleri kardioproteksiyon sağlayabilir. Nefrektomili hastalarda doku ACE inhibisyonu kan basıncını azaltmak için ACE inhibitörlerinin kullanımına izin verir. Bu nedenle bahsedilen durumlar ACE inhibitörlerinin şiddetle tavsiye edildiği durumlardır.

Bu ajanlar renovasküler hipertansiyonda oldukça etkili olmalarına rağmen çok dikkatli kullanılmalıdırlar, çünkü bilateral renal arter stenozlu ya da stenozlu soliter böbreği olan hastalarda ciddi böbrek yetersizliğine yol açabilirler. ACE inhibitörleri efferent arteriolde dilatasyona yol açtıklarından, böbrek yetmezliğini hızlandırabilirler.

2.2.2.2. KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ

Akut miyokard enfarktüsü sonrası sağlam kalan miyokarddaki ilerleyici fonksiyon bozukluğuna yol açan süreç tanımlanmış olmasına rağmen tam olarak anlaşılammış bir süreçtir. Bu süreç miyokard infarktüsü (MI) sonrası dönemde ACE inhibitörleri (60), β -bloker ilaçlar (61) ve aldosteron antagonistlerinin (62) kullanımı ile önlenebilmektedir. MI sonrasında, infarkttan sorumlu olan koroner arterin perkütan girişim ya da trombolitik ajanlarla açıklığının sağlanması hastaların mortalitesini belirgin şekilde azaltmaktadır. Buna rağmen arter patent olsa da sol ventrikülün yeniden şekillenmesi (remodeling) devam edebilmektedir (63). Ayrıca miyokard iskemisi, belirgin bir klinik iskemik olaya sebebiyet vermese de sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun ilerlemesine katkıda bulunabilir (64).

Diüretik veya β -bloker uygulaması yeni bir diyabetik tablonun ortaya çıkmasına neden olabilir. ACE inhibitörleri ile, hipertansif, kalp yetersizliği olan ve kardiyovasküler risk altındaki hastalarda yeni diyabet oluşumu azaltılabilir (50, 65 - 68).

ACE inhibitörleri ile tedavi, orta ve ileri düzey kalp yetersizliği ve bozulmuş sistolik fonksiyonları olan tüm hasta gruplarında faydalıdır, fakat altta yatan neden olarak koroner arter hastalığı (KAH) bulunan hastalarda ACE inhibitörlerinin iskemik olaylar açısından ilave yararı da bulunabilmektedir (50, 69, 70).

Kalp yetmezliğinin tedavisinde diüretiklerin faydalı etkileri, renin-anjiyotensin sisteminin aşırı stimülasyonundan dolayı sınırlıdır; ACE inhibitörleri bu etkiyi ortadan kaldırır. Bu etki kısmen arteriel ve venöz tonustaki azalmanın sonucudur ancak su ve elektrolit dengesindeki değişimler de önemlidir.

Kalp yetmezlikli hastaların tedavisinde, serebral ve koroner perfüzyonu kötüleştirecek rölatif hipovolemi ve hipotansiyonu önlemek amacıyla, ACE inhibitörünün en düşük dozuyla başlamak ve dozu birkaç günde yavaş yavaş titre etmek çok çok önemlidir. Randomize bir çalışmada, anjina pektorisli, kalp yetmezlikli hastalarda kaptoprilin anjinayı arttırdığı bildirilmiştir (71). Burada belirgin koroner arter stenozu olan hastalarda, kontraktıl myokardial segmentlere sağlanan zayıf diastolik koroner perfüzyon, kalp yetmezlikli hastalarda anjinayı

presipite ediyor olabilir. Bu nedenle ACE inhibitörleri ile kalsiyum antagonistleri, nitratlar ya da kan basıncını azaltabilen diğer ajanlar kombine edildiklerinde özellikle dikkat edilmelidir.

ACE inhibitörlerinin direkt antianjinal etkileri yoktur (72). Bu ajanların, adrenerjik aktivasyonu azaltarak ve endotel fonksiyonunu düzelterek, miyokardiyal oksijen ihtiyacı üzerindeki art yükü azaltıcı indirekt bir anti-iskemik etki gösterdiği belirtilmelidir (73). Uzun dönemde CABG ihtiyacını azaltsalar da perkutanöz koroner girişim ihtiyacını azaltmazlar (74). Koroner arter cerrahisi, ACE inhibisyonu ile düzeltilebilecek nörohumoral mekanizmaları aktive etse de, cerrahi sonrası erken dönem kullanımında kinaprilin ilk üç ay içinde beklenmedik bir şekilde kardiyovasküler olayları yenide arttırdığı bildirilmektedir (75).

2.2.2.3. AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ SONRASI TEDAVİ

Akut MI sonrasında, ortaya çıkan kardiyak dilatasyon ve artan duvar stresi renin-anjiyotensin sistemini stimüle edecektir. Laplace kanunu sonucu artan sol ventrikül duvar stresi remodeling ve ilerleyen sol ventrikül yetmezliğine neden olur. ACE inhibisyonu, postenfarkt sol ventrikül dilatasyonunu azaltır ve daha iyi bir sol ventrikül fonksiyonu sağlar(76).

2.2.2.4. RENOPROTEKSİYON

Retrospektif çalışmalara dayanılarak, ACE inhibitörlerinin nondiyabetik hastalarda böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlattığı belirtilmiştir (58).

2.2.2.5. AORT KOARKTASYONU

Aort koarktasyonunda renin-anjiyotensin sistemi özellikle aktiftir.Bu nedenle ACE inhibitörlerinin tedavide rolü vardır (58).

2.2.2.6. PULMONER HİPERTANSİYON

ACE inhibitörleri pulmoner arter basıncını azaltabilir, kardiyak debiyi ve fonksiyonel kapasiteyi artırabilir. Ancak diğer ajanlarda olduğu gibi, sonuçlar mükemmel değildir (58).

2.2.2.7. SKLERODERMA RENAL KRİZİ

Bu durum; renin-anjiyotensin sisteminin, renal yetmezliğin hızlı ilerlemesi sonucu aktive olması ile ilişkilidir. ACE inhibitörleri hastalığın ilerlemesini önleyip sürviyi uzatabilir (77). Skleroderma renal krizinin neden olduğu hipertansiyonun kontrol altında tutulmasında, ARB lere göre ACE inhibitörünün mükemmel kontrol sağladığı bir çalışmada belirtilmiştir (78).

2.2.2.8. BARTTER SENDROMU

Bartter sendromlu hastalarda görülen hiperpotaseminin ACE inhibitörü ile düzeltilmesi başarılıdır (58).

2.2.3. ACE İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Soliter böbrek ya da belirgin bilateral renal arter stenozunda ACE inhibitörleri kontrendikedir (79). Ciddi renal arter stenozunda renal sirkülasyon yüksek anjiyotensin II düzeylerine hayati derecede bağlıdır. Anjiyotensin II konsantrasyonunda belirgin bir azalma, glomerüler efferent arteriolde dilatasyona neden olur, sonuçta azalan renal kan akımı renal yetmezliğe neden olabilir. Serum kreatinin konsantrasyonunda ani bir artış, bu katastrofik olayın habercisidir (58).

Belirgin aort stenozunda ACE inhibitörleri kontrendikedir.

Bozulmuş ventriküler relaksasyonun olduğu hipertansif, hipertrofik ve restriktif kardiyomyopati, konstrüktif perikardit ve yaşlılarda ACE inhibitörleri kontrendikedir (80).

Ciddi karotit arter stenozunda ACE inhibitörleri kontrendikedir (58).

Renal yetmezlik, serum kreatinin düzeyinin 2,3 mg/dl, 203 µmol/l'den [glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 40 ml/dk] yüksek olması ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. ACE inhibitörleri renal yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Buna rağmen serum kreatinin düzeyi 2,3 mg/dl'den yüksek olan ve idrar çıkışı olan diyaliz hastalarında proteinüriyi azaltmak amacıyla ACE inhibitörleri kullanılmaktadır. Ayrıca idrar çıkışı olmayan diyaliz hastalarında ACE inhibitörleri kardiyoprotektif etkisi nedeniyle tercih sebebidir (58).

Kalp yetmezliği ya da hipertansiyon ile beraber seyreden anjina pectoris varlığı da ACE inhibitörlerinin kullanımı için bir kontrendikasyondur. ACE inhibitörleri bu gibi durumlarda anjinada artışa neden olabilir (71).

Daha önceden mevcut nötropeni, beyaz kürelerin fonksiyonu üzerindeki etkisinden dolayı ACE inhibitörlerinin kullanımına kontrendikasyon oluşturur (58).

Gebelik ve laktasyonda ACE inhibitörleri kontrendikedir (58).

Bağışıklık sistemi ile ilişkili renal hastalık ya da immün fonksiyonları etkileyen ajanlar, immünsüpresifler, lupus benzeri sendroma neden oldukları bildirilmiş prokainamid, tokainamid, probenesid, hidralazin, allopurinol ve muhtemelen asebutolol ve pindolol gibi ajanlarla birlikte ACE inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir (58).

Porfiri ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon oluşturur (58).

Ürik asite bağlı böbrek taşlarının varlığı da ACE inhibitörleri için kontrendikasyondur, çünkü bu ajanlar ürikozüriktir (48).

Ciddi anemi, tüm vazodilatatörlerin kullanımı için rölatif kontrendikasyondur (58).

2.2.4. ACE İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

2.2.4.1. HİPOTANSİYON

Diüretiklerle tedavi edilen kalp yetmezlikli hastalarda, ya da dolaşımda renin düzeyleri yükselmiş unilateral ciddi renal arter stenozu olan hastalarda semptomatik hipotansiyon görülmesi nadir değildir (58).

2.2.4.2. HİPERPOTASEMİ

ACE inhibitörleri hiporeninemik hipoaldosteronizm tablosunda hiperpotasemiye yol açabilirler (58). Renal yetersizliğin ilerlemesi sonucu da hiperpotasemi görülebilir. Ayrıca potasyum tutucu diüretik, potasyum desteği veya tuz katkısı alımı ile ilişkili olarak hiperpotasemi görülebilir.

2.2.4.3. NÖTROPENİ VE AGRANÜLOSİTOZ

Bu komplikasyon çok nadirdir, ve esas olarak, kollajen vasküler hastalığı ve diğer immünolojik rahatsızlıkları olan hastalarda ortaya çıkar. Bu komplikasyon sıklıkla tedavinin ilk 4 ayı içinde ortaya çıkar ve ACE inhibitör tedavisinin kesilmesinden yaklaşık 3 hafta sonra düzelir (58).

2.2.4.4. ÖKSÜRÜK

En sık görülen ve rahatsız edici bir yan etkidir. Hastalarda %20-32'ye varan oranda kuru, gıdıklayıcı, irrite edici, nonproduktif öksürük görülür. Bu etki net olarak dozla ilişkilidir. ACE, bradikinin'i tamamen indirgeyen kinaz II ile aynı fonksiyonu görür. Bradikinin birikimi öksürükten sorumlu gibi görünmektedir. Öksürük, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla (NSAID) tedaviye yanıt verir (58).

2.2.4.5. TAT DUYUSU KAYBI

Bu nadir bir yan etkidir ve ACE inhibitörlerinin çinko bağlama özelliği ile ilişkili gibi görüldüğünden tüm ACE inhibitörlerinde ortaya çıkabilir (58).

2.2.4.6. DÖKÜNTÜ

Hastalarda %10'a varan oranda, tipik olarak kollar ve gövdede olup nadiren yüzde olabilen makülopapüler kaşıntılı raş görülebilir. Kaşıntı şiddetli olabilir. Bazen

eozinofili ile ilişkili ürtikeryal ya da eritematöz erupsiyonlar görülebilir ve nadiren pemfigus ve onikolizis bildirilmiştir (58).

2.2.4.7. PROTEİNÜRİ

Esas olarak, altta yatan renal kollajen vasküler hastalığı ya da başka immünolojik anormalliği olan hastalarda yüksek ACE inhibitörü dozlarında ortaya çıkar. Sonuç olarak immün mekanizmaların stimülasyonundan ve rölatif hipotansiyondan kaynaklanır (58).

2.2.4.8. ANAFLAKTİK REAKSİYONLAR

ACE inhibitörü verilen hastalarda, balarısı ya da yabanarısı zehiri ile desensitizasyon tedavisi sırasında anaflaktik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. ACE inhibitörünün tedaviden en az 24 saat önce kesilmesi tavsiye edilmektedir (58).

2.2.4.9. DİSPNE VE HIRILTILI SOLUNUM

Mevcut dispne hafif olmasına karşın hırıltılı solunum eşlik edebilir. Bu durum genellikle bazı astımlı hastalarda, ACE inhibitör tedavisinin ilk birkaç haftası içinde gelişebilir (81).

2.2.4.10. ANJİÖDEM

Nadir bir komplikasyon olmasına karşın ölümcül tablo oluşturabilmesi dolayısıyla önem kazanır (82 - 85). Bu etki daha uzun etkili ACE inhibitörlerinde daha sık görülmektedir. Bradikinin üzerinden oluşan bu komplikasyon genellikle tedavinin ilk ayı içinde görülür, ancak aylar süren tedavi sonrası da ortaya çıkabilir (82). Vakalar tedavinin ilk yılı içinde bildirilmiştir. Lokalize fasiyal şişme ya da unilateral fasiyal ödem ve genellikle hafif olup tedavinin kesilmesi ile inen periorbital ödem, anjioödem uyarıcı belirtileridir.

2.2.4.11. RENAL YAN ETKİLER

Geri dönüşümlü renal yetersizlik gibi yan etkiler hipotansiyonla artabilir. Predispozan faktörler; ciddi konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi düşük renal kan akımı veya ağır sodyum ve volüm kaybı veya altta yatan renal hastalıktır (renal arter stenozu) (58). Açık kalp ameliyatlarında uzamış perfüzyon süresi ve hemodilüsyona bağlı olarak renal perfüzyonun azalması, geri dönüşümlü renal yetersizlik ile sonuçlanabilir. Ayrıca koroner arter hastalığı bulunan bireylerde altta yatan periferik tıkaçıcı arteriyel hastalık sonucu renal perfüzyon azalarak geri dönüşümlü renal yetersizlik ortaya çıkabilir. Torakoabdominal aort cerrahisinde ise aort kros-klempi süresinin uzadığı durumlarda geri dönüşümlü renal yetersizlik görülebilmektedir. Bu durumlarda anjiyotensin II'den kaynaklanan eferent glomerüler arteriyel konstriksiyon, GFR yi korumada çok önemlidir. Dolaşımda yüksek renin seviyelerinin görüldüğü tek taraflı renal arter stenozunda ACE inhibitörleri aşırı hipotansif yanıtlar verip oligüri ve/veya azotemiye neden olabilir.

2.2.4.12. YAYGIN OLMAYAN DİĞER YAN ETKİLER

Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı, diare, libido kaybı, miyalji, kas krampları, saç kaybı, hepatit, kolestatik sarılık, akut pankreatit ve antinükleer antikor oluşumu ACE inhibitörlerinin yaygın olmayan diğer yan etkileridir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda CABG operasyonu uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde ACE inhibitörü kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla Kasım 2007 - Eylül 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda izole CABG operasyonu yapılan hasta dosyası ve kayıtları incelendi. Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.09.2011 tarihli, 2011/121 proje numaralı, 11/20 onay numaralı kararı doğrultusunda çalışma gerçekleştirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara içme öyküsü, HT öyküsü, DM (AKŞ ≥ 126 veya dökümanente DM tedavisi görenler), hiperlipidemi (HL: LDL değeri ≥ 130 veya TG değeri ≥ 300 olanlar), preoperatif atriyal fibrilasyon (AF), preoperatif MI varlığı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı (Solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC değeri $\leq 70\%$ ve reverzibilitesi bulunmayanlar), CABG uygulanan damar sayısı, KKZ, total perfüzyon zamanı (TPZ), postoperatif yoğun bakım yatış gün sayısı, postoperatif AF, postoperatif intraaortik balon pompası uygulaması (İABP), postoperatif inotrop desteği, postoperatif ventriküler taşikardi/fibrilasyon (VT/VF), postoperatif diyaliz ihtiyacı, mortalite ile preoperatif ve potoperatif kreatinin değerleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilenler:

- İzole koroner arter bypass greft operasyonu uygulanan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Koroner arter cerrahisi ile birlikte kapak cerrahisi yapılan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (Kreatinin düzeyi ≥ 1.6 mg/dL)
- Tıkaçıcı periferik arter hastalığı olan hastalar
- Preoperatif İABP ihtiyacı olan hastalar
- Preoperatif VF/VT ve kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) öyküsü olan hastalar
- Preoperatif kardiyojenik şok hikayesi bulunan hastalar
- Sistemik bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitli olan hastalar

Bahsi geçen kriterler doğrultusunda çalışmaya 29'u kadın, 110'u erkek olmak üzere toplam 139 kişi katıldı. ACE inhibitörü kullanımına göre, kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 grup oluşturuldu. Preoperatif ACE inhibitörü kullanımı, operasyon öncesi 7 gün boyunca ACE inhibitörü kullanmış olmak olarak tanımlandı. Çalışmanın hedefi, ilacın renal fonksiyonlar üzerine etkisinin saptanması olarak belirlendi. Renal fonksiyon kreatinin değerleri üzerinden değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel analiz

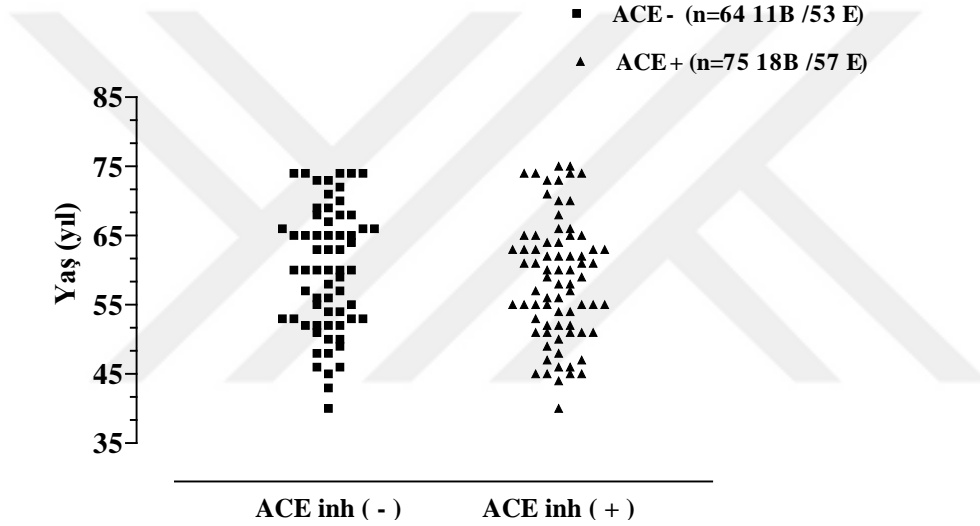
İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism 3.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, sınıflandırılmış değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çalışma popülasyonu preoperatif ACE inhibitörü kullanmayanlar ve kullananlar şeklinde iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analizler, tüm verilere normalite testleri uygulandıktan sonra gerçekleştirildi. İstatistiksel analizlerde Friedman testi, Mann-Whitney testi, Student-T testi, Pearson testi ve Spearman testleri kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 29'u kadın, 110'u erkek olmak üzere toplam 139 kişi alındı. Olgular, ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

ACE inhibitörü kullanmayan grupta 11'i kadın (%17.2), 53'ü erkek (%82.8) olmak üzere yaş ortalaması 59.94 ± 1.11 olan toplam 64 kişi mevcuttu. ACE inhibitörü kullanan grupta ise 18'i kadın (%24), 57'si erkek (%76) olmak üzere yaş ortalaması 58.56 ± 1.01 olan toplam 75 kişi mevcuttu.

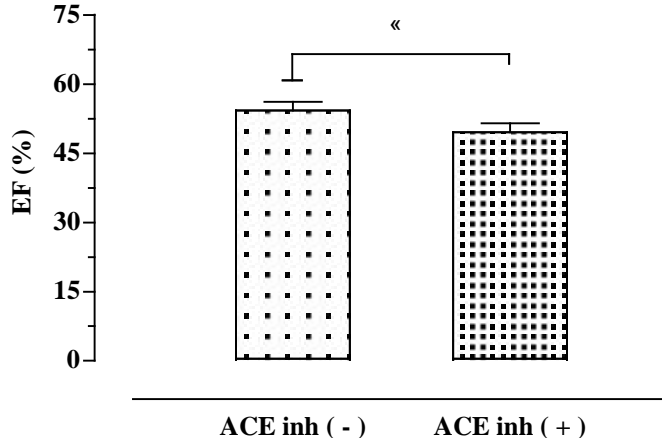
Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Grupların demografik özellikleri grafik-1'de gösterilmiştir.



Yaş (Ort \pm SE) ACE inh (-) $59,94 \pm 1,11$ ve ACE inh (+) $58,56 \pm 1,01$

Grafik-1: Grupların demografik özellikleri

Olguların EF değerlendirildiğinde; ACE inhibitörü kullanmayan grupta ortalama EF değeri $54,27 \pm 1.85$, ACE inhibitörü kullanan grupta ise 49.52 ± 1.94 olarak hesaplandı. İstatistiksel test olarak Mann Whitney test kullanıldı ve ACE kullanmayan gruptaki EF değerlerinin ortalamasının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0384$). Ancak EF değerlerinin ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesine karşın Pearson testi kullanılarak yapılan korelasyon çalışmasında her iki grup için de, EF değerleri ile kreatinin değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

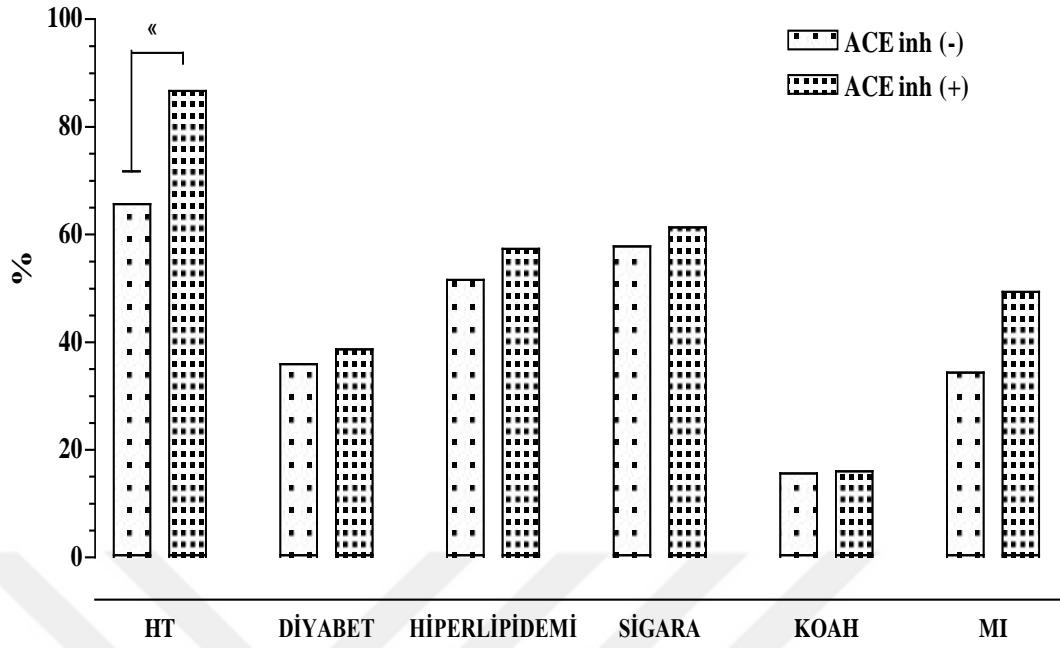


Mann Whitney test, P value: 0,0384 (54,27±1,85; 49,52 ± 1,94)

Grafik-2: Gruplara göre EF dağılımları

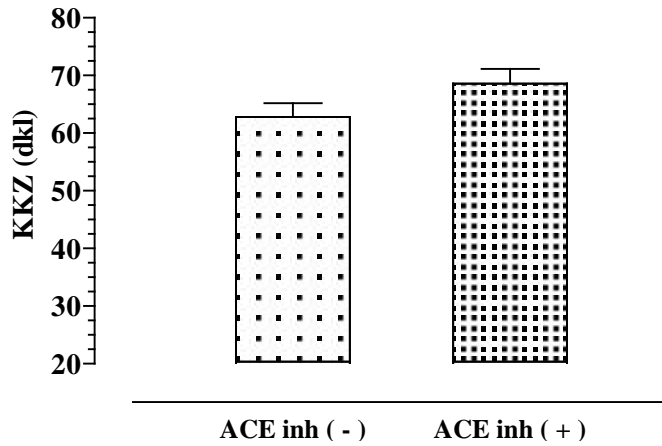
Grupların preoperatif özellikleri değerlendirildiğinde; ACE inhibitörü kullanmayanların %35,94'ünde DM, %51,56'sında HL, %57,81'inde sigara kullanım öyküsü, %15,63'ünde KOAH ve %34,38'inde preoperatif MI öyküsü saptandı. ACE inhibitörü kullanan grupta ise olguların %38,67'sinde DM, %57,33'ünde HL, %61,33'ünde sigara kullanım öyküsü, %16'sında KOAH ve %49,33'ünde preoperatif MI öyküsü saptandı. DM, HL, sigara öyküsü, KOAH ve preoperatif MI varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

ACE inhibitörü kullanmayan gruptaki olguların %65,63'ünde, ACE inhibitörü kullananların ise %86,67'sinde HT saptandı. ACE inhibitörü kullanan grupta HT varlığı, kullanmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0.01$).



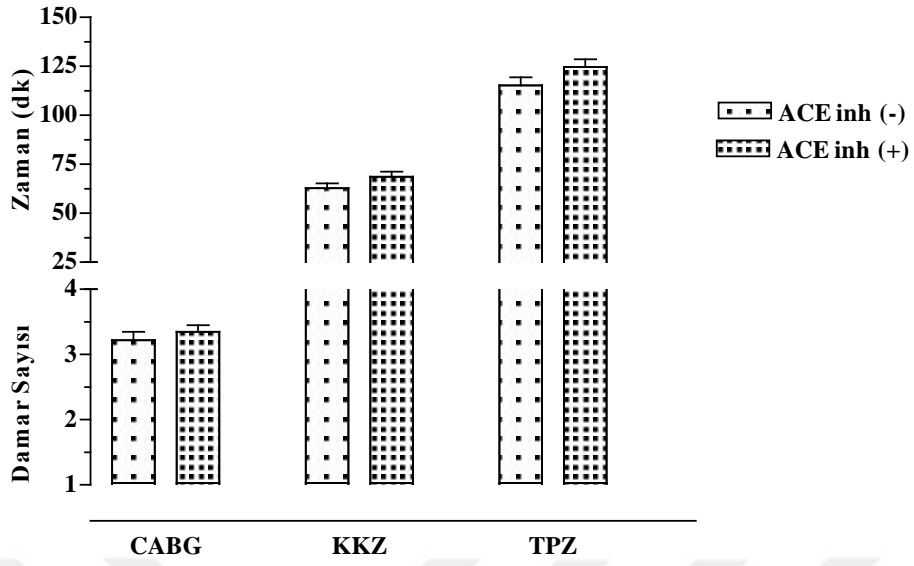
Grafik-3: Grupların preoperatif özellikleri (%)

Gruplar arasında bypass yapılan damar sayısı, KKZ ve TPZ incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Her iki grupta da Pearson testi kullanılarak yapılan KKZ, TPZ ve bypass damar sayısı arasında korelasyon mevcut olarak izlenmiştir. ($p<0,0001$)



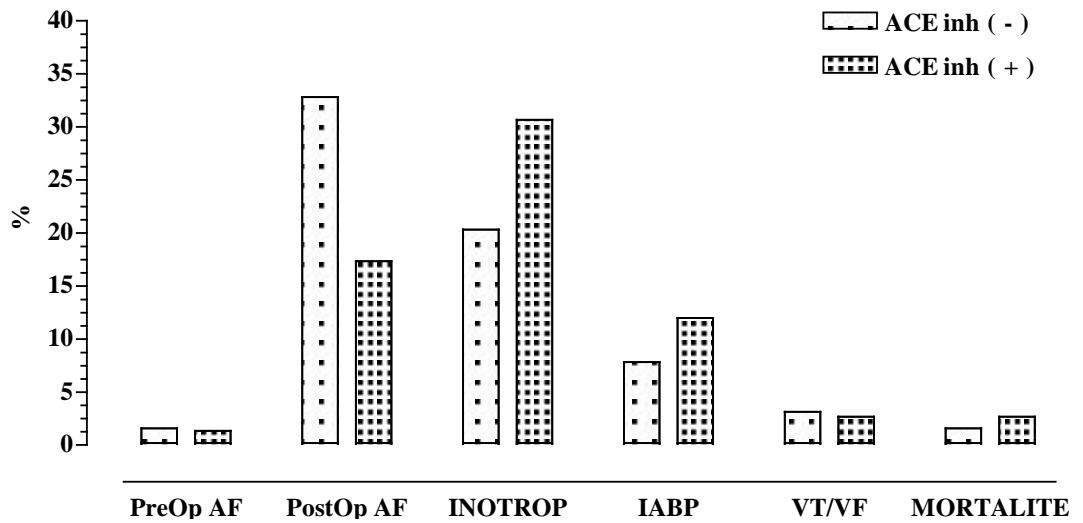
KKZ (Ort ±SE) ACE inh (-) 62,81±2,363 ve ACE inh (+)68,56±2,581

Grafik-4: Grupların kros klemp zamanı (dk)



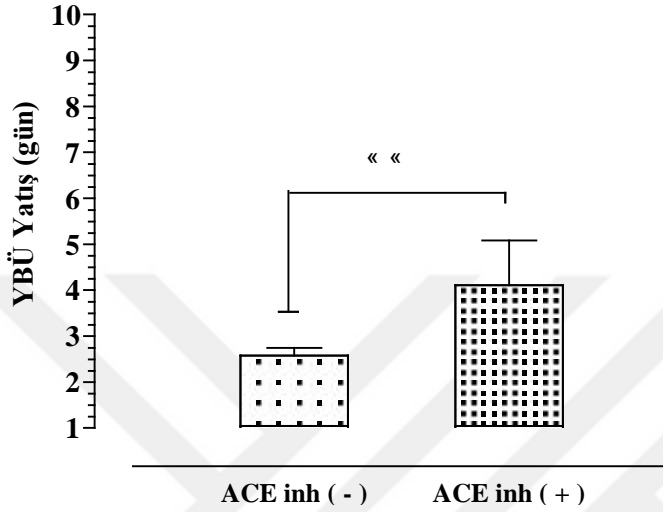
Grafik-5: Grupların operatif verileri

Olgular hemodinamik durum ve komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; ACE inhibitörü kullanmayan grupta %1,56 preoperatif AF, %32,81 postoperatif AF, %20,31 postoperatif inotropik ajan ihtiyacı, %7,81 IABP kullanımı, %3,12 VT/VF ve %1,56 oranında mortalite saptandı. ACE inhibitörü kullanan grupta ise %1,33 preoperatif AF, %17,33 postoperatif AF, %30,67 postoperatif inotropik ajan ihtiyacı, %12 IABP kullanımı, %2,66 VT/VF ve %2,66 oranında mortalite saptandı. Bu hemodinamik durum göstergeleri ve komplikasyonlar bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).



Grafik-6: Grupların hemodinamik durum ve komplikasyon verileri

Olguların yoğun bakım ünitesinde yatma süresi değerlendirildiğinde; ACE inhibitörü kullanmayan grupta ortalama yatış süresi $2,58 \pm 0,16$ gün iken, ACE inhibitörü kullanan grupta $4,11 \pm 0,97$ gün olarak saptanmıştır. Mann-Whitney test kullanılarak yapılan istatistiksel çalışmada ACE inhibitörü kullanan gruptaki uzun yatış süresi ortalaması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,007$).



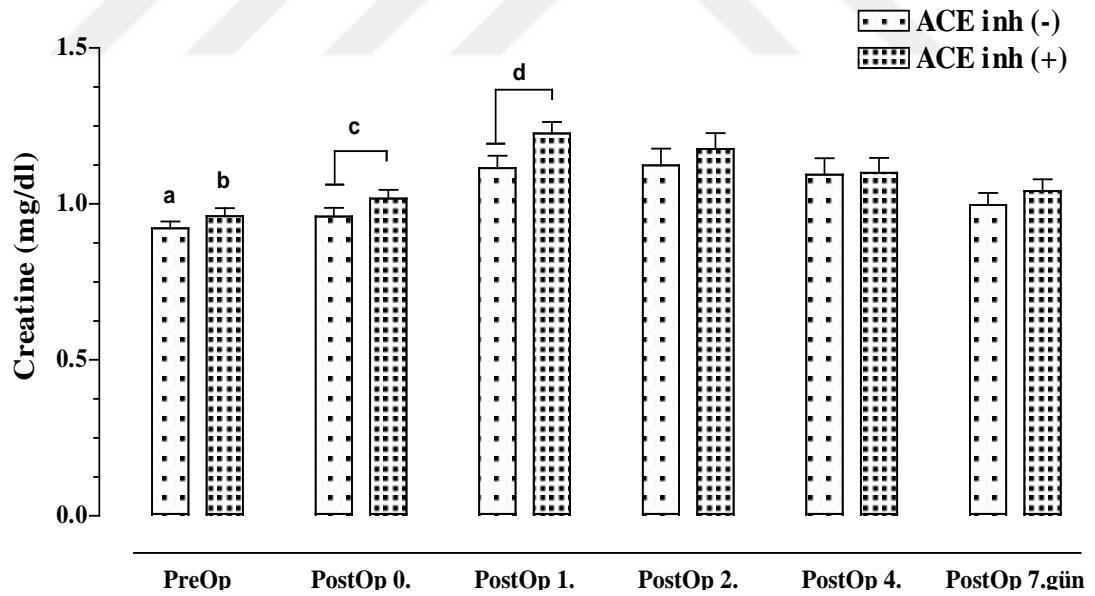
YBÜY (Ort \pm SE) ACE inh (-) $2,58 \pm 0,16$ ve ACE inh (+) $4,11 \pm 0,97$

Grafik-7: Grupların yoğun bakım ünitesi yatış süreleri (gün)

Olguların postoperatif renal fonksiyonları kreatinin sonuçlarına göre değerlendirildi. Kreatinin değerleri ile TPZ arasındaki korelasyon ilişkisine Pearson testi kullanılarak bakıldığında, ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayan grupta korelasyonun olduğu gösterildi ($p < 0,05$).

ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayan tüm olgular için preoperatif, postoperatif 0, postoperatif 1, postoperatif 2, postoperatif 4 ve postoperatif 7 kreatinin değerlerinin ortalaması ayrı ayrı alınarak istatistiksel çalışma yapıldı. Preoperatif kreatinin değerleri normal dağılıma (gaussian dağılımı) uyduğu için her iki grup Student-T testi ile karşılaştırıldı. Preoperatif değerler arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Ortalama değerler göz önüne alındığında ACE inhibitörü kullanmayan grupta kreatinin değerleri preoperatif değerden başlayarak ($0,92 \pm 0,02$); postoperatif 0 ($0,96 \pm 0,03$), postoperatif 1 ($1,11 \pm 0,04$) ve postoperatif 2 de ($1,12 \pm 0,05$) artmış, postoperatif 4 ($1,09 \pm 0,05$) ve postoperatif 7 de ($1,00 \pm 0,04$) önceki değere kıyasla düşmüş olarak bulundu. Friedman testi kullanılarak (Grafik8a)

yapılan istatistiksel çalışmada preoperatif değerine kıyasla mevcut olan kreatinin yüksekliği postoperatif 1 ($p<0,001$), postoperatif 2 ($p<0,01$) ve postoperatif 4 te ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak postoperatif 0 ve postoperatif 7 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0,05$). Bu verilere ek olarak postoperatif 0 ile postoperatif 1 arasındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). ACE inhibitörü kullanan grupta ise kreatinin değerleri preoperatif değerden başlayarak ($0,96\pm0,026$); postoperatif 0 ($1,02\pm0,03$) ve postoperatif 1 de ($1,23\pm0,04$) artmış, postoperatif 2 ($1,18\pm0,05$), postoperatif 4 ($1,10\pm0,05$) ve postoperatif 7 de ($1,04\pm0,04$) önceki değere kıyasla düşmüş olarak bulundu. Yine Friedman testi kullanılarak (Grafik8b) yapılan istatistiksel çalışmada preoperatif değerine kıyasla mevcut olan kreatinin yüksekliği postoperatif 1 ($p<0,001$) ve postoperatif 2 de ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak postoperatif 0, postoperatif 4 ve postoperatif 7 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0,05$). Bu verilere ek olarak postoperatif 0 a kıyasla postoperatif 1 değerindeki yükselme ($p<0,001$) ve postoperatif 1 e kıyasla postoperatif 7 deki düşme ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlıdır.



Grafik-8: Grupların günlere göre kreatinin değerleri (mg/dL)

ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayan gruplar arasında preoperatif, postoperatif 0, postoperatif 1, postoperatif 2, postoperatif 4 ve postoperatif 7 kreatinin değerleri ortalamasına bakıldığında ACE inhibitörü kullanan grupta tüm

değerler daha yüksektir. Normal dağılıma uymadıkları için Mann-Whitney testi kullanılarak yapılan istatistiksel çalışmada postoperatif 0 değerleri (Grafik8c) ve postoperatif 1 değerleri (Grafik8d) için mevcut olan yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ancak postoperatif 2, postoperatif 4 ve postoperatif 7 değerlerindeki yükseklik istatistiksel anlam oluşturmamıştır ($p>0,05$)



5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde renal fonksiyon bozukluğunun %30'a varan oranlarda gözleendiği, hemodiyaliz ihtiyacının ise %1 hastada ortaya çıktığı bildirilmiştir. Postoperatif renal komplikasyonlar daha yüksek bir mortalite ve morbiditeye, daha uzun bir hospitalizasyon ve masrafa neden olmaktadır (33, 34, 37, 86-97). Postoperatif serum kreatinin seviyelerindeki minimal oynamalar dahi sürvi oranlarında önemli değişikliklere neden olabilmektedir (98). Buna ilaveten, diyaliz gerektiren ABY li hastaların çoğunda ömür boyu hemodiyaliz ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (99). Bypass teknikleri, yoğun bakım ve hemodiyalizdeki gelişmelere rağmen, postoperatif ABY nin mortalite ve morbidite oranları son on yılda anlamlı olarak değişmemiştir (33, 34, 37, 86-97).

ACE inhibitörleri hipertansiyon tedavisi dışında kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri ile yaygın kullanım alanına sahiptir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olayları engellediği ve mortaliteyi azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (50, 69, 100, 101). Özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrasında bu etki daha belirgindir (102-104). Yapılan çalışmalar sonunda ACE inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalıklara karşı hem primer , hem de sekonder koruma sağladığı ortaya konmuştur (50, 69, 100, 101).

Açık kalp cerrahisi sırasında hastanın preoperatif fonksiyonel kardiyak statüsü, intraoperatif yetersiz miyokardial koruma, cerrahi manipulasyonlar, KKZ nin uzun olması, iskemi-reperfüzyon hasarı postoperatif kardiyak disfonksiyonun en önemli nedenlerindedir. Bu problemler genellikle geçici olup ameliyat sonrası kısa bir süre içinde kardiyak fonksiyonlarda düzelme ile seyreder. Preoperatif kardiyak fonksiyonların sınırda olduğu hallerde; intraoperatif ve uzun dönem postoperatif mortalite ve morbidite, zaten var olan miyokard harabiyetinin daha fazla artması ile önemli derecede etkilenebilmektedir.

İntraoperatif miyokardial iskemi-reperfüzyon hasarı 20 dakikadan daha az ise herhangi bir kalıcı yapısal hasar olmadan tamamen iyileşir; oysa 45 dakika üzerindeki iskemide kalıcı iskemi-reperfüzyon hasarı oluşur (29). Ortaya çıkan hücre hasarı iskemik süre ve önceden var olan miyokard disfonksiyonu ile bağlantılı olmak üzere geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir.

Preoperatif böbrek fonksiyonlarının durumu ve KPB sonrası düşük debi gelismesi postoperatif böbrek yetmezliğinin en önemli belirleyicilerindendir (38). Özellikle preoperatif serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonu için iyi bir göstergedir. Preoperatif kreatinin değeri 160 mmol/dl ve üzeri olgularda postoperatif akut böbrek yetmezliği riski artmaktadır (39).

Açık kalp cerrahisi sonrası diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği oranı %0.7-5 arasında, diyaliz gerektirmeyen orta derecede böbrek fonksiyon bozukluk oranı ise yaklaşık %30 dolaylarında rapor edilmiştir (33). ABY gelişen olgularda mortalite oranı %28-63 arasında değişmektedir (34). Özellikle 65 yaş üstü ve perfüzyon süresi uzamış olgularda postoperatif böbrek fonksiyon bozuklukları daha sık görülür (35). KPB sırasında fizyolojik olmayan, non-pulsatil akım, inflamatuvar kaskatın uyarılması ve koagülasyon anormallikleri böbrek fonksiyon değişikliklerine yol açan en önemli sebeptir (36). KPB ın neden olduğu inflamatuvar yanıtın renal hasarda da etkili olduğu, lökositlerin aktive olmasında temel rol oynadığı ve lökosit filtresi kullanımının renal hasar oluşma riskini azaltabileceğine ait çalışmalar vardır (37).

Kardiyopulmoner bypass süresi renal disfonksiyon için belirleyici bir faktördür. KPB süresi 70 dk altında olan vakalarda renal fonksiyonlar normal seyrederken, 90 dk üstünde olan vakalarda renal disfonksiyon belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (40).

Koroner arter hastalığında preoperatif ACE inhibitörlerinin kullanımına ilişkin tartışmalar mevcuttur. Bazı klinik çalışmalar, ACE inhibitörlerinin preoperatif uygulanmasının erken postoperatif dönemde hipotansiyon ve renal disfonksiyon ile sonuçlanan PVR azalmasına neden olduğunu öne sürmekle birlikte (105-108); diğerleri ise preoperatif ACE inhibitörü tedavisinin kardiyak cerrahiye giden hastalarda hipotansiyona yol açmadığını ve güvenle kullanılabilirliğini bildirmiştir (109-111).

Lazar ve arkadaşları hayvan modeli çalışmalarında, preoperatif 7 gün ACE inhibitörü uygulamışlardır. Bu grupta daha az ventriküler aritmi ve kardiyoversiyon, daha yüksek duvar hareketi skoru, daha iyi endotelial fonksiyon düzelmesi bildirilmiştir. ACE inhibitörü tedavisi almayan grupta ise daha büyük infarkt alanları saptanmıştır. Bu sonuçlar, CABG öncesi ACE inhibitörü ile tedavinin iskemik hasarı en aza indirdiğini kuvvetle öne sürmektedir. Bu sonuçlar KPB ın olumsuz etkilerine karşı ACE inhibitörlerinin koruyucu etkisini ortaya koymaktadır (112).

ACE inhibitörlerinin miyokardı koruyucu etkileri konusunda önerilen diğer mekanizmalar içinde, MI sonrası ACE inhibisyonunun anti-remodelling etkisine katkıda bulunabilen bradikininin potansiyasyonu yer alır (113, 114).

Webb ve arkadaşları preoperatif miyokard disfonksiyonu olan hastalarda ameliyat öncesi ACE inhibitörü kullanımının faydalı etkilerinin, normofonksiyonel hastalara göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Bu doneler bize sol ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalarda, postoperatif dönemde doku perfüzyonunun bozulması sonucunda renal fonksiyonların bozulduğunu ve bu durumun preoperatif ACE inhibitörü kullanımı ile önlenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışma PVR ın, perfüzyon sırasında progresif olarak arttığı gözlenmiş ve erken postoperatif dönemde yüksek olarak devam ettiğini ortaya koymuştur (110). Bu tablo renin-anjiyotensin sisteminin etkilerine bağlı olabilir. KPB hayvanlarda plazma renin seviyelerini ve aktivitesini (115, 116), anjiyotensin-I (115) ve anjiyotensin-II (117) düzeylerini artırır. Benzer sonuçlar insanlarda da ortaya konmuştur (118). Bu sonuçlar KPB sonrasında PVR ın arttığını kanıtlamaktadır. Bu anlamda ACE inhibitörlerinin preoperatif dönemde kullanımı hipotetik olarak CABG sonrası faydalı olabilir.

Çalışmamızda hastalar preoperatif ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve sonuçlar gruplar arasındaki istatistiklere dayanılarak ortaya konmuştur. Her iki grubun preoperatif ve postoperatif 0,1,2,4 ile 7. günlerdeki serum kreatinin değerleri karşılaştırılmıştır. ACE inhibitörü kullanan grupta preoperatif serum kreatinin düzeyleri daha yüksek seviyelerde olmasına karşın her iki grup arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bununla beraber tüm kayıtlı verilerde ACE inhibitörü kullanan grupta serum kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir; bu yükseklik sadece postoperatif 0 ve 1. günde alınan kan örneği verilerinde istatistiksel anlam kazanmaktadır ($p<0,05$). Çalışma grupları kendi içinde incelendiğinde; ACE inhibitörü tedavisi almayan grupta preoperatif değere kıyasla postoperatif 1, 2 ve 4. gün değerleri daha yüksek bulunmuş ve bu yükseklikler istatistiksel olarak anlam kazanmıştır ($p<0,01$). ACE inhibitörü tedavisi alan grupta ise preoperatif değere kıyasla postoperatif 1 ve 2. gün değerlerinin yüksekliği istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0,01$). Özetlenecek olursa, KPB ile oynama gösteren renal fonksiyonlar, preoperatif ACE inhibitörü kullanan grupta daha erken dönemde düzelmiştir. Bu tablo daha önce bahsedilen çalışmaları

destekler niteliktedir. Rosner ve arkadaşları çalışmalarında, ACE inhibitörlerinin özellikle KPB a karşı koruyucu etkilerini ortaya koymuşlardır (119). Bu klinik çalışmada KPB ile artış gösteren PVR postoperatif dönemde de artmış olarak devam etmekte ve preoperatif ACE inhibitörü kullanan hasta grubunda PVR ın anlamlı bir şekilde düştüğünü göstermişlerdir (119). Bu durum çalışmamızda da aynı şekilde gösterilmiştir.

Çalışmamızda her iki grubun demografik özellikleri değerlendirildiğinde ACE inhibitörü tedavisi alan grupta; ortalama EF değerleri anlamlı olarak daha düşük, HT varlığı ise anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Yapılan istatistiki çalışmada gruplar arası farklılık gösteren EF değerleri ile kreatinin değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$). ACE inhibitörü kullanan gruptaki düşük EF değerleri operasyon sonrası uzun süreli yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile ilişkilendirilmiştir. Preoperatif düşük EF değerlerinin, perfüzyon sonrası oluşan renal hasarı arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda ACE inhibitörü kullanan grubun EF değerlerinin daha düşük olmasına karşın, perfüzyon sonrası bozulan renal fonksiyonların ACE inhibitörü kullanan grupta daha erken düzeldiği gösterilmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar, KPB ile ilişkili olarak PVR artışının ACE inhibitörleri tarafından inhibisyonu ile ilişkilendirilebilir. Bu etkinin önemini, EF değerlerinin daha düşük olduğu grupta renal fonksiyonların daha iyi korunmuş olması göstermektedir.

Arora ve arkadaşları; retrospektif klinik çalışmalarında, preoperatif ACE inhibitörlerinin kullanımının perfüzyon sonrası akut renal hasara yol açtığını belirtmişlerdir (108). Colson ve arkadaşları; preoperatif ACE inhibitörlerinin kullanımının, perfüzyon sonrası renal hasara yol açmadığını, aksine renal fonksiyonların daha iyi korunduğunu belirtmişlerdir (120). Licker ve arkadaşları da çalışmalarında Colson ve arkadaşlarını destekler nitelikte sonuç bildirmişlerdir (121). Arora ve arkadaşları; Colson ve Licker'in çalışmalarında, preoperatif ACE inhibitörlerini kısa süre kullanmaları dolayısıyla renal hasar oluşmadığını düşünmüşlerdir. Ancak, Arora ve arkadaşlarının çalışması retrospektif bir çalışma olup, bir takım regresyon testleri yapılarak bulunan sonuçlara dayandırılmıştır. Ayrıca çalışmalarında randomizasyon yoktur. Sonuç olarak, randomize veya prospektif çalışmalardaki kadar doğru bir şekilde değerlendirilemeyeceği aşikardır.

Rady ve Ryan klinik çalışmalarında; preoperatif uzun dönem ACE inhibitörlerinin kullanımının perfüzyon sonrası renal hasar üzerine etkisi olmadığını belirtmişlerdir (111).

Micelli ve arkadaşları; retrospektif klinik çalışmalarında, preoperatif ACE inhibitörlerinin kullanımının perfüzyon sonrası renal hasara sebebiyet verdiğini belirtmişlerdir (52). Ancak bu çalışmada randomizasyon yoktur. Ayrıca mevcut değişkenler ile eşleştirmenin kısıtlı olması sebebiyle uygunluk skor analizi kullanmışlardır. Uygunluk skor analizi, tedavi grupları arasında randomizasyonun mümkün olmadığı ve mevcut değişkenlerle eşleştirmenin kısıtlı olduğu zamanlarda gözlemsel çalışmalardaki önyargıları azaltmak için kullanılan bir methodur. Bu yöntemin kullanıldığı çalışmalarda güvenilirlik prospektif ve randomize çalışmalara göre daha düşüktür. Bu bilgiler doğrultusunda Rady ve Ryan'ın klinik çalışmasının (111), prospektif ve randomize olması sebebiyle daha güvenilir sonuçlara sahip olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda diğer randomize çalışmalarda olduğu gibi; preoperatif ACE inhibitörlerinin kullanımının KPB sonrası renal hasarla ilişkili olmadığı, aksine PVR'ın kontrol altında tutularak renal fonksiyonların daha erken düzelmesini sağladığı gözlenmiştir. Gözlenen sonuçlar doğrultusunda koroner arter hastalığı olan tüm hastalarda rutin olarak ACE inhibitörleri ile tedaviye başlanması düşünülebilir. ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda renal fonksiyonların yakın takibi önemlidir. Renal fonksiyonların takibi basit olarak serum kreatinin düzeyi takibi ile yapılabilir. Serum kreatinin düzeyi 2,3 mg/dl üzerinde olan hastalarda ACE inhibitörleri kullanılmamalıdır. Renal yetmezlik şiddetlenerek hiperkalemi kötüleşebilir. Serum kreatinin düzeyi 2,3mg/dl' den yüksek, idrar çıkışı olan diyaliz hastalarında, ACE inhibitörleri proteinüriyi azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu hastalarda ACE inhibitörleri daha başka bir olumlu etkileriyle karşımıza çıkmaktadırlar.

Kardiyopulmoner bypass ile CABG operasyonu yapılan hastalarda renal fonksiyonları korumak amacıyla; KPB sırasında perfüzyon basıncının iyi kontrolü, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve mümkün olduğunca kısa perfüzyon süresi oldukça önemlidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- a) Koroner arter bypass greftleme operasyonu yapılan hastalarda, preoperatif ACE inhibitörlerinin kullanımının renal hasara neden olmadığı gözlenmiştir.
- b) Preoperatif ACE inhibitörü tedavisi verilen hastalarda; perfüzyon sonrasında, yüksek seyreden periferik vasküler rezistansın kontrol altına alınması suretiyle renal fonksiyonların daha iyi korunduğu gözlenmiştir.
- c) Preoperatif ACE inhibitörü kullanan hastalarda; kardiyopulmoner bypass sonrasında bozulan renal fonksiyonların daha erken düzeldiği gözlenmiştir.
- d) Preoperatif ACE inhibitörü kullanan hastalarda; postoperatif hemodinamik verilerde artış olmadığı gözlenmiştir.
- e) Tüm hasta gruplarında postoperatif dönem kreatinin değerleri ile perfüzyon süresi arasında korelasyon gözlenmiştir.
- f) Gözlenen sonuçlar doğrultusunda koroner arter hastalığı tanısı almış tüm hastalara ACE inhibitörü tedavisi başlanması düşünülebilir.
- g) ACE inhibitörü tedavisine başlanacak hastalar renal fonksiyonlarına göre seçilmeli ve tedavi süresince renal fonksiyonlar takip edilmelidir.
- h) Kardiyopulmoner bypass uygulanacak hastalarda perfüzyon basıncının iyi kontrolü, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve mümkün olduğunca kısa perfüzyon süresi renal fonksiyonları korumak adına büyük öneme sahiptir.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı kardiyopulmoner bypass ile koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif dönemde kullanılan angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların, postoperatif renal fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmaktır. Kliniğimizde izole koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 139 hasta (110 erkek, 29 kadın) çalışmaya alındı. Hastalar preoperatif dönemde angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmayanlar (grup 1) ve kullananlar (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Kreatinin değerleri üzerinden veri toplandı. Veriler preoperatif, postoperatif 0., 1., 2., 4. ve 7. günlerde toplanarak kaydedildi. İki grup arasında preoperatif kreatinin değerleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama değerler göz önüne alındığında grup 1 de kreatinin değerleri preoperatif değerden başlayarak; postoperatif 0, postoperatif 1 ve postoperatif 2 de artmış, postoperatif 4 ve postoperatif 7 de önceki değere kıyasla düşmüş olarak bulundu. Yapılan istatistiksel çalışmada preoperatif değerine kıyasla mevcut olan kreatinin yüksekliği postoperatif 1 ($p<0,001$), postoperatif 2 ($p<0,01$) ve postoperatif 4 te ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak postoperatif 0 ve postoperatif 7 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0,05$). Bu verilere ek olarak postoperatif 0 ile postoperatif 1 arasındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 2 de ise kreatinin değerleri preoperatif değerden başlayarak; postoperatif 0 ve postoperatif 1 de artmış, postoperatif 2, postoperatif 4 ve postoperatif 7 de önceki değere kıyasla düşmüş olarak bulundu. Yapılan istatistiksel çalışmada preoperatif değerine kıyasla mevcut olan kreatinin yüksekliği postoperatif 1 ($p<0,001$) ve postoperatif 2 de ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak postoperatif 0, postoperatif 4 ve postoperatif 7 deki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmanın sonucunda preoperatif angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçların kullanımının kardiyopulmoner bypass sonrası renal hasara neden olmadığı, aksine perfüzyon sonrası yüksek seyreden periferik vasküler rezistans'ın düşmesi yönünde etki ederek, renal fonksiyonların daha erken düzelmesini sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Angiotensin converting enzim inhibitörü, kardiyopulmoner bypass, postoperatif renal fonksiyon, periferik vasküler rezistans.



8. ABSTRACT

The purpose of this study is to search the postoperative effects of the preoperative use of angiotensin converting enzyme inhibitors on renal functions in patients undergoing CABG with cardiopulmonary bypass. 139 patients (110 male, 29 female) who underwent isolated coronary artery bypass in our clinic were enrolled to the study. The patients were separated into two groups as the patients who hadn't used angiotensin converting enzyme preoperatively (group 1) and the ones who had used it (group 2). Collection of data was according to the creatinine levels. Data were collected and recorded preoperatively, and on the 0, 1st, 2nd, 4th and 7th day postoperatively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of creatinine levels ($p>0,05$). When the mean levels were considered, in the group that hadn't used angiotensin converting enzyme inhibitor, compared to the preoperative levels, the creatinine levels were increased on the postoperative 0, postoperative 1st and postoperative 2nd days and decreased on the postoperative 4th and postoperative 7th days compared to the earlier days. In the statistical study, the increase in the creatinine levels on the postoperative 1st ($p<0,001$), postoperative 2nd ($p<0,01$) and postoperative 4th ($p<0,01$) days compared to the preoperative levels were found to be statistically significant while the increase on the postoperative 0 and postoperative 7th days were not statistically significant ($p>0,05$). In addition to this data, the increase between postoperative 0 and postoperative 1st day was found to be statistically significant ($p<0,05$). In the group that had used angiotensin converting enzyme inhibitor, compared to the preoperative levels, the creatinine levels were increased on the postoperative 0 and postoperative 1st days and decreased on the postoperative 2nd, postoperative 4th and postoperative 7th days compared to the earlier days. In the statistical study, the increase in the creatinine levels on the postoperative 1st ($p<0,001$) and postoperative 2nd ($p<0,01$) days compared to the preoperative levels were found to be statistically significant while the increase on the postoperative 0, postoperative 4th and postoperative 7th days were not statistically significant ($p>0,05$).

The results of this study have showed that the preoperative use of angiotensin converting enzyme inhibitor drugs are not associated with the renal injury after cardiopulmonary bypass; on the contrary, they provide earlier improvement of renal functions by effecting to decrease the high peripheral vascular resistance after cardiopulmonary bypass.

Key words: Angiotensin converting enzyme inhibitor, cardiopulmonary bypass, postoperative renal function, peripheral vascular resistance



9. KAYNAKLAR

- 1.Solak H, Görmüş N: Kalbin Cerrahi Anatomisi, *Kalp ve Damar Cerrahisi*, 1. basım, Paç M, Akçevin A, Aykut Aka S, Büket S, Sarioğlu (ed). Ankara, MN Medikal&Nobel, 2004, 1-19.
- 2.Borg T.K, Caulfield J.B: The collagen matrix of the heart. *Fed Proc*, 1981; 40: 2037-2041.
- 3.Henquell L, Odoroff C.L, Honig C.R: Coronary intercapillary distance during growth: relation PO₂ and aerobic capacity. *Am J Physiol.*, 1978; 231: 1852-1859.
- 4.Potter R.F, Groom A.C: Capillary diameter and geometry in cardiac and skeletal muscle studied by means of corrosion casts. *Microvasc Res.*, 1983; 25: 84-86.
- 5.Fung Y.C, Zweifach B.W, Intaglietta M: Elastic environment of the capillary bed. *Circ Res.*, 1966; 19: 441-461.
- 6.Thornton S.C, Mueller S.N, Levine EM: Human endothelial cells: use of heparine in cloning and longterm serial cultivation. *Science.*, 1983; 222: 623-625.
- 7.Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic faktör. *Science.*, 1987; 235: 442-447.
- 8.Unger S.F, Sheffield C.D, Epstein SE: Heparin promotes the formation of extracardiac to coronary anastomoses in a canine model. *Am j Physiol.*, 1991; 260: 1625-1634.
- 9.Banai S, Jaklitsch M.T, Shou M, et al: Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth in dogs. *Circulation*, 1994; 89: 2183-2189.
- 10.Quyumi A.A. Diodati J.G, Lakatos E, et al: Angiogenic effects of low molecular weight heparine in patients with stable coronary artery disease: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.*, 1993; 22: 635-641.
- 11.Vanoverschelde J.L, Wijins W, Depre C, et al: Mechanisms of chronic regional post-ischaemic dysfunction in humans. New insights from the study of non-infarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation*, 1993; 87: 1513-1523.
- 12.Sabiston D.C Jr, Gregg De: Effect of cardiac contraction on coronary flow. *Circulation*, 1957; 15: 14-20.
- 13.Katz S.A, Feigl E.O: Systole has little effect on diastolic coronary blood flow. *Circ Res.*, 1988; 62: 443-451.

- 14.**Dikmenoğlu N.H: Kalp kası; Bir pompa olarak kalp, *Guyton's Textbook of Medical Physiology*, 10th ed., Çavuşoğlu H. (ed), Ankara, Yüce&Nobel, 2001, 96-106.
- 15.**Selwyn A.P, Braunwald E: Ischemic heart disease etiology and pathophysiology in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed., Fauci A.S, Braunwald E, Isselbacher K.J, Wilson J.D, Martin J.B, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L. (eds), Singapore, Mc Graw-Hill, 1998, 1365-1372.
- 16.**Dries D.L, Sweitzer N.K, Drazner M.H, et al: Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 421-428.
- 17.**Orn S, Cleland J.G.F, Romo M, et al: Recurrent infarction causes most of the deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Med.*, 2005; 118: 752-758.
- 18.**Cohn J.N. The management of chronic heart failure . *N Engl J Med.*, 1996; 335: 490-498.
- 19.**Mihai G, George S, Leonardo D.L, et al: Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 2006; 114: 1202-1213.
- 20.**Felker G.M, Thompson R.E, Hare J.M, et al: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.*, 2000; 342: 1077–1084.
- 21.**Felker G.M, Shaw L.K, O'Connor C.M: A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.*, 2002; 39: 210–218.
- 22.**Sutton M.G, Sharpe N: Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000; 101: 2981–2988.
- 23.**Paparella D, Yau T.M, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment: an update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 21: 232-244.
- 24.**Warltier D.C, Kersten J.R, Pagel P.S, et al: Editorial view: anesthetic preconditioning: serendipity and science. *Anesthesiology.* 2002; 97: 1-3.
- 25.**Takabayashi T, Vannier E, Clark B.D, et al: A new biologic role for C3a and C3a desArg: regulation of TNF-alpha and IL-1 beta synthesis. *J Immunol.*, 1996: 156: 3455-3460.

- 26.**Donnelly R.P, Freeman S.L, Hayes M.P: Inhibition of IL-10 expression by IFN-gamma up-regulates transcription of TNF-alpha in human monocytes. *J Immunol.*, 1995; 155: 1420-1427.
- 27.**Worrall N.K, Boasquevisque C.H, Misko T.P, et al: Inducible nitric oxide synthase is expressed during experimental acute lung allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.*, 1997; 16: 334-339.
- 28.**Baufreton C, Intrator L, Jansen P.G, et al: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg.*, 1999; 67: 972-977.
- 29.**Park J.L, Lucchesi B.R: Mechanisms of myocardial reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.*, 1999; 68: 1905-1912.
- 30.**Edward M: Effects of retinoids on glycosaminoglycan synthesis by human skin fibroblasts grown as monolayers and within contracted collagen lattices. *Br J Dermatol.*, 1995; 133: 223-230.
- 31.**Royston D: Acute/adult/animal respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth.*, 1986; 58: 1207-1209.
- 32.**Tasdemir O, Katircioğlu F, Suha D, et al: Warm Blood Carddioplegia; Ultrastructural and Hemodynamic Study. *Ann Thorac Surg.*, 1993; 56: 305-311.
- 33.**Conlon P.J, Stafford-Smith M, White W.D, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.*, 1999; 14: 1158-1162.
- 34.**Mangos G.J, Brown M.A, Chan W.Y, et al: Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med.*, 1995; 25: 284-289.
- 35.**Boldt J, Brenner T, Lang J, et al: Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.*, 2003; 97: 1582-1589.
- 36.**Tang A.T, Knott J, Nanson J, et al: A prospective randomized study to evaluate the renoprotective action of beating heart coronary surgery in low risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2002; 22: 118-123.
- 37.**Mangano C.M, Diamondstone L.S, Ramsay J.G, et al: Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.*, 1998; 128: 194-203.

- 38.**Abel R.M, Buckley M.J, Austen W.G, et al: Acute postoperative renal failure in cardiac surgical patients. *J Surg Res.*, 1976; 20: 341-348.
- 39.**Mantur M, Kemoni H, Dabrowska M, et al: Alpha1-microglobulin as a marker of proximal tubular damage in urinary tract infection in children. *Clin Nephrol.*, 2000; 53: 283-287.
- 40.**Yılmaz A.T, Arslan M, Demirkılıç U, et al: Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1996; 10: 763-767.
- 41.**Davis J.O, Freeman R.H: Mechanisms regulating renin release. *Physiol Rev.*, 1976; 56: 1-56.
- 42.**Torretti J: Sympathetic control of renin release. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.*, 1982; 22: 167-192.
- 43.**Reid I.A: The renin-angiotensin system and body function. *Arch Intern Med.*, 1985; 145: 1475-1479.
- 44.**Ganong W.F: The brain renin-angiotensin system. *Ann Rev Physiol.*, 1984; 46: 17-31.
- 45.**Khan M.G, Marriott H.J.L: Heart Failure in *Heart Disease, Diagnosis and Therapy*, 2nd ed., Cannon C.P, Armani A.M. (eds), Totowa NJ, Humana Press, 2005, 175-212.
- 46.**Munzel T, Keaney J.F: Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation*, 2001; 104: 1571-1574.
- 47.**Burnier M: Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*, 2001; 103: 904-912.
- 48.**Leary W.P, Reyes A.J: Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 1987; 1: 29-38.
- 49.**Ambrossini E, Borghi C, Magnani B, et al: For the Survival of Myocardial Infarction Long Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.*, 1995; 332: 80-85.
- 50.**Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. HOPE Investigators. *N Engl J Med.*, 2000; 342: 145-153.

- 51.**Lazar H.L: The use of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Vascul Pharmacol.*, 2005; 42: 119-123.
- 52.**Miceli A, Capoun R, Fino C, et al: Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.*, 2009; 54: 1778-1784.
- 53.**Shahzamani M, Yousefi Z, Frootaghe A.N, et al: The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on hemodynamic instability in patients undergoing cardiopulmonary bypass: results of a dose comparison study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*, 2009; 14: 185-191.
- 54.**Devphandari M.P, Balasubramanian S.K, Codispoti M, et al: Preoperative angiotensin converting enzyme inhibition can cause severe post CPB vasodilation current UK opinion. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*, 2004; 12: 346-349.
- 55.**Shanmugam G: Vasoplegic syndrome the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2005; 28: 705-710.
- 56.**Pfeffer M.A, Braunwald E: Ventricular remodelling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 1990; 81: 1161-1172.
- 57.**Cicoira M, Zanolla L, Rossi A: Failure of aldosterone suppression despite angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype. *J Am Coll Cardiol.*, 2001; 37: 1808-1812.
- 58.**Khan M.G: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in *Cardiac Drug Therapy*, 7th ed., Cannon C.P, Armani A.M. (eds), Totowa NJ, Humana Press, 2007, 43-61.
- 59.** Weber K.T: Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Engl J Med.*, 1999; 341: 753-755.
- 60.** Sharpe N, Smith H, Murphy J, et al: Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Lancet*, 1991; 337: 872–876.

- 61.**Doughty R.N, Whalley G.A, Walsh H.A, et al: Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*, 2004; 109: 201–206.
- 62.**Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, et al: Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 42: 1666 –1673.
- 63.**Bolognese L, Neskovic A.N, Parodi G, et al: Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*, 2002; 106: 2351–2357.
- 64.**Scarabelli T, Stephanou A, Rayment N, et al: Apoptosis of endothelial cells precedes myocyte cell apoptosis in ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 2001; 104: 253–256.
- 65.**O’Meara E, Clayton T, McEntegart M.B, et al: Clinical correlates and consequences of anemia in broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*, 2006; 113: 986-994.
- 66.**Hansson L, Lindholm L.H, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet*, 1999; 353: 611-616.
- 67.**Julius S, Kjeldsen S.E, Weber M, et al: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet*, 2004; 363: 2022-2031.
- 68.**Vermes E, Tardif J.C, Bourassa M.G, et al: Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*, 2003; 107: 2926-2931.
- 69.**Fox K.M: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003; 362: 782–788.

- 70.**Cohn J.N, Johnson G, Ziesche S, et al: A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.*, 1991; 325: 303-310.
- 71.**Cleland J.G.F, Henderson E, McLenachen J, et al: Effect of captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with angina pectoris and heart failure. *J Am Coll Cardiol.*, 1991; 17: 733-739.
- 72.**Pepine CJ, Rouleau J.L, Annis K, et al: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the quinapril anti-ischemia and symptoms of angina reduction (QUASAR) trial. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 42: 2049-2059.
- 73.**Prasad A, Mincemoyer R, Quyyumi A.A: Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol.*, 2001; 38: 1116-1122.
- 74.**Dagenais G.R, Pogue J, Fox K, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*, 2006; 368: 581-588.
- 75.** Rouleau JL, Warnica W.J, Baillet R, et al: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 2008; 117: 24-31.
- 76.** Opie L.H, Gersh J.B: Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors, Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs) and Aldosterone Antagonists in *Drugs For The Heart*, 6th ed., Opie L.H, Gersh B.J. (eds), Philadelphia-Pennsylvania, Elsevier Inc by Saunders, 2005, 104-148.
- 77.**Ferner R.E, Simpson J.M, Rawlings M.D: Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. *BMJ.*, 1987; 294: 1119-1121.
- 78.**Caskey F.J, Thacker E.J, Johnston P.A, et al: Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet*, 1997; 349: 620.
- 79.**Hricik D.E, Browning P.J, Kopelman R, et al: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med.*, 1983; 308: 373-376.
- 80.**Topol E.J, Thomas A, Fortuin N.J: Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med.*, 1985; 312: 277-283.

- 81.**Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al: Dyspnea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ.*, 1994; 308: 18-21.
- 82.**Jett G.K: Captopril-induced angioedema. *Ann Emerg Med.*, 1984; 13: 489-490.
- 83.**Giannoccaro P.J, Wallace G.J, Higginson L, et al: Fatal angioedema associated with enalapril. *Can J Cardiol.*, 1989; 5: 335-336.
- 84.**ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA.*, 2002; 288: 2981-2997.
- 85.**Kostis J.B, Packer M, Black H.R, et al: Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens.*, 2004; 17: 103-111.
- 86.**Abel R.M, Buckley M.J, Austen W.G, et al: Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1976; 71: 323-333.
- 87.**Gailiunas P.J, Chawla R, Lazarus J.M, et al: Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1980; 79: 241-243.
- 88.**Ostermann M.E, Taube D, Morgan C.J, et al: Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: A changing picture. *Intensive Care Med.*, 2000; 26: 565-571.
- 89.**Andersson L.G, Ekroth R, Bratteby L.E, et al: Acute renal failure after coronary surgery: A study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1993; 41: 237-241.
- 90.**Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al: Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1994; 107: 1489-1495.
- 91.**Antunes P.E, Prieto D, Oliveira J.F, et al: Renal dysfunction alter myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2004; 25: 597-604.
- 92.**Yeboah E.D, Petrie A, Pead J.L: Acute renal failure and open heart surgery. *BMJ.*, 1972; 1: 415-418.

- 93.**Bhat J.G, Gluck M.C, Lowenstein J, et al: Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med.*, 1976; 84: 677–682.
- 94.**Hilberman M, Myers B.D, Carrie B.J, et al: Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1979; 77: 880–888.
- 95.**Corwin H.L, Sprague S.M, DeLaria G.A, et al: Acute renal failure associated with cardiac operations. A casecontrol study. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1989; 98: 1107–1112.
- 96.**Schmitt H, Riehl J, Boseilla A, et al: Acute renal failure following cardiac surgery: Pre- and perioperative clinical features. *Contrib Nephrol.*, 1991; 93: 98–104.
- 97.**Chertow G.M, Levy E.M, Hammermeister K.E, et al: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.*, 1998; 104: 343–348.
- 98.**Lasnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al: Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.*, 2004; 15: 1597–1605.
- 99.**Leacche M, Rawn J.D, Mihaljevic T, et al: Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.*, 2004; 93: 353–356.
- 100.**Flather Y.S, Kober L, Pfeffer M, et al: For the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure of left ventricular dysfunction: a systematic view of data from individual patients. *Lancet*, 2000; 355: 1575-1581.
- 101.**Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, et al: Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular Patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction. A substudy of the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) trial. *J Am Coll Cardiol.*, 2004; 43: 2200-2206.
- 102.**ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomised trials. *Circulation*, 1998; 97: 2202-2212.

- 103.**Pfeffer M.A, Braunwald E, Moy L.A, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med.*, 1992; 327: 669-677.
- 104.**Pfeffer M.A: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med.*, 1995; 46: 455-466.
- 105.**Tuman K.J, McCarty R.J, O'Connor C.J, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.*, 1995; 80: 473-479.
- 106.**Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, et al: Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg.*, 2000; 15: 347-353.
- 107.**Argenziano M, Chen J.M, Choudhri A.F, et al: Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1998; 116: 973-980.
- 108.**Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, et al: Preoperative use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2008; 3: 1266-1273.
- 109.**Pigot W, Nagle C, Alman K, et al: Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth.*, 1999; 83: 715-720.
- 110.**Webb C.M, Underwood R, Anagnostopoulos C, et al: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial function and blood pressure after coronary artery bypass surgery a randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 1998; 13: 42-48.
- 111.**Rady M.Y, Ryan T: The effects of preoperative therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcome after cardiovascular surgery. *Chest*, 1998; 114: 487-494.
- 112.**Lazar H.L, Bao Y, Rivers S, et al: Pretreatment with angiotensin-converting inhibitors attenuates ischemic reperfusion injury during coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.*, 2002; 73: 1522-1527.

- 113.**Przyklenk K, Kloner R.A: Angiotensin converting enzyme inhibitors improve contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J.*, 1991; 121: 1319–1330.
- 114.**Linz W, Scholkens B.A: A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the anti-hypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol.*, 1992; 105: 771–772.
- 115.**Favre L, Vallotton M.B, Muller A.F: Relationship between plasma concentrations of angiotensin-I, angiotensin-II and plasma renin activity during cardiopulmonary bypass in man. *Eur J Clin Invest.*, 1974; 4: 135–140.
- 116.**Roberts A.J, Niarchos A.P, Subramanian V.A, et al: Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. Predisposing factors, hemodynamic characteristics, humoral profile and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1977; 74: 846–859.
- 117.**Taylor K.M, Morton I.J, Brown J.J, et al: Hypertension and the renin-angiotensin system following open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1977; 74: 840–845.
- 118.**Taylor K.M, Bain W.H, Morton I.J: The role of angiotensin-II in the development of peripheral vasoconstriction during openheart surgery. *Am Heart J.*, 1980; 100: 935–937.
- 119.**Rosner M.H, Okusa M.D: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2006; 1: 19-32.
- 120.**Colson P, Ribstein J, Mimran A, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure and renal function during open heart surgery. *Anesthesiology*, 1990; 72: 23–27.
- 121.**Licker M, Neiddhart P, Lustenberger S, et al: Preoperative inhibition of angiotensin converting enzyme improves systemic and renal hemodynamic changes during aortic abdominal surgery. *Br J Anesth.*, 1996; 76: 632–639.