1. AMAÇ VE KAPSAM

İlk olarak 1977'de anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olarak Ondetti ve Cushman tarafından kaptoprilin tanımlanmasından bu yana ADE inhibitörleri (ADEİ), hipertansiyon (HT), kardiyovasküler koruma ve kalp yetersizliği tedavisinde artan bir rol oynamaktadır. ADE inhibitörlerinin koroner arter hastalığı olanlarda, mortalite oranlarını azalttığı ve kardiyovasküler olayları önlediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (1-4). Özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrasında ADE inhibitörlerinin bu etkileri belirgindir (5-7). Kardiyovasküler patolojide, anjiotensin-II'nin (A-II) aşırı aktivitesi ve major istenmeyen etkilere neden olan aldosteronun oluştuğu renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) belirleyici olmaktadır. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, A-II'yi üreten ADE üzerinde etkisini gösterir. Ayrıca bradikinin yıkımını da kontrol eder. Bir çok dikkatli, uzun ve büyük çalışmalar sonunda ADE inhibitörlerinin (ADEİ) kardiyovasküler hastalıklara karşı hem primer, hem de sekonder koruma sağladığı ve böylece risk faktörlerinin etkilerinden sol ventrikül yetersizliğine dek birçok olayı engellediği ortaya konmuştur. ADEİ, primer korumada HT ve sol ventrikül hipertrofisini azaltarak indirekt bir etki gösterir. Vasküler sistemi antihipertansif etkiyle indirekt olarak korurken, karotid aterogenezi ve trombogenezi indirekt olarak inhibe eder. Miyokard enfarktüsünün başlangıcında verildiklerinde, yüksek riskli hastalarda mortaliteyi azaltır. Antiaritmik etkiyle post-enfarkt ani ölümü engellemede rol oynar. Duvar stresini azaltarak post-enfarkt remodeling'de yardımcıdır ve sol ventrikül yetersizliği insidansını azaltır. Risk faktörlerinden başlayıp sol ventrikül yetmezliğine kadar giden bu olaylar zincirinde ADEİ önemli bir rol üstlenmektedir (8).

Sonuç olarak koroner arter hastalığı olan birçok kişi bu ilaçları kullanmaktadır. Ancak, ADE inhibitörlerinin koroner arter baypas cerrahisi yapılacak olan hastalarda kullanımı ile ilgili önemli tartışmalar bulunmaktadır. Bazı editörler, ADE inhibitörlerinin preoperatif uygulanmasının erken postoperatif dönemde hipotansiyon ve renal disfonksiyon ile sonuçlanan sistemik vasküler rezistansın azalmasına ve vazoplejiye neden olduğunu ve postoperatif inotropik ajan ihtiyacını arttırdığını öne sürmektedir (9-12). Bazı yazarlar ise preoperatif ADE inhibitörü tedavisinin kardiyak

cerrahiye giden hastalarda hipotansiyona yol açmadığını ve güvenle kullanılabileceğini belirtmektedir (13-15). Çalışmamızda da koroner arter baypas greftlemesi yapılan hastalarda preoperatif anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

2.1. ANJİOTENSİN

Anjiotensin, peptid yapılı, hormonal (endokrin) ve parakrin fonksiyon yapan bir otakoiddir. Güçlü vazokonstriktör etki yapar. Vücutta anjiotensin üreten iki sistem vardır:

a) Hormonal renin-anjiotensin sistemi (HRAS) : Böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerin salgıladığı renin, dolaşan kanda plazmanın α2-globülin fraksiyonunda bulunan anjiotensinojen'den anjiotensin peptidleri oluşturur. Bunlar, anjiotensin-I, anjiotensin-II ve anjiotensin-III'tür. Hormonal fonksiyon yapan esas anjiotensin, anjiotensin-II'dir; sadece anjiotensin denildiği zaman esasen bu madde anlaşılmalıdır.

b) Doku renin-anjiotensin sistemi (DRAS) : Damar endotelinde ve damar çeperindeki diğer hücrelerde, anjiotensinojen ve dönüştürücü enzim biyosentezini kodlayan genlerin ve mRNA'ların varlığı gösterilmiştir. Ayrıca kalp perfüzyonu yapıldığında venöz dönüşe anjiotensin salıverildiği bulunmuştur. Bu sistem, plazmadan aldığı böbrek kaynaklı renini kullanır. DRAS, en yoğun olarak böbrekte bulunur ve böbrek damar yatağı rezistansının uzun vadeli düzenlenmesine katkıda bulunur. HRAS ve DRAS, birbirinden nisbeten bağımsız bir şekilde çalışır. Plazma renin veya anjiotensin düzeyi sadece HRAS'nin etkinlik derecesini yansıtır.

Renin, biyokimyasal olarak bir asit proteaz türevidir. Renin salgılayan hücrelerde ve plazmada reninin inaktif öncülü olan prorenin'in varlığı gösterilmiştir. Prorenin; kalikrein, plazmin ve katepsin-B gibi çeşitli proteazlarla ve Hageman faktörü gibi prokalikrein aktivatörleri ile aktive edilir. İnsanda dolaşan kandaki renin'in yaklaşık %90'ı prorenin şeklindedir.

Anjiotensinojen (A-0) üzerine reninin etkisi sonucu bir dekapeptit olan anjiotensin-I (A-I) oluşur. A-I, büyük oranda akciğerlerde bulunan, anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE, kininaz-II, peptidil dipeptidaz) adı verilen bir enzim tarafından anjiotensin-II (A-II)'ye dönüştürülür. ADE, çinkolu bir metallopeptidazdır.

Esas olarak damar endotel hücre membranında yerleşmiştir. Dönüşüm, A-I'den C-ucundaki (karboksilli uç) iki aminoasitin (histidil-lösin dipeptit) koparılması suretiyle olur. Böylece oluşan anjiotensin-II bir oktapeptittir; kısaca anjiotensin diye adlandırılır. ADE, kapiller damarlardan zengin bir organ olan akciğerlerde fazla miktarda bulunur. Ayrıca böbrekte glomerüllerin endotelinde, jukstaglomerüler aparatta ve proksimal tubulusların apikal yüzünde bulunur. Son zamanlarda A-I'i A-II'ye dönüştüren ADE dışında minör bir yolağın da varlığı gösterilmiştir. Bu yolak, kathepsin G ve kimaz enzimi tarafından katalize edilir (16).

Bir görüşe göre ağır kalp yetersizliğinde oluşan kardiyak A-II'nin %75'i kimaz aktivitesi sonucudur ve kimazın inhibisyonu kardiyak fibrozu engeller ve deneysel kalp yetersizliği gelişimini sınırlar (17) ; ancak ARB'ler kalp yetersizliğinde ADEİ kadar etkinlik göstermediği için bu görüş daha geniş klinik verilerle desteklenmemiştir.

ADE'nin diğer bir önemli fonksiyonu daha vardır. Bradikinin'in C-ucundan fenilalanin ve arginin kopararak onu inaktive eder. Kininaz-II adı verilmesinin nedeni budur. Bradikinin'in enzime afinitesi A-I'den daha fazladır. ADE, ilave olarak insülinin β zincirini hidroliz eder.

Plazma ve bazı dokularda bulunan α-aminopeptidaz enzimi, A-II'den N-ucundaki aspartik asiti kopararak dezaspartil anjiotensin-II ya da diğer adıyla anjiotensin-III (anjiotensin 2-8) diye adlandırılan etkin bir anjiotensin türünü oluşturur. Bu madde bir heptapeptittir ve kendine özgü reseptörünün bulunduğu ileri sürülmüştür. A-III, başka bir yoldan da oluşur: A-I'den N-ucundaki aspartik asit rezidüsünün kopması ile oluşan dezaspartil anjiotensin I, ADE tarafından A-III'e dönüştürülür. A-III'ün aldosteron salgılatıcı gücü, A-II'ye eşittir; fakat kan basıncını arttırıcı etkisi, A-II'nin %25'i ve adrenal medullayı uyarıcı etkisi de A-II'nin %10'u kadardır. Fizyolojik önemi belli değildir. ADE inhibitörleri A-III düzeyini arttırır. Diğer bir anjiotensin türü, anjiotensin (1-7) adlı heptapeptittir. Prostaglandin sentez ve salınımını ve vazopressin salgılanmasını arttırır. Damarları büzmez; genişletir. Damar düz kas proliferasyonuna katkısı vardır. Özgül reseptörünün olduğu saptanmıştır. Fizyolojik önemi belli değildir.

A-II ve A-III'ün inaktivasyonu, genelde anjiotensinazlar adı verilen 3 farklı peptidaz tarafından yapılır. Bunlar, N-terminaline dokunan α-aminopeptidaz (anjiotensinaz-A) , C-terminaline dokunan karboksipeptidaz (anjiotensinaz-C) ve peptit zincirini herhangi bir yerinden koparan endopeptidaz (anjiotensinaz-B)' dır. Çeşitli incelemeler anjiotensinlerin inaktivasyonunu plazma anjiotensinazlarından ziyade doku anjiotensinazlarının yaptığını göstermiştir. A-II ve A-III, anjiotensinazlar tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilir. Plazmadaki yarılanma ömürleri yaklaşık 20 sn. olarak bulunmuştur. Epsilon amino-n-kaproik asit ve EDTA, anjiotensinazları inhibe eder.

A-I'nin çeşitli yapılar üzerindeki etkinliği, A-II ve A-III'e göre zayıftır. Bu madde esas olarak A-II'ye dönüştükten sonra etkinlik kazanır.

2.2. ANJİOTENSİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Bilinen en güçlü vazkonstrüktörlerdendir. Kan basıncını arttırıcı gücü, noradrenalinden 40 kat fazladır. 1980'lerden sonra bulunan endotelin-1, en güçlü endojen vazokonstrüktör madde olarak anjiotensinin yerini almıştır.

Anjiotensin özellikle arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri büzmek suretiyle total periferik damar direncini arttırarak kan basıncını yükseltir. Venüller ve venler üzerindeki büzücü etkisi zayıftır. Yüksek dozda verildiğinde santral uyarıcı etkisi ve periferde adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini arttırması da kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur. Dipsojenik (su içmeyi arttırıcı etki) etkilidir ve sodyum iştahını arttırır. Hipofiz arka lobundan vazopressin salgılanmasını arttırır. Sonuçta su alımını arttırır; itrahını azaltır ve hidratasyona neden olur. ACTH salgılanmasını da arttırır. Akciğer damar yatağındaki büzücü etkisi zayıftır. Böbreklerdeki aferent ve eferent arteriyoller anjiotensinin vazokonstrüktör etkisine en duyarlı damar segmentidirler. Eferent arteriyoller daha duyarlıdır. İntravenöz olarak uygulanan anjiotensin, diğer damar yataklarını etkilemeyen ve kan basıncını yükseltmeyen dozlarda bile renal kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve sodyum itrahında belirgin azalma yapar. Anjiotensin postkapiller venüllerin endotel hücrelerini büzerek hücrelerarası porusları açarak kapiller permeabiliyeti arttırıp dolaşan plazma hacmini azaltır. Ekstraselüler sıvıyı ve lenf akımını arttırır.

Anjiotensin koroner kan akımında belirgin bir değişme yapmaz. İn vitro deneylerde izole kalp üzerinde pozitif inotrop ve zayıf negatif kronotrop etki yapar. Kalbin metabolizması üzerinde direkt etkisi yoktur. Adrenal korteks üzerinde zona glomerulosa'daki aldosteron sentez eden hücreler, kan basıncını etkilemeyecek kadar düşük olan anjiotensin düzeylerinde bile aldosteron sentezini ve salgılanmasını arttırırlar. Suprafizyolojik anjiotensin düzeylerinde de adrenal korteksten glukokortikoid hormonların sentezi ve salgılanması artar. Jukstaglomerüler aparatın granüler hücrelerinden -sempatik sinir uçlarından salınan noradrenalin etkisiyle – sentezlenen renin ile birlikte renin-anjiotensin-aldosteron sistemi karotik ve aortik baroreseptör refleks mekanizması ile birlikte dolaşımın kısa ve orta süreli homeostazı ile görevli en önemli iki mekanizmayı oluşturur (16).

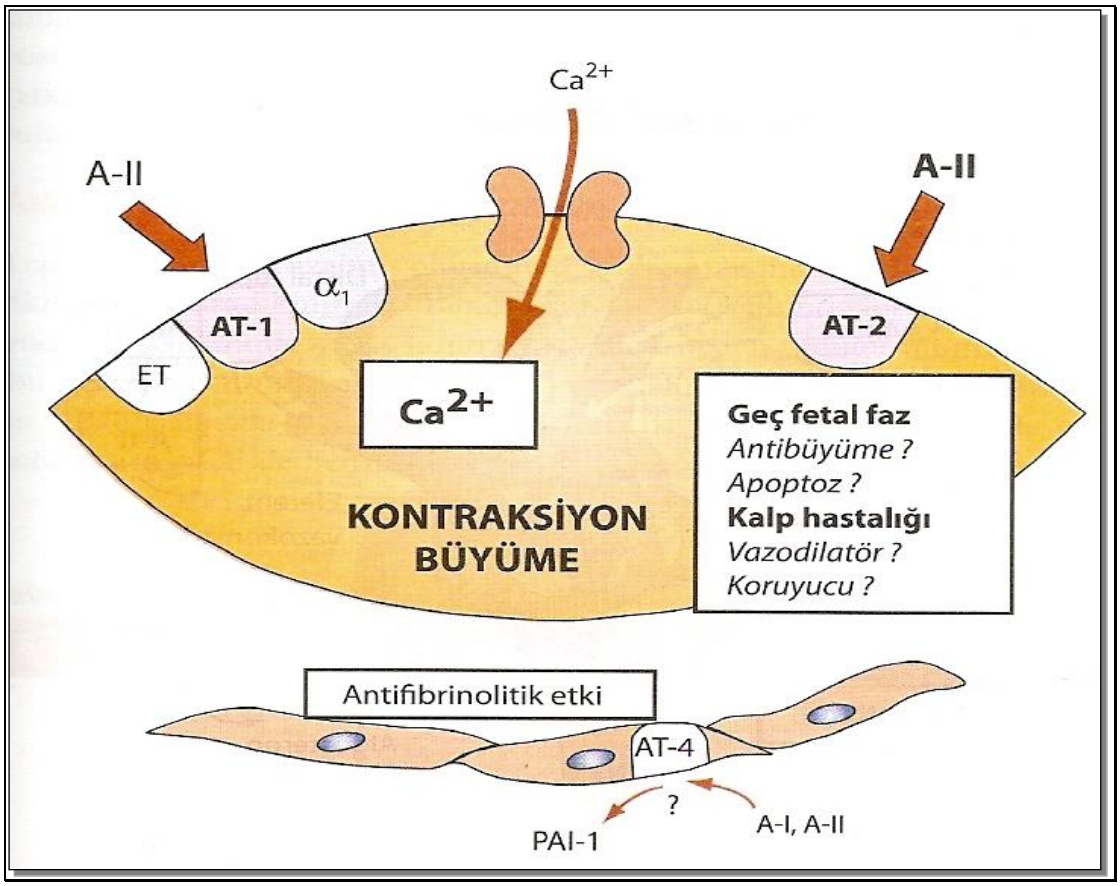
2.3. ANJİOTENSİN RESEPTÖRLERİ

Anjiotensinler hücrelerin anjiotensin reseptörlerini aktive etmek suretiyle etki oluştururlar. 2 tipi G proteini ile kenetli heptahelikal reseptörlerdir. Hücre membranı üzerinde yer alırlar. Beyinde hipotalamus ve diğer bazı bölgelerde reseptör konsantrasyonu, periferik yapılardakinden daha fazla bulunmuştur. Hücre membranındaki anjiotensin reseptörlerinin losartan ve PD-123319 adlı non-peptit reseptör antagonistlerine olan duyarlıklarına göre iki tipi mevcuttur:

a) AT-1 tipi reseptörler, losartana yüksek afinite gösterirler. Losartan tarafından selektif şekilde antagonize edilirler. Damar düz kasları, böbrek, kalp ve adrenal kortekste, karaciğer adrenerjik sinir uçlarında ve beynin bazı bölgelerinde egemen olan reseptör tipidir. Adrenal korteksteki anjiotensin reseptörlerinin yaklaşık 3/4'ü AT-1 tipindedir. Anjiotensinin fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin çoğuna bu reseptörler aracılık eder. Geç başlangıçlı genomik etkiler de yapar; hücre proliferasyonu ve prostaglandinleri sentez ettiren fosfolipaz enzim proteininin sentezinin artması gibi. AT-1 reseptör geni silinmiş farelerde hipotansiyon ve hiperreninemi gelişir; A-II'nin vazopressör etkisi azalır.

b) AT-2 tipi reseptörler, PD-123319 ve PD-123177 ile oldukça selektif şekilde antagonize edilirler. Losartan ve benzeri ilaçlara afinitesi düşüktür. Fötal dokularda, yaralanma ya da iskemi sonucu yıkıma uğradıktan sonra nedbeleşen dokularda,

adrenal medulla, uterus düz kası, overler ve beyinin bazı bölgelerinde fazla bulunur. Adrenal korteksteki anjiotensin reseptörlerinin 1/4'ü AT-2 tipindedir. AT-2 reseptörler böbrekte bulunmazlar. AT-2 reseptör geni silinmiş farelerde hipertansiyon gelişir ve A-II'nin hipertansif etkisi artar. Vazodilatasyona ve antiproliferatif etkiye aracılık ederler. AT-1 reseptörleri proliferatif etkiye sahip oldukları halde AT-2 reseptörleri antiproliferatif etki ve apoptoz stimülasyonu ile ilişkilidir (16) (Şekil-1).



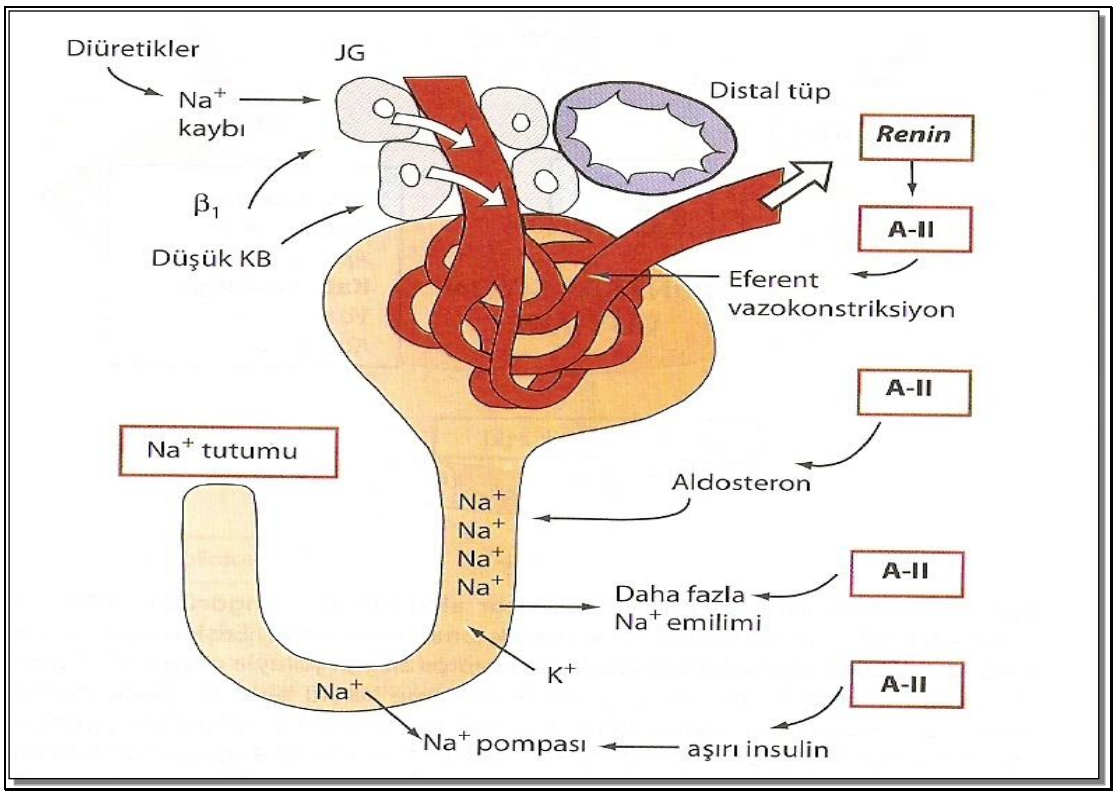
Şekil-1: Anjiotensin-II (A-II) reseptör alt tiplerinin öngörülen rolleri

AT1 ve AT2 reseptörleri iki ayrı sinyal yolaklarına bağlıdır (18) . Anjiotensin-II'nin kardiyovasküler sistem patolojilerinde AT1 reseptörleri ile gerçekleştirdiği etkileri genelde istenmeyen etkilerdir. Bunlar kontraksiyonun stimülasyonu, vazokonstruksiyon, miyozit hipertrofisi, fibrozis ve antinatriürezdir (19). Fetal yaşamda, AT-1 reseptörleri büyüme stimülatörleri olarak etki yapar. Bu da neden ADE inhibitörleri ve ARB'lerin gebelikte kullanımının yasak olduğunu açıklar. AT-2

reseptörünün fizyolojik etkilerinden olan geç fetal fazda büyüme inhibisyonu ile de fetal büyüme sonlanması kontrol edilmiş olur (20).

2.4. RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

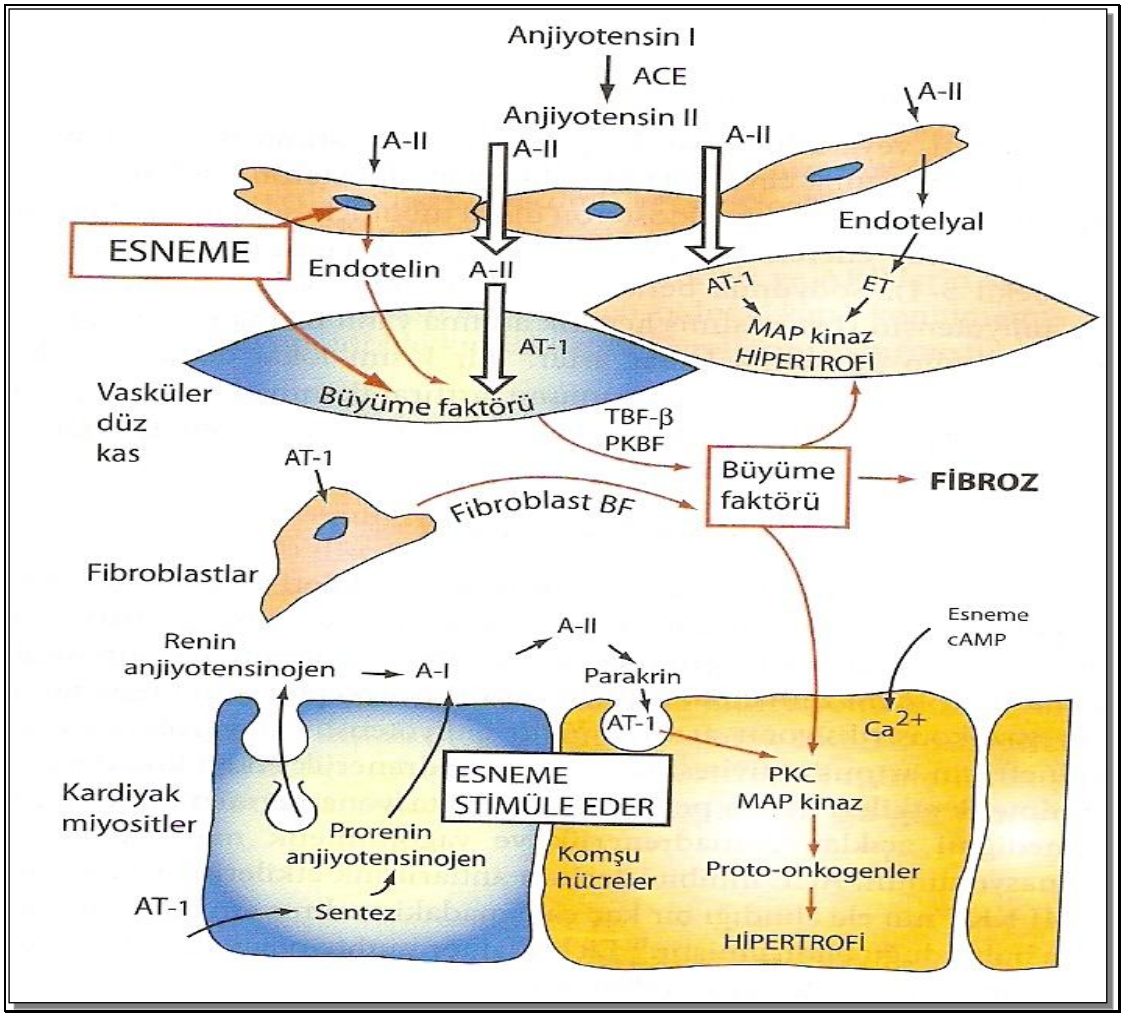
Böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınımı ve dolayısıyla anjiotensin aktivasyonunu stimüle eden major faktörler; 1)düşük arter kan basıncı, 2)distal tubülde azalmış sodyum reabsorbsiyonu (diyetteki sodyum düşükse veya diüretik tedavi altında), 3) azalmış kan volümü ve 4) artmış β1 sempatik aktivitedir (Şekil-2). Aldosteronun A-II ile stimülasyonu, adrenal korteksten sodyum tutucu hormon aldosteronun salgılanması anlamına gelir. Dolayısıyla ADE inhibisyonu aldostereon seviyesindeki azalma ile ilişkili olup potansiyel olarak indirekt natriüretik ve potasyum tutucu etkiye sahiptir. Ancak aldosteron oluşumu, uzamış ADE inhibitörü tedavisi sırasında tam olarak bloke olmaz. Bu geç 'kaçış' ADE inhibitörlerinin yarattığı antihipertansif etkiyi azaltmaz ancak bu ajanların kalp yetersizliğindeki yararlarını azaltır. RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) çalışmasında diüretik ve ADEİ'ne eklenen düşük doz spironolakton mortaliteyi azaltmıştır (21).



Şekil-2: Anjiotensin-II ve Na^+ dengesi ve renal mekanizmalar

2.4.1. Aşırı Aldosteronun İstenmeyen Etkileri

Anjiotensin II veya adrenokortikotropik hormon stimülasyonu sonucu veya artmış potasyuma cevap olarak salgılanan aldosteron, elektrolit dengesinde önemli bir rol oynar. Aldosteron distal tubüldeki sodyum-potasyum değişimini inhibe ederek sodyum tutulumunda ve potasyum atılmasında görev alır (Şekil-2). Sodyumla beraber su da tutulur. Kalp yetersizliğinde, artmış anjiotensin II ve azalmış hepatik atılıma yanıt olarak plazma aldosteronu normalin 20 katı kadar artar. Bir kısmı lokal olarak üretilen aldosteron, kardiyak fibrozis oluşumunu arttırarak miyokardın yapısını istenmeyen şekilde değiştirir (22) (Şekil-3). Aldosteron aynı zamanda endotelyal disfonksiyona da neden olur (23).



Şekil-3: Kardiyak doku renin-anjiotensin sisteminin rolü ve esneme ile kardiyak büyüme faktörlerinin etkisi

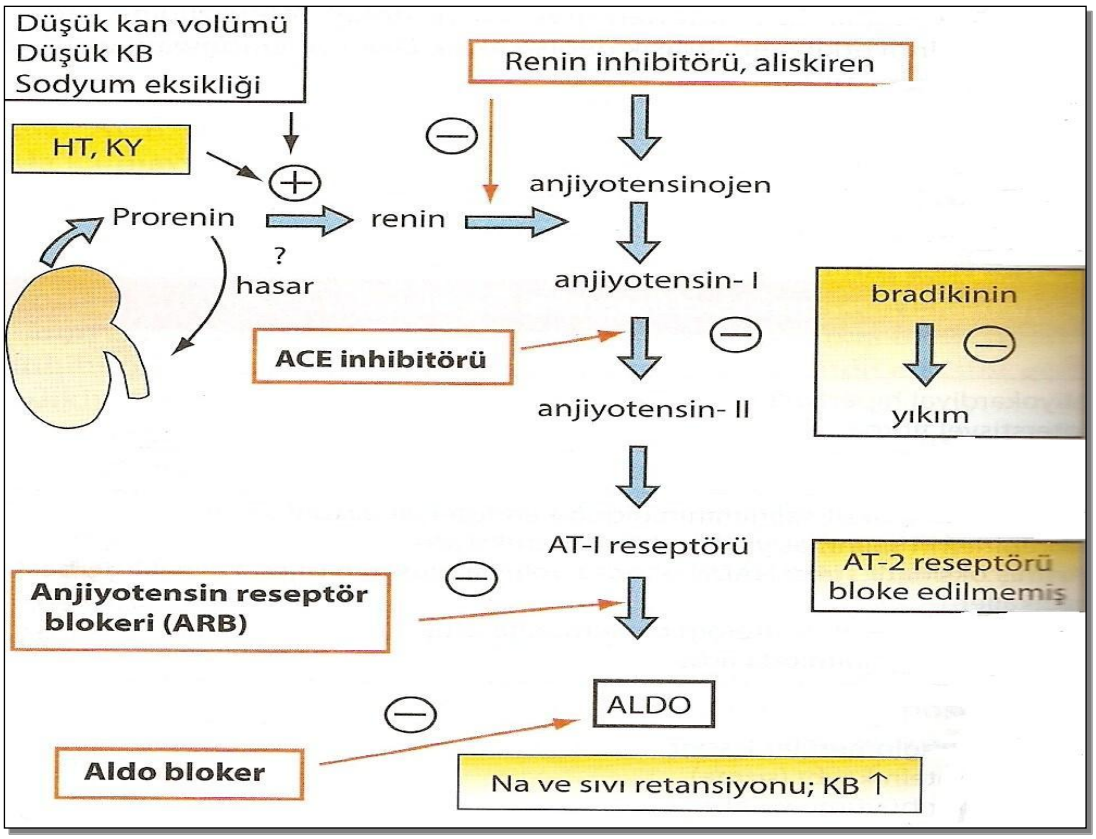
2.5. ANJİOTENSİN II'NİN OTONOMİK ETKİLEŞİMLERİ

ADE inhibitörlerinin indirekt antiadrenerjik etkileri vardır. Anjiotensin II, adrenerjik terminal nöronlardan norepinefrin salınmasını arttırarak, gangliyonik ulaşımı kolaylaştırarak ve santral aktivasyon ile adrenerjik tonusu arttırır. Aynı zamanda, anjiotensin II α_1 reseptör stimülasyonu ile oluşan vazokonstrüksiyonu arttırır. Yani, anjiotensin II vazokonstrüktör norepinefrinin artmış aktivitesi ile sonlanan adrenerjik etkiyi kolaylaştırır. Vagomimetik etkileri neden periferik vazodilatasyona rağmen taşikardinin görülmediğini açıklar. Antiadrenerjik ve vagomimetik mekanizmalarının kombinasyonunun, ADE inhibitörlerinin antiaritmik

etkilerine ve özellikle post-MI KKY'nin ele alındığı birkaç çalışmadaki azalmış ani ölüm oranına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (24). Ek bir faktör muhtemelen aldosteron inhibisyonu sayesinde daha iyi potasyum tutulumudur.

2.6. KALLİKREİN-KİNİN SİSTEMİ VE BRADİKİNİN

Anjiotensin II'nin azalmış oluşumu dışında, ADE inhibitörlerinin bir diğer etkisi artmış bradikinindir (Şekil-4). Bu nonapeptidin; ilk olarak sindirim sisteminde yavaş kontraksiyonlara neden olduğu tanımlanmıştır. Bradikinin iki kininaz; kininaz I ve II tarafından inaktif hale getirilir. Sonuncusu ADE ile benzerdir. ADE inhibisyonu bradikininin artmış lokal oluşumuna ve anjiotensin II oluşumunda azalmaya yol açar. Bradikinin; vasküler endoteldeki reseptörlerini uyararak iki vazodilatörün 'nitrik oksit ve vazodilatör prostaglandinler (prostasiklin, prostaglandin E_2)' in salınımını arttırır (Tablo-1). Prostaglandin sentezini inhibe eden indometazin, ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini parsiyel olarak azaltır. Güncel görüş lokal olarak oluşan ve ölçümü kolay olmayan bradikininin ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisine katkıda bulunabileceği ve endoteli korumada nitrik oksit yoluyla etkili olabileceği yönündedir. ADE inhibitörünün bradikinin yoluyla sağladığı bu potansiyel yararlı etkiler anjiotensin reseptör blokerleri ile görülmez.



Şekil-4: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve inhibitörlerin etki yerleri

Tablo-1: Bradikininin etkileri

Organ	**Hücresel düzeyde etki**	**Sonuç**
Barsak	Kalsiyum mobilizasyonu	Yavaş kasılma
Vasküler endotel	Nitrik oksit (NO) ve prostasiklin oluşumu	Vazodilatasyon, antiplatelet agregasyonu, endotelyal koruma
Solunum yolu	Prostaglandin oluşumu	Öksürük, anjioödem
Kalp, Damarlar	Endotelyal koruma	ADE inhibisyonu tarafından indüklenen deneysel koroner dilatasyona katkı yapar (25)
Kalp, Miyokard	Ön koşullanma(26)	Tekrar iskemiye karşı korur

2.7. ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM-2 (ADE-2)

Yeni tanımlanmış bir enzim olan ADE-2, anjiotensin II'den anjiotensin (1-7) oluşumunu sağlar. Anjiotensin (1-7), vasküler reseptörüyle etkileşerek vazokonstriksiyonu ve sodyum tutulumunu inhibe eder (27). ADE 2'nin genetik yokluğu farelerde ağır kalp yetersizliğine neden olur (28). Sıçanlarda koroner ligasyon sonrası ARB'ler, ADE-2 haberci RNA'ları birkaç kat arttırmıştır (29). Bu bulguların klinik uyarlaması henüz yapılmamıştır; muhtemelen gelecekte bir ADE-2 agonistinin terapötik değeri olacaktır.

2.8. DOKU RENİN-ANJİOTENSİN SİSTEMLERİ

ADE inhibisyonunun akut hipotansif etkileri anjiotensin II'nin dolaşımdaki düşen değerlerine bağlansa da; kronik ADE inhibisyonunda dolaşımdaki anjiotensin II ve aldosteronun yükselmesine bağlı reaktif hiperreninemi görülebilir. Bu yüzden, güncel görüş ADE inhibitörlerinin uzun süreli antihipertansif ve anti- kalp yetersizliği etkilerini kısmen de olsa doku renin-anjiotensin sistemleri üzerine etkileyerek sağladığı ve hedef organdaki anjiotensin II oluşumunu düşündürdüğü yönündedir. Benzer olarak, kan basıncı azalması, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesinde ve vasküler yeniden yapılanmada da öngörülen etki bölgesidir.

2.9. ADE İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

ADE inhibisyonu, A-II'nin kompleks ve yaygın etkilerini azaltarak etkisini göstermelidir (Tablo-2). Bu oktapeptid olan A-II, bir dekapeptid olan prekürsörü anjiotensin I'den ADE'in aktivitesi sonucu meydana gelir. ADE aktivitesi büyük oranda akciğerlerin vasküler endotelinde görülür ama koroner arterleri de içeren tüm vasküler yataklarda görülebilir. Anjiotensin I karaciğerde anjiotensinojenden renin enziminin yardımıyla oluşur. Renin salınımını yaratan klasik stimuluslar; 1) İskemi veya hipotansiyon durumunda görülebilen bozulmuş renal kan akımı, 2) Sodyum diürezi veya tuz kaybı ve 3) β adrenerjik stimülasyondur.

Tablo-2 : Anjiotensin-II'nin potansiyel patojenik özellikleri

KALP • Miyokardiyal hipertrofi • İnterstisyel fibrozis
KORONER DAMARLAR • Azalmış nitrik oksit salınımının olduğu endotelyal disfonksiyon • Norepinefrin salınmasıyla koroner konstruksiyon • Artmış oksidatif stres; NADH oksidaz yoluyla oluşan oksijen kaynaklı serbest radikaller • İnflamatuvar yanıt ve aterom oluşumunda artış • LDL kolesterol salınımında artış
BÖBREKLER • Artmış intraglomerüler basınç • Artmış protein kaybı • Glomerüler büyüme ve fibrozis • Artmış sodyum reabsorbsiyonu
ADRENALLER • Artmış aldosteron oluşumu
KOAGÜLASYON SİSTEMİ • Artmış fibrinojen • Doku plazminojen faktörüne oranla artmış PAI-1

2.10. ADE İNHİBİTÖRLERİNİN FARMAKOLOJİSİ

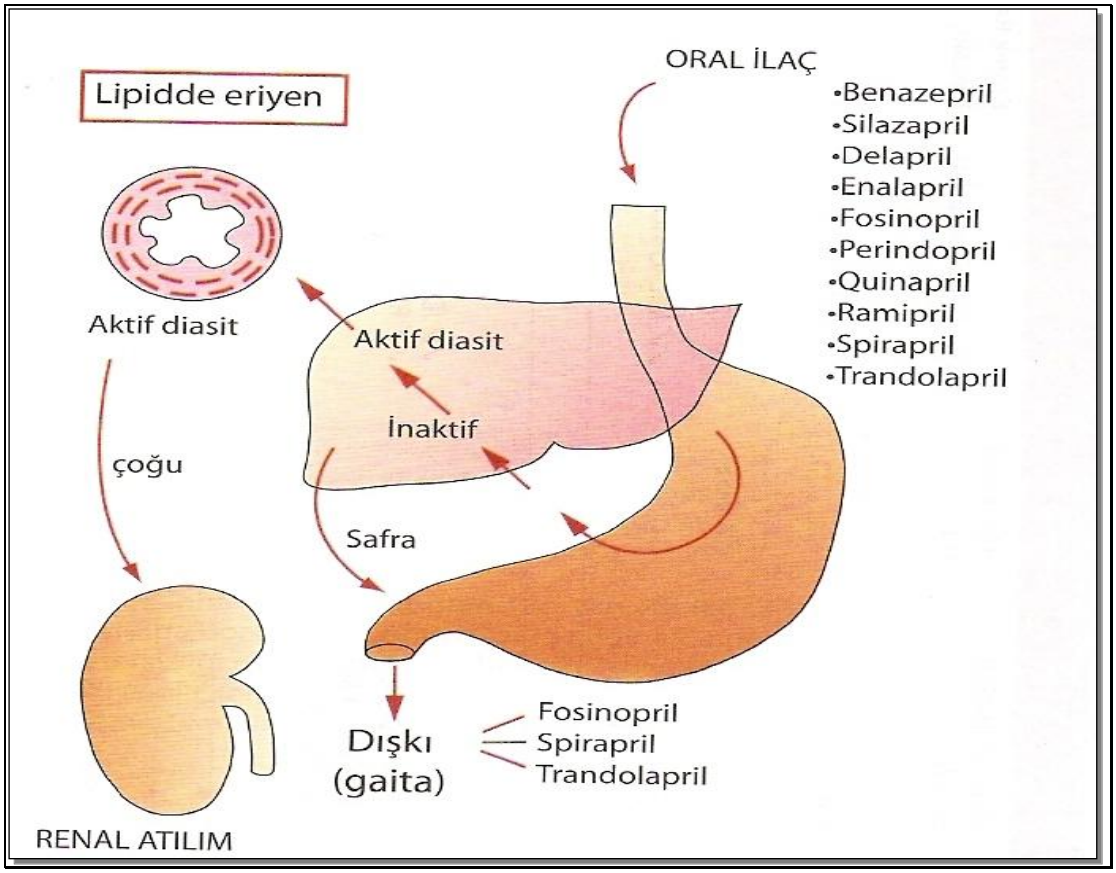
2.10.1. Major Endikasyonlar ve gruplandırma

Major endikasyonlar kalp yetersizliği, hipertansiyon, akut ve kronik miyokard enfarktüsü (MI) , renal koruma, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler korumadır. Farmakokinetik bakış açısından üç grup ADEİ vardır:

Grup 1: Kaptopril. Kendisi ve metabolitleri de aktiftir.

Grup 2: Alasepril, benazepril, delapril, enalapril, fosinopril, kuinapril, perindopril, ramipril, silazapril, spirapril, trandolapril, zofenopril. Enalaprilin prototipi olduğu pro-ilaçlardan oluşur (Şekil-5). Bu ilaçlar hepatik metabolizma tarafından diaside dönüştürüldüklerinde aktif hale gelirler. Fosinopril, spirapril ve trandolapril feçesle atılır. Diğerleri böbrek yoluyla atılır.

Grup 3: Lizinopril. Suda çözünür. Metabolize olmadan ve hiç değişmeden böbreklerden atılır.



Şekil-5: Proilaçların farmakokinetik paternleri

2.10.2. ADE İnhibitörlerinin Yan Etkileri

2.10.2.1. Öksürük

En sık görülen ve en rahatsız edici yan etkidir. Bazı merkezlerde %10-15 kadar yüksek oranda rapor edilmiştir. Diğer merkezler (HOPE çalışması) %5,5 kadar düşük bir oran vermiştir (30). Kuru, irritan ve nonprodüktif bir öksürüktür. Artmış bradikinin ve prostoglandin düzeylerinden kaynaklanır.

2.10.2.2. Hipotansiyon

2.10.2.3. Hiperpotasemi

Hiperpotasemi, ADEİ'nin özellikle aldosteron antagonistleri, ARB'ler, ve potasyum tutucu diüretikler ile birlikte veya renal yetersizlik varken verildiği durumlarda sıklıkla görülür. RAAS bloğu, kalp yetersizliğini düzeltirken hiperpotasemi riskini de arttırabilir. Bu konuda yapılmış önemli bir çalışma olan RALES çalışmasında, ağır sistolik kalp yetersizliğindei düşük doz spironolaktonun, ADEİ ve diüretiklere dikkatlice eklendiğinde güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (21).

2.10.2.4. Renal yan etkiler

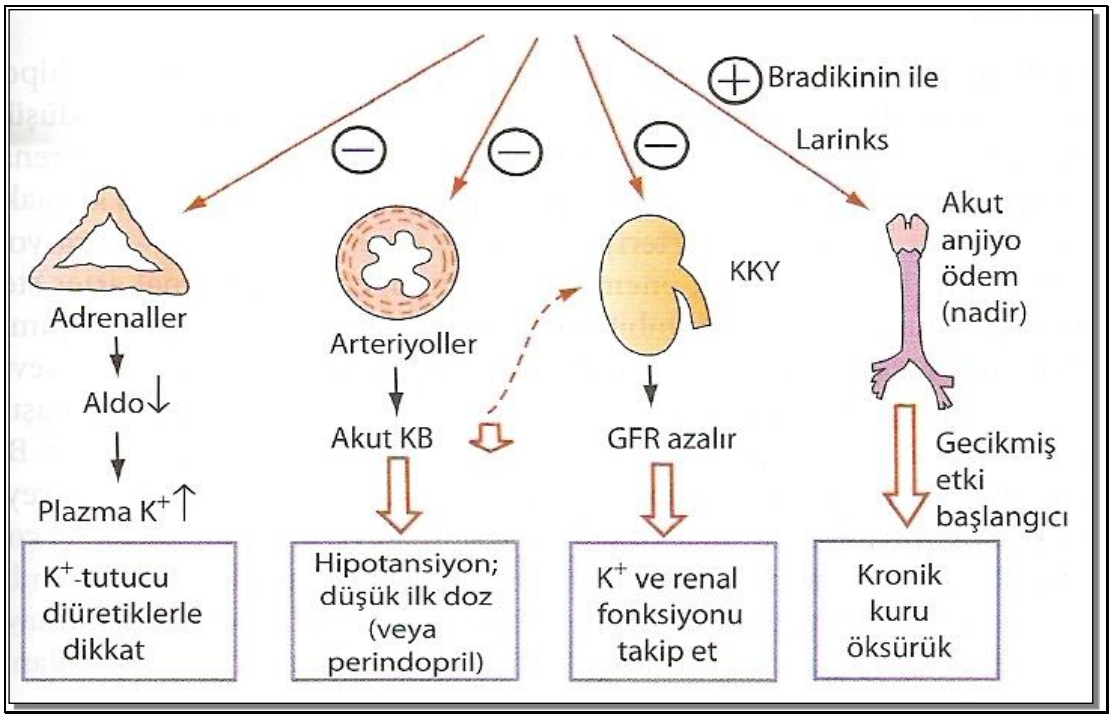
Reversibl renal yetersizlik gibi yan etkiler hipotansiyonla artabilir. Predispozan faktörler; ciddi KKY'de olduğu gibi düşük renal kan akımı veya ağır sodyum ve volüm kaybı vaya altta yatan renal hastalıktır (renal arter stenozu) . Açık kalp ameliyatlarında bazen uzamış pompa süresinde, açık kalp ameliyatının doğasından kaynaklanan hemodilüsyona ve düşük hemoglobin değerlerinden kaynaklanan renal perfüzyonun azalması durumlarında, koroner arter hastalığı bulunan bireylerde altta yatan periferik tıkayıcı arteryel hastalıkta da abdominal aorta segmentlerindeki stenotik segmentlerin renal arter çıkışlarını da etkilediği göz önünde bulundurulursa, torakoabdominal aort cerrahisinde aortik klempaj süresinin uzadığı durumlar göz önüne alındığında da reversibl renal yetersizlik görülmektedir. Bu durumlarda A-II'den kaynaklanan eferent glomerüler arteryel konstriksiyon, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) korumada çok önemlidir. Dolaşımda yüksek renin seviyelerinin görüldüğü tek taraflı renal arter stenozunda ADEİ aşırı hipotansif yanıtlar verip oligüri ve/veya azotemiye neden olabilir (Şekil-6).

2.10.2.5. Anjiyoödem

Nadir olmasına rağmen bu durum ölümcül olabilir (31,32). 24 hafta boyunca enalapril alan 12634 hasta üzerinde yapılan çalışmalarda ölüm sıklığı sıfırdan 1/5000 – 10000'e kadar yükselmiştir (31-33) . Mekanizma bradikinin ve P maddesinin bozulmuş yıkımına bağlıdır. Her iki peptiti yıkan enzim peptidil dipeptidaz-IV'ün inhibe edilmesi buna neden olur. (34,35). Bu durumda ADEİ hemen kesilmelidir. ARB tedavisine geçilmelidir; ancak ARB tedavisinde de anjyoödem vakaları bildirilmiştir (36).

2.10.2.6. Nötropeni

Kollajen vasküler hastalığı olanlarda ve renal yetersizlikte daha çok görülür.



Şekil-6: ADEİ'nin potansiyel yan etkileri

2.10.3. ADE İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

Gebelik, çift taraflı renal arter stenozu, bilinen alerji veya hipersensitivite durumları ve hiperpotasemidir. Çoğunlukla 2.5-3.0 mg/dl'nin (220-265 µmol/L) üzerindeki serum kreatinin değerleri eşik değer olarak kabul edilir. Ancak hafif renal yetersizlikte istenen genel faydalar elde edilebilir (37).

2.11. UZUN DÖNEM KARDİYOVASKÜLER KORUMADA ADEİ

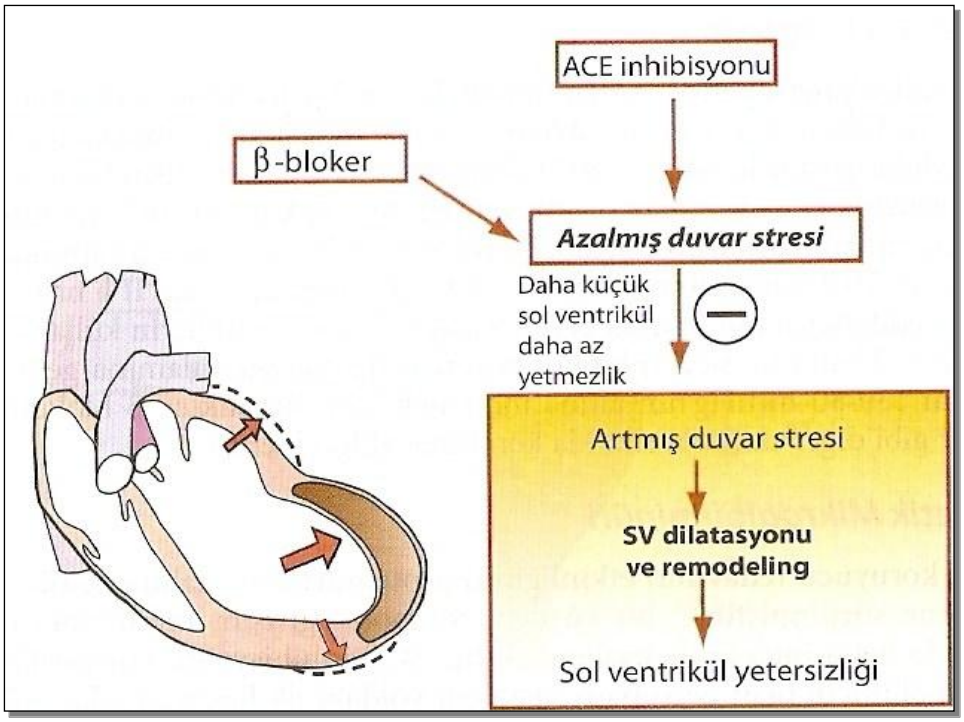
Diüretik veya β-bloker tedavisi ile görülebilen artmış yeni diyabet oluşumu yerine ADEİ kullanımı, hipertansifler, kalp yetersizliği olan ve kardiyovasküler rİsk altındaki hastalarda yeni diyabet oluşumunu azaltabilir (30, 38-41) .

ADE inhibitörü kullanımının , yüksek riskli hastalarda koroner arter hastalığına karşı koruyucu olduğunun (42) gösterilmesinin yanında , korumanın düşük riskli grupları da kapsadığı iddia edilmiştir (43) . Üç majör ADEİ koruma çalışması olan HOPE, EUROPA ve PEACE'i içeren meta-analiz; kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI ve felcin kombine sonucu ($p < 0.0001$) için risk oranında %18'lik bir azalma saptamıştır.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri direkt antianginal değildirler (44). Bu ajanların, adrenerjik aktivasyonu azaltarak ve endotel fonksiyonunu düzelterek miyokardiyal oksijen ihtiyacı üzerindeki art yükü azaltıcı indirekt bir anti-iskemik etki gösterdiği belirtilmelidir (45). Uzun dönemde koroner baypas ihtiyacını azaltsalar da perkutanöz koroner girişim ihtiyacını azaltmazlar (43). Koroner cerrahi ADE inhibisyonu ile düzeltilebilecek nörohumoral mekanizmaları aktive etse de, cerrahi sonrası erken dönem kullanımında kinapril ilk üç ay içinde beklenmedik bir şekilde kardiyovasküler olayları azaltmak yerine arttırmıştır (46) .

2.12. POSTENFARKT SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNDA VE REMODELİNGDE ADEİ

ADEİ, sol ventrikülde yeniden yapılanma (remodeling) ve re-enfarktüs riskini azaltır (şekil-7). Miyokard enfarktüsü sonrasında artmış duvar stresi Laplace'in kanununa göre istenmeyen remodeling ve sol ventrikül yetersizliğini arttırır. ADE inhibisyonu, postenfarkt sol ventrikül dilatasyonunu azaltır ve daha iyi bir sol ventrikül fonksiyonu sağlar. Sonuçta ADEİ ile daha yararlı bir remodeling gerçekleşmiş olur (20).



Şekil-7: Postenfarkt remodeling.

3. KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME (KABG) OPERASYONU

3.1. TARİHÇE

Bugün koroner arter hastalığı (KAH) ile ilgili en eski belgeler IÖ 1550'li yıllarda yaşamış olan antik Mısırlılar'a dayanmaktadır. KAH'na yönelik cerrahi girişim düşüncesi ilk defa 1899 yılında Francois Franck tarafından ortaya atılmıştır. Franck angina pektorisli hastalarda ağrıyı ortadan kaldırmak amacıyla sempatektomiyi önermiştir. Bu düşünceyi 1916 yılında Bükreş'te Jonnescu, servikotorasik kordonu bilateral çıkartarak gerçekleştirmiştir. 1932 yılında Cleveland'lı Claude Beck, KAH cerrahisinde yeni bir aşama yapmıştır. Perikard ve epikardın mekanik olarak tahriş edilmesine ve böylece epikarddan miyokardın içerisine doğru yeni kılcal kan damarlarının gelişmesini amaçlayan binlerce hayvan deneyi yapmıştır. 1935 yılında Gross ve daha sonraları yine Beck, koroner sinüsün bağlanması ile miyokard kan akımının arttırılabileceğini öne sürmüşlerdir. 1943-1948 yıllarında Beck, koroner sinüsün arasına ven grefti koyarak, 'koroner venlerin arteriolizasyonu' ile ilgili çalışmalar yapmıştır.

Miyokard revaskülarizasyonunda önemli bir çığır açan Kanada'lı cerrah Gordon Murray, 1937 yılında internal mammaryan arteri miyokard içine gömerek, internal mammaryan arterin miyokard sinüzoidleri ile anastomozlar geliştireceğini ileri sürmüştür. Yapılan deneylerde arterin tıkandığının görülmesi üzerine Murray bu fikrinden vazgeçmiştir. 1946 yılında bir başka Kanada'lı olan Vineberg ise köpeklerde yaptığı deneylerde İMA'in yüksek oranda açık kaldığını gözleyerek aynı görüşü savunmuş ve İMA'in insan sol ventrikül duvarına implante edilmesini ilk defa 1950 yılında gerçekleştirmiştir.

1958 yılında selektif koroner arteriografinin ilk defa Mason Sones tarafından uygulanmasından sonra, arteryel implantasyonları objektif bir şekilde değerlendirmek mümkün olmuştur. Sones'in implante edilen arterin yüksek oranda açık kaldığını göstermesi üzerine, bu konuda daha ileri metodlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Neticede 1960-1967 yılları arasında pek çok merkezde arter implantasyonları yapılmış, ancak aorto-koroner baypas ameliyatlarının ortaya konması ile bu yöntem popülerliğini kaybetmiştir. Koroner arter tıkanıklığına yönelik ilk direkt cerrahi

girişim yine Murray tarafından gerçekleştirilmiştir. 1950 yılında deneysel olarak koroner arterlerin arasına ven greftleri yerleştirilmiştir. 1956-1959 yıllarında Longmire, Canon ve Bailey koroner endarterektomiyi yaygın bir şekilde uygulamışlardır. 1963 yılında Sauvage, köpeklerde juguler ven ile aorto-koroner baypas çalışmaları yapmıştır. İlk defa safen venini bir baypas grefti olarak kullanma fikri ise Edward Garret ve Michael DeBakey'e aittir.

1967-1968 yılları arasında koroner arter hastalığında, direkt miyokardiyal revaskülarizasyona yönelik baypas ameliyatları, ABD'de üç büyük merkezde gelişmiştir. Bu merkezler Cleveland Clinic (Ohio), University of Wisconsin (Milwaukee) ve New York University (New York) dir. Cleveland Clinic'de Rene Favaloro ve Donald Effler, ilk defa bir safen venini sağ koroner artere tatbik ederek aorto koroner baypas yapmışlardır. Kısa bir süre sonra Milwaukee'de Dudley Johnson ve arkadaşları aynı işlemi sol koroner artere uygulamışlardır. 1968' de New York'da Gren ve Tice, LAD artere anastomoz etmişlerdir (E6=47). Günümüzde KABG'nin daha az invazif formları hakkında tartışmalar süregelmektedir. Ancak KABG'nin altın standardı olan KPB ile hasta damarının tamamının incelenebilme ve tamamen kansız bir ortamda greftlenebilme avantajları göz önünde bulundurularak, bu yeni tekniklerin kullanabilirliği ve uzun dönemde sağlayacakları faydalar dikkatlice incelenmelidir.

3.2. PREOPERATİF DEĞERLENDİRME

Kardiyak anatomi ve hemodinami hakkında bilgi sahibi olmak üzere hastanın anamnezi, fizik muayenesi, laboratuvar testleri ve kateterizasyon verileri dikkatlice incelenmelidir. Ciddi bir postoperatif morbidite sebebi olan serebrovasküler komplikasyonlar nedeni ile, herhangi nörolojik defisit veya bulgu dikkatle değerlendirilmelidir. Hastada respiratuar, renal fonksiyonlar ve koagülasyon mekanizmaları dikkatle incelenmeli, varsa herhangi bir enfeksiyon varlığı gözden kaçmamalıdır. Hastalarda var olan diyabet, hipertansiyon, endokrinolojik bozukluklar gibi kronik hastalıkları, preoperatif ve postoperatif olarak dikkatle izlenmeli, kontrol altında tutulmalıdır. Hastanın kullandığı ilaçlar ile ilgili gerekli ayarlamalar yapılmalı, postoperatif devamlılığı sağlanmalıdır. Koroner enfarktüsün akut fazında opere edilen

pek çok hastaya koagülasyon sistemini modifiye eden ilaçlar verildiğinden, intraoperatif ve postoperatif dönemde kanama problemleri olabilir. Cerrahi öncesinde bu ilaçların bilinmesi, gerekli farmakolojik önlemlerin alınmasında veya gerekli kan ürünlerinin temininde kolaylık sağlayacaktır. Hastalara anestezi indüksiyonu öncesinde, operasyon sırasında ve postoperatif dönemde, mediastinit gibi ciddi enfeksiyonları önlemek üzere verilen geniş spektrumlu antibiyotikler nedeni ile hastalarda alerji öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır. Kararsız iskemisi olan hastalara preoperatif intra-aortik balon pompası (İABP) uygulaması gerekebilir. Bu durum intraoperatif hemodinamiyi düzeltirken, erken cerrahi dönemde de stabilizasyonu kolaylaştırır.

Hastalara ve yakınlarına KABG öncesinde işlemin amacı ve sonuçları mutlaka ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Ayrıca böylesi önemli bir cerrahi prosedür öncesinde hasta, zaten var olan anksiyetesini arttırmayacak şekilde cerrahinin potansiyel risk ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmelidir. Hasta ve yakınları ile preoperatif hazırlıklar sırasında geçirilen zamanlar postoperatif dönemde daha az komplikasyon ve daha sağlıklı bir süreç sağlayacaktır.

Hastaların preoperatif dönemde sıklıkla kullandıkları ilaçlardan asetilsalisilik asit, klopidogrel, warfarin, yaratabileceği intraoperatif kanama problemleri nedeniyle operasyondan 5-7 gün önce –ilacın türüne göre- kesilmelidir. Preoperatif kullanılan ilaçlardan beta reseptör blokörlerine postoperatif dönemde devam edildiği taktirde bu ilaçların supraventriküler taşikardi insidansını azalttığı artık bilinmektedir. Digoksin, yüksek ventriküler hızlı atriyal fibrilasyon olmadığı sürece operasyondan 36 saat önce kesilmelidir. Kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlara operasyon sabahına kadar devam edilmelidir. Hastalar ayrıca operasyon sabahı anksiyete yönünden sedatize edilmelidir.

3.3. KABG'DE EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIM

Kalp cerrahisinin erken dönemlerinde en önemli problem, kalbin manipülasyonu sırasında total vücut dolaşımının sağlanamaması idi. Geçici süreler için hipotermik kardiyak arrest tekniği veya atan kalp üzerinde çalışma gibi tekniklerin o zamanlar ciddi kısıtlamaları vardı ve kardiyak cerrahideki gelişim yavaş ilerliyordu. 1953 yılında, 20 yıllık bir laboratuar çalışmasının ardından Gibbon, bir pompa oksijenatör eşliğinde kardiyopulmoner baypas (KPB) ile ilk başarılı açık kalp cerrahisini gerçekleştirmiştir. Gibbon'un bu öncü çalışması yüksek biyolojik mühendislik teknolojisi, heparinin antikoagülan olarak kullanımı ve kardiyovasküler fizyolojinin anlaşılması sayesinde gerçekleşmiştir.

Günümüzde ekstrakorporeal dolaşım, KABG ve diğer bütün açık kalp yaklaşımları için güvenilir ve kabul edilen bir teknik halini almıştır. KPB vücut fizyolojisini en fazla taciz eden yaklaşımlardan bir tanesidir. Derin hipotermik sirkulatuar arrest yelpazenin en uç noktasını oluşturur. KPB'ın esasını sistemik venöz kanın her iki vena kavadan ya da sağ atriyumdan yönlendirilerek bir venöz rezervuarda depolanması, suni bir oksijenatörde oksijen-karbondioksit alışverişi sağlanması ve bir mekanik pompa ile tekrar arteryel sisteme (aorta, aksiler arter, iliak sistem, femoral arter gibi) pompalanması oluşturur. Günümüzde genellikle membran oksijenatörler tercih edilmektedir. Mekanik pompa olarak roller ya da sentrifugal pompa kullanılabilir. Kanın ekstrakorporeal sirkülasyonu sırasında sadece silikon ya da heparinize silikon kaplı tüp setlerinden yararlanılır.

KPB sırasında birçok fizyolojik değişim meydana gelir. Perfüzyon akım miktarı, perfüzatın ısısı, sistemik ve pulmoner venöz basınçlar, hematokrit, arteryel oksijen düzeyi ve karbondioksit basıncı gibi faktörler hastanın ihtiyacına göre ayarlanabilir. Dışarıdan kontrol edilebilen bu değişkenlerin yanı sıra, vücudun KPB'a fizyolojik yanıtını oluşturan ve kontrolü gereken hastaya ait değişkenler de mevcuttur. KPB sırasında sistemik vasküler rezistans değişebileceğinden, hipoperfüzyon veya hiperperfüzyon gibi potansiyel risk taşıyan durumları önlemek üzere ortalama perfüzyon basıncı belirli aralıklarda tutulmalıdır. KPB'ın amacı yeterli oksijen tüketimini sağlayıp, karbondioksiti geri almak, optimum total vücut perfüzyonunu

sağlayıp metabolik asidoz ve alkalozu önlemek, vücudun kimyasını korumaktır. Güvenli bir KPB minimal fonksiyonel ve/veya yapısal hasar oluşturacak şekilde planlanmalıdır. Bazı hastalarda KPB'a bağlı yan etkiler görülebilmekle birlikte bunlar genellikle minör düzeydedir ve intraoperatif dikkatli monitorizasyon ve KPB'ın 3 saatin üzerine çıkılmaması ile azaltılabilir. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında, kan özellikle oksijenatördeki plastik aksamdan, tüplerden geçerken veya aspiratörle alınırken, hemen her zaman kanın şekilli elemanları üzerinde bir miktar travma oluşur. Özellikle pompanın kendisinden kaynaklanan travma, daha az travmatik sentrifugal pompa ve membranöz oksijenatör kullanımı ile minimale indirilmiştir. Ayrıca KPB sırasında kompleman ve diğer akut faz reaktanlarının aktivasyonu sonucu sistemik enflamatuar yanıt tekniğin hiç istenmeyen yönüdür. Enflamatuar yanıtın şiddeti ve buna bağlı end-organ disfonksiyonu; uzamış pompa süresi sonucu kompleman ve sitokin aktivasyonu ile beyaz küre adhezyon moleküllerinin aşırı artması ve kapiller permeabilitenin bozulmasına bağlıdır. Bu şekildeki enflamatuar yanıtın en ciddi formu, konfüzyon, renal yetmezlik, pulmoner disfonksiyon, düşük dereceli hepatik disfonksiyon, tüm vücutta artmış interstisyel sıvı ve enfeksiyona yatkınlık gibi çeşitli düzeylerde organ disfonksiyonu ile sonuçlanan ve postperfüzyon sendromu olarak adlandırılan klinik tablodur.

KPB sonrası görülebilen hafif koagülopati pompa süresinin uzunluğu ile ilişkilidir. Burada trombosit disfonksiyonu özellikle belirgindir. Trombosit disfonksiyonu rutin KPB vakalarında gözlenmezken, uzamış ve kompleks vakalarda izlenebilir. Bu nedenle KPB sırasında biyolojik yapıya yakın yüzeylerin kullanımı ile kanın şekilli elemanları üzerindeki travma azalırken, fibrinolizisi azaltan ve proteazların inhibisyonunu sağlayan farmakolojik ajanların kullanımı ile de uzamış ekstrakorporeal dolaşımın koagülopatik etkisi azalmış olur.

3.4. KABG'DE ANESTEZİ

Miyokard revaskülarizasyonunda son yıllardaki en önemli atılım anestetik tekniklerdeki gelişmelerdir. Anestezist, hastanın öyküsündaen, fizik muayenesinden ve laboratuavar sonuçlarından yola çıkarak en uygun anestetik seçimini yapmalıdır. Anestezist hastanın fizyopatolojik durumunu dikkatle incelemeli, operasyon sırasında kullanılan ajanlar arasında olası potansiyel zararlı etkileşimleri önlemelidir. Anestezist operasyonun her safhasında miyokardiyal oksijen arz/talebinin kontrolünden sorumludur. Miyokardiyal oksijen arz/talebi arası denge, yeterli sıvı replasmanı ile intravasküler hacmi, kardiyak outputu yeterli kılarak, anestetik ajanlarla miyokard kontraktilitesini kontrol ederek, kan basıncını ve kalp hızını kontrol etmeye yönelik gerekli vazokonstriktör ve vazodilatör ajanları vererek periferik vasküler rezistansı ayarlayarak dikkatle kurar. Miyokardiyal oksijen talebinin doğrudan belirleyicileri kalp hızı, kontraktilite, afterload ve miyokardiyal ısı derecesidir.

3.5. KABG'DE STANDART CERRAHİ TEKNİK

Son 40 yılda koroner arter cerrahisinde çok önemli gelişmeler olmuştur. Bu süreçte cerrahların kendi kişisel tecrübelerine kattığı küçük, özel farklılıklar olsa da, gelişen bazı prensip ve stratejiler, diğer bütün tekniklerin nazarında altın standardı temsil etmektedir. Standart KABG ameliyatlarında safen ven çıkarıldığı sırada dikkatli bir kanama kontrolü ile median sternotomi yapılır. Daha sonra internal mammaryan arter pedikülü serbestlenir ve KPB için gerekli hazırlıklar yapılır. KPB'a geçilmeden önce hasta sistemik koagülasyon amacı ile önceden hesaplanmış dozda (3mg/kg) heparinize edilir ve antikoagülasyonunun uygunluğu çizilen ACT (activated clotting time) çizelgesi ile takip edilir. Aortik kanülasyon için seçilen lokalizasyon perikarda yakın, innominate arter proksimalinde olmalıdır. Aortik kanülün innominate artere dönük olmasını önlemek için kanülasyon yeri aortanın hafif solunda olmalıdır. Aorta kanülü pompaya bağlandıktan sonra varsa hattaki hava

çıkarılır. Venöz kanülasyon sağ atriyal appendiksten çift orifisli venöz kanül ile yapılır. Bu noktadan sonra KPB'a geçilerek sistemik hipotermi uygulaması ile vücut ısısı 32-34 ^{o}C'ye indirilir. Pompa süresinin uzun süreceği düşünülen vakalarda daha derin hipotermi uygulanabilir. Kademeli soğutma yapıldığı sırada, aort köküne kardiyopleji solüsyonunu vermek ve aortik kros klemp sonrasında ventrikül dekompresyonunu sağlamak üzere küçük bir katater yerleştirilir. Vücut ısısı 32-34 ^{o}C'ye indiğinde ve akım stabilleştiğinde, aortik kanülün proksimali ile kardiyoplaji kateteri arasına kros klemp yerleştirilir. Asendan aortanın aterosklerotik olabileceği düşünülerek aortik kros klemp, serebrovasküler sisteme ve vücudun geri kalanına olabilecek plak embolileri nedeniyle dikkatlice yerleştirilmelidir. Asendan aortanın yaygın aterosklerotik plaklı olması veya şüphesi olduğu durumlarda, aortik kanülün ve kros klempin güvenli bir şekilde yerleştirilebilmesi için az plaklı bir saha bulmak üzere, asendan aortanın ultrasonik taraması faydalı olacaktır. Aortik kros klempin yerleştirilmesi ile birlikte aorta köküne soğuk kardiyopleji infüzyonuna başlanır, soğuk kan kardiyoplejisi infüzyonunu takiben, kalpte hemen her zaman anında diastolik arrest gerçekleşir. Arrest sonrası kalp gevşek hale gelir ve kolayca manipüle edilir.

3.6. AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Kardiyopulmoner baypas ve açık kalp cerrahisi birçok sistemin etkilenmesine neden olduğu için komplikasyon oranı yüksek bir cerrahi girişimdir. Toraks Cerrahları Cemiyeti (STS)'nin 1996'da yayınladıkları 165,867 vakalık koroner baypas serisinde komplikasyon oranları tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Açık kalp cerrahisi sonrası görülebilecek komplikasyonlar

A-Cerrahi komplikasyonlar • Kanama ve kanamaya bağlı reoperasyon %2.23 • Diğer kardiyak nedenlere bağlı reoperasyon %0.81 • Perioperatif MI %1,28
B-Enfeksiyon • Sternomediastenitler %1.33 • Safen insizyonunda enfeksiyon %1.35 • Septisemi %0.94 • Üriner sistem enfeksiyonu %1.42 • Pnömoni %2.33
C-Nörolojik komplikasyonlar • Deliryum %2.28 • Geçici inme %2.9 • Kalıcı inme %1.21
D-Solunum sistemi komplikasyonları • Uzamış ventilasyon %5.7 • Pulmoner emboli %0.37 • ARDS %1.03
E-Renal komplikasyonlar • Böbrek yetmezliği %3.09 • Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği %0.9
F-Diğer komplikasyonlar • GİS komplikasyonları %2.35 • Kardiyak arrest %1.6 • Tamponat %0.38 • Atriyal fibrilasyon %6 • Kalp bloğu %0.74

3.6.1. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Solunum Problemleri

Açık kalp cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyon solunum problemleridir. Sternotomi, torakotomi ve toraks drenleri operasyon sonrası ağrıya neden olur. Ağrı, derin nefes alma ve öksürme fonksiyonunu ciddi derecede azaltır. Ayrıca frenik sinir zedelenmesi sonucunda diyafragmatik disfonksiyon gelişebilir. Anestezi altındaki hastada intraabdominal organların yukarıya doğru baskısı diyafragmanın yükselmesine neden olur. Ameliyat esnasında ve sonrasında sol kalp doluş basıncının yükselmesi alveoler ödeme ve kapiller geçirgenliğin artmasına neden olabilir. Tüm bu etkenler nedeniyle solunum yapısı ve derinliği ameliyat sonrası dönemde bozulur.

Açık kalp cerrahisi sonrası en sık gelişen solunumsal problem yaklaşık %70 olguda atelektazidir. Kardiyopulmoner baypas sırasında genellikle akciğerler ventile edilmez ve kollabe olmasına izin verilir. Akciğerler reekspanse olduğunda değişik derecelerde atelektazik alanlar kalır. Atelektazi ve akciğer volümünde azalmaya bağlı olarak ventilasyon/ perfüzyon oranı bozulur ve şantlar açılır. Bu klinik olarak arteryel PaO2'de azalma ve hemoglobin satürasyonunda düşme olarak gözlenir (48).

Atelektazi dışında sıklıkla plevral effüzyon, pnömotoraks, bronkospazm ve pnömoni de görülebilmektedir. Ameliyat sonrası bronkospazmın nedenleri; pulmoner ödem, önceden var olan hastalığın şiddetlenmesi, sekresyonlar, soğuk anestezik gaz ve hassas kişilerde beta bloker ilaç kullanımıdır (48). Daha nadir olarak pulmoner ödem, hemoraji, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) ve pulmoner emboli görülebilmektedir (49).

3.6.2.Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Kanama

Hastaların yaklaşık %3'üne erken dönemde kanama veya kardiyak tamponat nedeniyle reeksplorasyon uygulanmaktadır. Ameliyatın kısa sürmesi, teknolojinin ilerlemesi ile daha az travmatik oksijenatör ve ekstrakorporeal dolaşım hatları, hastaları ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında kanama diyatezi açısından iyi incelenmesi ve otolog kan transfüzyonu gibi gelişmelerle kanamaya bağlı reeksplorasyon oranlarında azalma olmuştur (50). Son teknikler sayesinde kardiyopulmoner baypas, kan transfüzyonu yapılmadan uygulanabilir hale gelmiştir

(51). Açık kalp operasyonlarından sonra herhangi bir saatte 10 cc/kg/sa'den fazla kanama olması veya 3 saat arka arkaya 5 cc/kg/sa kanama olması reeksplorasyon için endikasyondur (49). Açık kalp ameliyatlarından sonra 800-1200 cc/24 saat'lik toplam drenaj normal sınırlarda kabul edilebilir. Postoperatif dönemde sebat eden 5 cc/kg/sa düzeyindeki kanama durumunda trombosit sayısı kontrol edilerek koagülometrik incelemeler yapılmalı, heparin nötralizasyonu kontrol edilmelidir (51).

Açık kalp ameliyatlarından sonra meydana gelen kanamaların çoğunda cerrahi olarak düzeltilebilecek nedenler mevcuttur. Koagülopatiler ve heparinin eksik nötralizasyonu akıldan çıkarılmamalıdır.

Trombositlerin sayısında azalma ve fonksiyonlarında bozukluk en sık karşılaşılan sorundur. Kardiyopulmoner baypas esnasında hemodilüsyon ve artmış travma sebebiyle trombosit sayısı azalır. Kardiyopulmoner baypasın uzadığı durumlarda trombosit sayısındaki düşüş daha fazla olur. Sorunsuz bir açık kalp ameliyatından sonra trombosit sayısı 100,000/mm³ altına genellikle düşmez; ancak trombosit fonksiyonları deprese olur ve kanama zamanı postoperatif ilk birkaç saatlik periyotta uzamış olarak bulunur (49,51,52). Preoperatif dönemde kullanılan antiagreganlar, karbenisilin, tikarsilin, piperasilin gibi bazı antibiyotikler de kanama zamanını uzatırlar.

Pıhtılaşma faktör eksikleri (genellikle faktör V ve VIII) , genellikle altta yatan bakteriyel endokardit mevcudiyetinde görülen dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) durumlarında da kanama problemleri görülür. Faktör V ve VIII eksikliğinde hastaya taze donmuş plazma verilmelidir (53).

3.6.3. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen İntraabdominal Komplikasyonlar

Açık kalp cerrahisi sonrasında gelişen intraabdominal komplikasyonlar nadir görülmekle birlikte ağır ve mortalitesi yüksek komplikasyonlardır. İnsidansı % 0.12 ile %2 arasındadır (54,55). Son otuz yılda insidansta bir artış olduğu gözlenmiştir (56). Bunun nedeni olarak da bu dönemde daha fazla kompleks operasyonların yapıldığı, daha yaşlı ve riskli hastaların ameliyata alındığı ve daha fazla reoperasyonun yapıldığı öngörülmektedir (57).

Sıklıkla düşük kardiyak debi, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği veya santral sinir sistemi hastalıkları gibi komplikasyonların bir parçası olarak karşımıza çıkar. Açık kalp ameliyatı geçiren hastalara tanı amaçlı invazif girişim yapılabilmesi de oldukça sıkıntılı ve zor bir durumdur. Bu nedenlerle hastalarda tanı gecikebilmektedir. İntraabdominal komplikasyonların erken saptanması ve tedavisi, mortalitenin düşürülmesinde oldukça önemlidir (58).

Bu komplikasyonların çoğu iskemik kökenlidir (54,55,58). Kardiyopulmoıner baypas sırasında hepatik arterin akımı azalmaktadır (59). Sıklıkla postoperatif hipotansiyon sonrasında pankreatik hücre hasarı oluşmaktadır (60). Akut taşsız kolesistit atakları ve üst gastrointestinal sistem kanamaları ile iskemi arasında ciddi bağlantı olduğu bilinmektedir (61). Ameliyat öncesi hipotansiyon, uzamış kardiyopulmoner baypas, vazokonstrüktör ajanlar, kanama ve eşlik eden vasküler hastalıklar yalnız başlarına veya kombine olarak mukozal kanlanmanın azalmasına, mukozal zarara ve organ hasarına neden olabilmektedir (54,55,58). Periferik emboli diğer bir majör faktördür. Mikrotromboemboli ve solid debrisler özellikle kalp kavitelerinin açıldığı operasyonlarda periferik iskemiye neden olabilmektedir (58). Kalbin iç yüzeyindeki sütür hatları da trombosit agregasyonuna ve trombüs formasyonuna neden olabilmektedir (62).

3.6.4. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Sternomediastenitler

Açık kalp cerrahisi sonrasında mediastenit gelişme insidansı %0.75-1.4 arasındadır ve hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Mediastenit tedavisi zor olan bir komplikasyondur, bunun nedeni de mediastenin kanlanmasının az olması ve kör poşların bulunabilmesidir. Kemiğin kanlanmasının bozulması, dikiş materyalleri ve kullanılan protezler mediastenit gelişimini arttırmaktadır (63).

3.6.5. Böbrek Yetmezliği

Açık kalp cerrahisi sonrasında renal disfonksiyon yaklaşık olarak hastaların %30'unda gelişir. Serum kreatinin değerlerinin 2.5 mg/dl'nin üzerine çıktığı ciddi renal disfonksiyon oranı %7'dir(64-67). Kardiyopulmoner baypas süresince böbrek

kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı %25-75 oranında azalır. Bu durum ameliyat sonrası birinci günde kısmi olarak düzelir. Böbrek fonksiyonundaki bu azalma kardiyopulmoner baypas sırasındaki hipotansiyon, vazokonstrüksiyon, hipotermiye bağlanmaktadır. Ayrıca kardiyopulmoner baypas süresi ile renal disfonksiyon arasında kesin bir ilişki vardır (49,68). Renal disfonksiyonun diğer nedenleri arasında renal arterin embolik ve trombotik oklüzyonu da bir sebep olarak gösterilmektedir.

Renal yetmezlik gelişmesindeki en önemli etken düşük kardiyak debidir. Kalp debisinin arttırılması renal disfonksiyonun düzelmesi için önemlidir. Açık kalp ameliyatlarından sonra gelişen renal yetmezlik genellikle akut tübüler nekrozdur. Mannitol ve diüretiklerin akut tubuler nekroz gelişimini engelledikleri bilinmektedir. Furosemid, kardiyopulmoner baypas esnasında verildiğinde renal kan akımını arttırıcı etki gösterir. Ayrıca düşük doz dopamin infüzyonunun ($\leq$ 5µg/kg/dk) renal kan akımını arttırıcı etkisi vardır (63).

3.6.6. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Nörolojik Komplikasyonlar

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen nörolojik komplikasyonların çoğu kardiyopulmoner baypas sırasındaki hava embolisi, partikül embolileri, tromboemboli, hipoksi, hipotansiyon, karotis darlığının veya santral sinir sistemi hastalığının alevlenmesi ile oluşur (49,69). Nadiren assendan aortaya konulan kanülün yanlış yönlenmesi ile de nörolojik komplikasyonlar oluşabilmektedir (49). Hastaların %2'sinde ölüm ve sekel bırakan inme, %3'ünde serebral enfarktüse bağlı geçici fonksiyonel bozukluk görülmektedir (49,70).

Nörolojik problemler, genellikle hastaların anestezik ve kas gevşeticilerin etkisinden kurtulduğu dönemde ilk 24-48 saat içinde saptanır. Eğer hasta ameliyat sonrası dönemde tam olarak uyanma göstermiyorsa mutlaka anestezik ajanların eliminasyonu değerlendirilmelidir. Ameliyat sonrası komatöz hastaların prognozu daha kötüdür (71). Nörolojik defisit saptandığında mutlaka nöroloji konsültasyonu istenmelidir. Bilinci yerinde ancak bulanık olan hastalarda mevcut olan kafa içi basıncını azaltmak için mekanik ventilasyon uygulanabilir. Mannitol, diüretikler ve steroidler tedavi amacıyla kullanılabilmektedir. Bu hastalarda sistemik antikoagülan tedavi verilmemelidir (49,70). Çünkü mevcut tablo kanamaya bağlı olabilir. Ayrıca

iskemik enfarkt durumlarında da antikoagülanlar, enfarkt alanı içine kanamaya neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (49).

Ameliyat sonrası fokal nöbet geçiren olgularda en muhtemel sebep embolidir. Ancak sıvı fazlalığı, elektrolit dengesizliği ve hipoksi durumlarında da nöbet gelişebilmektedir. Nöbet tespit edildiğinde serum elektrolitleri, kalsiyum, magnezyum, kan üre azotu, kreatinin, kan şekeri ve arter kan gazları en kısa sürede değerlendirilmelidir. Nöbet atağı intravenöz fenitoin ile durdurulmalıdır.

Açık kalp cerrahisi sonrasında mental durum değişiklikleri (deliryum) hastaların %30'unda görülebilmektedir.

3.6.7. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Gelişen Aritmiler

3.6.7.1. Supraventriküler aritmiler

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen aritmilerden en sık olanı sinüs taşikardisidir. Sinüs taşikardisinden sonra, atriyal fibrilasyon ikinci sıklıkta görülen supraventriküler aritmi tipidir. Bu ikisi açık kalp ameliyatlarından sonra yaklaşık %10-30 oranında görülürler (72-74). Sinüs taşikardisinin tedavisi genellikle altta yatan sebebin tedavi edilmesiyle olmaktadır. Bu nedenle, ağrı, ateş, beta blokerlerin, düşük kalp debisi ve anemi gibi sebepler araştırılmalıdır (49,73). Atriyal fibrilasyonda predominant faktör hastanın yaşıdır. 40 yaş altı hastalarda ameliyat sonrası AF olasılığı %3.7 iken bu oran 70 yaş üzeri hastalarda %28 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (74,75). Atriyal fibrilasyon genellikle postoperatif 2. günde ortaya çıkar. 1 ile 3 gün arasında bu hastaların %80'inde AF digital ve beta blokerlerle sinüs ritmine döner. Bu etki birçok beta blokerin preoperatif ve postoperatif yüksek ve düşük doz kullanımında gösterilmiştir (75). Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası erken dönemde amiodarone kullanımının AF gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Profilaktik olarak amiodarone kullanımını zorlaştıran tek faktör tedavinin postoperatif 7. güne kadar uzatılması zorunluluğudur (76,77). AF veya atriyal flatter varlığında ventrikül hızını azaltabilmek için intravenöz esmolol ve diltiazem kullanılabilir. AF gelişen olguların %10'unda sinüs ritmine dönüş için kardiyoversiyon gerekir. Eğer hastada

hemodinamik bozukluk mevcutsa ve bu tablo gelişlen atriyal fibrilasyon ile artıyorsa kardiyoversiyon için gecikilmemelidir (73).

3.6.7.2. Ventriküler Aritmiler

Açık kalp cerrahisi sonrasında ikinci sıklıkta gelişen aritmi ventriküler tipte erken vurulardır. Burada altta yatan sebeplerin araştırılması (miyokardiyal iskemi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipoksemi veya sempatomimetik ilaç kullanımı gibi) önemlidir. Hastanın ameliyat öncesi dönemde de benzer aritmisinin olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Kronik ventriküler erken vuruları olan hastalarda bunların agreve olması mümkündür (78). Koroner cerrahisi sonrasında gelişen inatçı ventriküler erken vurularda miyokardiyal iskemi ilk olarak akla gelmelidir. Bu hastalarda ilk tercih edilecek ilaç intravenöz lidokain olmalıdır. Bu tedavinin yeterli olmadığı durumlarda amiodarone kullanımı ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gelişimini engellemek için gerekebilir (79).

Açık kalp cerrahisi sonrasında az sayıda hastada ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gelişir. Bu durum genellikle akut miyokard iskemisi, akut miyokard enfarktüsü ve elektrolit dengesizliği durumunda gelişir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gelişen hastalarda tercih edilecek ilaç amiodarone olmalıdır.

3.6.7.3. İleti kusurları

Koroner arter cerrahisi sonrasında ileti bozukluğu görülme sıklığı ortalama %10 civarındadır. En sık sağ dal bloğuna rastlanır. Bunun sebebi sağ dalın hipotermi ve ekstrakorporeal dolaşımın etkilerine hassas olmasıdır. Hastaların sadece %5'inde çoğu kalıcı olmak üzere sol dal bloğu gelişir.

4. MATERYAL – METOT

Çalışmamızda koroner arter baypas greftleme operasyonu uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımının mortalite ve morbidite üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla Kasım 2004- Haziran 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda koroner arter baypas greftleme operasyonu yapılan 400 hasta dosyası ve kayıtları incelendi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Başhekimlik Makamı'nın 01.07.2010 tarihli 6234 sayılı izni alınarak çalışma gerçekleştirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, sigara içme öyküsü, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (AKŞ ≥126 veya dökümante DM tedavisi görenler), hiperlipidemi (HL: LDL değeri ≥130 veya TG değeri ≥300 olanlar), preoperatif atriyal fibrilasyon, preoperatif (90 gün içinde) miyokard enfarktüsü (MI), yakın (son 7 gün içinde) MI varlığı, ejeksiyon fraksiyonu (EF), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığı (Solunum fonksiyon testinde FEV1/FVC değeri ≤ %70 ve reverzibilitesi bulunmayanlar) , fonksiyonel kapasite (NYHA 3-4 olanlar) sınıflaması, kararsız angina pektoris (USAP) varlığı, postoperatif intraaortik balon uygulaması (İABP), postoperatif inotropik destek, postoperatif ventriküler taşikardi/fibrilasyon (VT/VF), postoperatif major olay sıklıkları kaydedildi.

Postoperatif major olay:

- Uzamış yoğun bakımda kalış süresi (≥3 gün)

- Diyaliz ihtiyacı

- Serebrovasküler olay (SVO)

- Postoperatif/peroperatif eksitus olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 18-75 yaş arası hastalar
- İzole koroner arter baypas greft operasyonu uygulanan hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 75 yaş üzeri hastalar
- Romatizmal kalp hastalığı varlığı
- Koroner arter cerrahisi ile birlikte kapak cerrahisi yapılan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (Kreatinin düzeyi ≥ 1.6 mg/dL veya kreatinin klirensi ≤ 50 olanlar. Kreatinin klirensi erkek ve kadınlar için Cockcroft–Gault Formulü kullanılarak hesaplandı.) .
- Preoperatif serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar
- Malignite öyküsü olan hastalar
- Tıkayıcı periferik arter hastalığı olan hastalar
- Acil KABG yapılan hastalar
- Preoperatif İABP ihtiyacı olan hastalar
- Preoperatif VF/VT ve kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) öyküsü olan hastalar
- Preoperatif kardiyojenik şok geçiren hastalar
- Sistemik bağ dokusu hastalıkları ve vasküliti olan hastalar
- İnterstisyel akciğer hastalığı olanlar

Taranan 400 hastadan kriterler doğrultusunda çalışmaya 42'si kadın, 101'i erkek olmak üzere toplam 143 kişi alındı. ADEİ kullanımına göre, kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 grup oluşturuldu. Preoperatif ADEİ kullanımı, ameliyattan önceki 24 saat içerisinde ADEİ kullanımı olması olarak tanımlandı. Çalışmanın primer sonlanım noktası, ilaca bağlı mortalitenin saptanması olarak belirlendi. Bu mortalite, operasyon sonrasındaki 30 gün içerisinde ölüm olması olarak tanımlandı. Sekonder sonlanım noktası; postoperatif AF, postoperatif VT/VF, postoperatif intraaortik balon pompa kontrpulsasyonu, inotropik ajan kullanımı ve postoperatif major olay olarak belirlendi.

4.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS 13.0 for Windows paket programları kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, sınıflandırılmış değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Çalışma popülasyonu preoperatif ADEİ kullanmayanlar ve kullananlar şeklinde iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analizler, tüm verilere normalite testleri uygulandıktan sonra gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise çok gözlü x^2 (Chi-square) veya Fischer'in exact testi ile Continuity correction / Yates düzeltmesi uygulandı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 42'si kadın, 101'i erkek olmak üzere toplam 143 kişi alındı. Olgular, ADEİ kullanan ve kullanmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

ADEİ kullanmayan grupta 19'u kadın (%29.2), 46'sı erkek (%70.8) olmak üzere yaş ortalaması 59.8 ± 8.86 olan toplam 65 kişi mevcuttu. ADEİ kullanan gruta ise 23'ü kadın (%29.5), 55'i erkek (%70.5) olmak üzere yaş ortalaması 58.15 ± 8.59 olan toplam 78 kişi mevcuttu.

BMI ortalaması, ADEİ kullanmayan grupta 27.1 ± 3.66, ADEİ kullanan grupta 28.6 ± 4.42 bulundu. Gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Grupların demografik özellikleri tablo-4'te gösterilmiştir.

	ADEİ kullanmayan	**ADEİ kullanan**
Toplam Kadın n (%)	19 (%29.2)	23 (%29.5)
Erkek n (%)	46 (%70.8)	55 (%70.5)
Yaş ortalaması	59.8 ± 8.86 (min:40, max:74)	58.15 ± 8.59 (min:40, max:75)
VKI ortalaması	27.1 ± 3.66 (min:18.75, max:40.8)	28.6 ± 4.42 (min:18.38, max:41.02)

Tablo-4: Grupların demografik özellikleri

Olguların ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirildiğinde; ADEİ kullanmayan grupta 14 kişide (%21.5), ADEİ kullanan grupta 16 kişide (%20.5) EF'nin %70 ve üzerinde olduğu izlendi. Gruplara göre EF değerleri tablo-5'te gösterilmiştir.

%	ADEİ kullanmayan	ADEİ kullanan
≥70	14 (%21.5)	16 (%20.5)
50-69	28 (%43.1)	20 (%25.6)
30-49	20 (%30.8)	37 (%47.4)
≤29	3 (%4.6)	5 (%6.4)

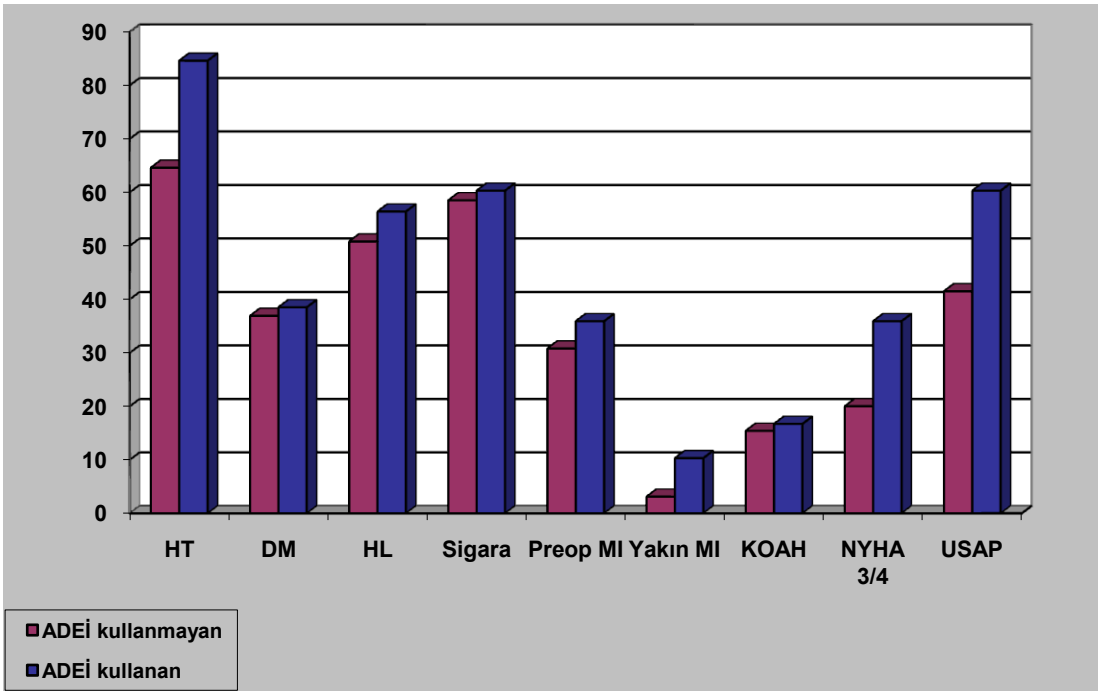
Tablo-5: Gruplara göre EF dağılımları

Grupların preoperatif özellikleri değerlendirildiğinde; ADEİ kullanmayanların 24'ünde (%36.9) diyabetes mellitus (DM), 33'ünde (%50.8) hiperlipidemi (HL), 38'inde (%58.5) sigara kullanım öyküsü, 20'sinde (%30.8) preoperatif MI, 2'sinde (%3.1) yakın MI öyküsü, 10'unda (%15.4) KOAH ve 13'ünde (%20) NYHA 3/ 4 saptandı. ADEİ kullanan grupta ise, olguların 30'unda (%38.5) DM, 44'ünde (%56.4) hiperlipidemi, 47'sinde (%60.3) sigara kullanım öyküsü, 28'inde (%35.9) preoperatif MI, 8'inde (%10.3) yakın MI öyküsü, 13'ünde (%16.7) KOAH, 28'inde (%35.9) NYHA 3/ 4 saptandı. DM, hiperlipidemi, sigara öyküsü, preoperatif MI, yakın MI, KOAH ve NYHA 3/4 varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

ADEİ kullanmayan gruptaki olguların 42'sinde (%64.6), ADEİ kullananların 66'sında (%84.6) hipertansiyon saptandı. ADEİ kullanan grupta hipertansiyon varlığı, kullanmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.01$). ADEİ kullanmayan grupta 27 kişide (%41.5), ADEİ kullanan grupta 47 kişide (%60.3) USAP saptandı. USAP varlığı açısından ADEİ kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ($p=0.039$). Grupların preoperatif özellikleri tablo-6 ve grafik-1'de gösterilmiştir.

	ADEİ kullanmayan n (%)	ADEİ kullanan n (%)	p
Hipertansiyon	42 (%64.6)	66 (%84.6)	**0.01**
Diabetes Mellitus	24 (%36.9)	30 (%38.5)	0.98
Hiperlipidemi	33 (%50.8)	44 (%56.4)	0.61
Sigara	38 (%58.5)	47 (%60.3)	0.828
Preoperatif MI	20 (%30.8)	28 (%35.9)	0.639
Yakın MI	2 (%3.1)	8 (%10.3)	0.112
KOAH	10 (%15.4)	13 (%16.7)	1.0
NYHA 3/4	13 (%20)	28 (%35.9)	0.056
USAP	27 (%41.5)	47 (%60.3)	**0.039**

Tablo-6: Grupların preoperatif özellikleri



Grafik-1: Grupların preoperatif özellikleri (%)

ADEİ kullanmayan grupta 10 kişide (%15.4), ADEİ kullanan grupta 20 kişide (%25.6) LMCA lezyonu saptandı. Gruplar arasında LMCA lezyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.19).

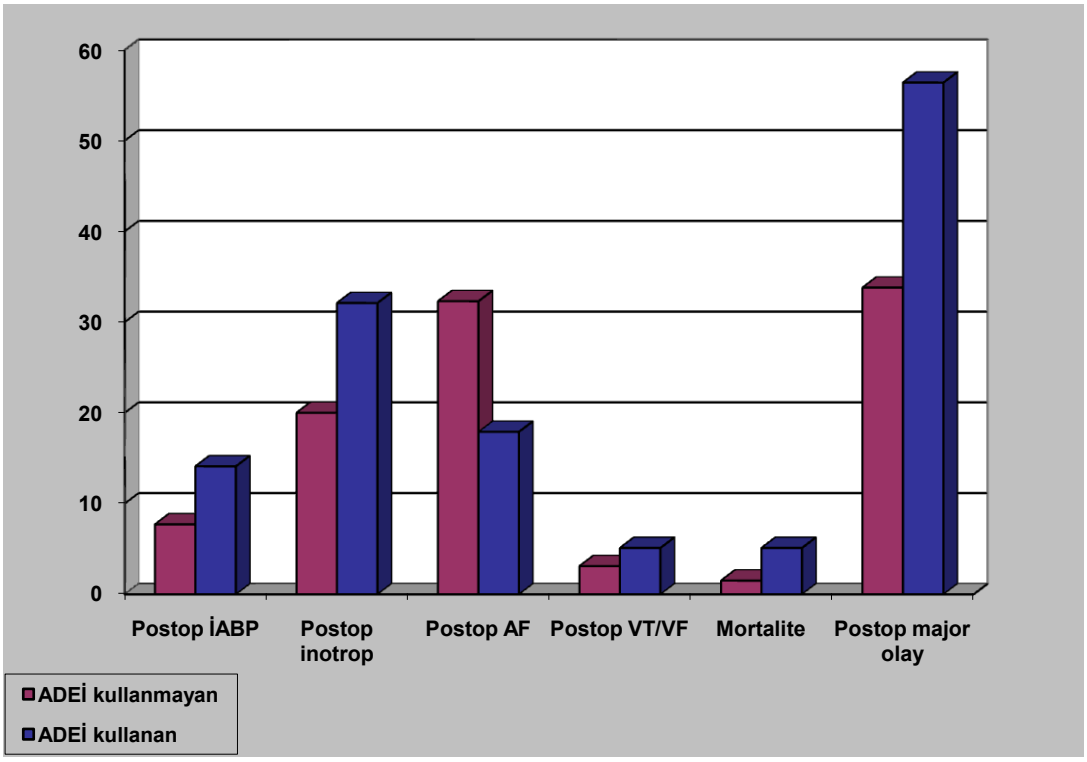
Baypas sayısı incelendiğinde ADEİ kullanmayan grupta (min:1-maks:6) ortalama baypas sayısı 3.22 olarak bulundu. ADEİ kullanan grupta (min:1-maks:5) ise ortalama baypas sayısı 3.35 idi. Gruplar arasında istatistiki fark izlenmedi (p=0.303).

Postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde; ADEİ kullanmayan grupta 5 kişide (%7.7) postoperatif İABP, 13 kişide (%20) postoperatif inotrop kullanımı, 21 kişide (%32.3) postoperatif AF, 2 kişide (%3.1) postoperatif VT/VF, 1 kişide (%1.5) mortalite saptandı. ADEİ kullanan grupta ise 11 kişide (%14.1) postoperatif İABP, 25 kişide (%32.1) postoperatif inotrop kullanımı, 14 kişide (%17.9) postoperatif AF, 4 kişide (%5.1) postoperatif VT/VF, 4 kişide (%5.1) mortalite saptandı. Bu komplikasyonlar bakımından ADEİ kullanmayan ve kullanan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

3 gün ve üzerinde yoğun bakımda kalış süresi, postoperatif diyaliz, postoperatif SVO, postoperatif eksitus ve peroperatif eksitusu içeren postoperatif major olaylar değerlendirildiğinde; ADEİ kullanmayan grupta 22 kişide (%33.8), ADEİ kullanan grupta 44 kişide (%56.4) postoperatif major olay saptandı. Her iki grupta SVO gözlenmedi. Postoperatif major olay, ADEİ kullanan grupta ADEİ kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.007). Postoperatif komplikasyonların gruplara göre dağılımı tablo-7 ve grafik-2'de, postoperatif major olayların gruplara göre dağılımı tablo-8'de gösterilmiştir:

	ADEİ kullanmayan n (%)	ADEİ kullanan n (%)	p
Postoperatif İABP	5 (% 7.7)	11 (% 14.1)	0.34
Postoperatif inotrop kullanımı	13 (% 20)	25 (% 32.1)	0.15
Postoperatif AF	21 (% 32.3)	14 (% 17.9)	0.073
Postoperatif VT/VF	2 (% 3.1)	4 (% 5.1)	0.689
Mortalite	1 (% 1.5)	4 (% 5.1)	0.377
Postoperatif major olay	22 (%33.8)	44 (%56.4)	**0.007**

Tablo-7: Postoperatif komplikasyonların gruplara göre dağılımı



Grafik-2: Postoperatif komplikasyonların gruplara göre dağılımı (%)

	ADEİ kullanmayan	ADEİ kullanan
YBÜ kalış süresi ortalaması (min, max)	2.57 ± 1.29 (min:1, max:7)	3.22 ± 2.21 (min:1, max:14)
Uzamış YBÜ süresi ≥ 3 gün	20 (% 30.8)	39 (% 50)
Postoperatif diyaliz	1 (% 1.5)	1 (% 1.3)
Postoperatif exitus	1 (% 1.5)	3 (% 3.8)
Peroperatif exitus	0	1 (% 1.3)
SVO	0	0

Tablo-8: Postoperatif major olayların gruplara göre dağılımı

Yoğun bakımda kalış süresi ADEİ kullanmayan grupta 2.57 ± 1.29 gün (min:1, max:7 gün) olup, ADEİ kullanan grupta 3.22 ± 2.21 gün (min:1, max:14 gün) olarak saptandı. ADEİ kullanan gruptaki hastaların %50'sinde yoğun bakımda kalış süresinin uzun olduğu izlendi. Yoğun bakımda kalış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (p= 0.012).

6. TARTIŞMA

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, hipertansiyon, kardiyovasküler koruma ve kalp yetersizliği tedavisinde artan bir rol oynamaktadır. ADE inhibitörlerinin koroner arter hastalığı olanlarda, mortalite oranlarını azalttığı ve kardiyovasküler olayları önlediği çalışmalarda gösterilmiştir (1-4). Özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrasında bu etkileri belirgindir (5-7). Bir çok dikkatli, uzun ve büyük çalışmalar sonunda ADEİ'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı hem primer , hem de sekonder koruma sağladığı ve böylece risk faktörlerinin etkilerinden sol ventrikül yetersizliğine dek birçok olayı engellediği ortaya konmuştur.

Koroner arter hastalığı olan birçok kişi bu ilaçları kullanmaktadır. Ancak, ADE inhibitörlerinin koroner arter baypas cerrahisi yapılacak olan hastalarda kullanımı ile ilgili önemli tartışmalar bulunmaktadır. Bazı editörler, ADE inhibitörlerinin preoperatif uygulanmasının erken postoperatif dönemde hipotansiyon ve renal disfonksiyon ile sonuçlanan sistemik vasküler rezistans azalması ve vazoplejiye neden olduğunu ve postoperatif inotrop ihtiyacını arttırdığını öne sürmektedir (9-12). Diğer yazarlar ise preoperatif ADE inhibitörü tedavisinin kardiyak cerrahiye giden hastalarda hipotansiyona yol açmadığını ve güvenle kullanılabileceğini belirtmektedir (13-15). Lazar ve arkadaşları ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerinin yanında vasküloprotektif ve antiaterojenik etkileri ile, kardiyak cerrahi uygulanacak olan hastalarda perioperatif iskemi ve kardiyovasküler olayları azaltarak faydalı olabileceğini, bu nedenle tüm koroner arter baypas greft operasyonu uygulanacak olan hastalara preoperatif dönemde uygun dozda verilmesini önermektedir (80). Devbhandari ve arkadaşları, İngiltere'de cerrahların kardiyak cerrahi öncesinde ADE inhibitör tedavisinin kullanımının devam edilmesi ya da kesilmesi konusundaki görüşlerini değerlendiren çalışmasında, katılımcıların %35'inin operasyon öncesinde vazodilatasyon, postoperatif inotrop ihtiyacı nedeniyle ADE inhibitörlerinin kesilmesi gerektiğine inandığını, ancak katılımcıların %60'ının kesilmesinin gerekli olmadığını belirttiklerini göstermiştir (81).

Literatürde, preoperatif ADEİ kullanımının postoperatif inotropik ajan kullanımı için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (82-85, 86-89). Bertrand ve

arkadaşları, kronik olarak ADEİ tedavisi alan ve operasyon sabahında ADEİ kullanan hastalar ile ADEİ tedavisi sonlandırılan hastaların karşılaştırıldığı küçük, randomize çalışmasında; ADEİ alan grupta vazokonstrüktör tedavi gerektiren daha ağır hipotansif atakların olduğunu göstermiştir (87). Carrel ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar gösterilmiştir (84).

Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak ADEİ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında postoperatif inotrop kullanımı ADEİ kullanan grupta daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.15). Bu durumun çalışma popülasyonumuzun sınırlı sayıda olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte diğer birkaç çalışmada da ADEİ tedavisi ile kardiyak cerrahi sonrası vazopleji arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (90,91).

Kardiyak cerrahi sonrası hipotansiyon ve volüm yükünün yeni başlangıçlı postoperatif AF için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (92). Ayrıca, inotropik ajanların ve/veya vazokonstrüktörlerin preoperatif kullanımı kardiyak cerrahi sonrası aritmi riskini arttırabilmektedir (93,94). ADEİ tedavisinin atriyal remodeling ve afterloadda azalmaya sekonder olarak sol atriyal genişlemede azalma sağladığı ve postoperatif atriyal fibrilasyonu önlediğine dair kanıtlar giderek artmaktadır (95,96). Bununla birlikte, White ve arkadaşları, KABG ve kapak operasyonuna giden hastalarda preoperatif ADEİ tedavisinin postoperatif AF olaylarını azaltmasını gösterme konusunda başarısız olmuşlardır (97). Miceli ve arkadaşlarının çalışmasında preoperatif ADEİ tedavisinin postoperatif AF riskini arttırdığı gösterilmişir (82). Çalışmamızda ise ADEİ kullanan grupta, ADEİ kullanmayan gruba göre postoperatif AF sıklığı daha düşük saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0.073).

Perioperatif hipotansiyon kardiak cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif renal disfonksiyon gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür, bununla birlikte kardiyak cerrahi sonrası renal disfonksiyonun ADE inhibitörü kullanımı ile ilişkisi tartışmalıdır (98). Colson ve arkadaşları ve Licker ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, cerrahi öncesi akut ADE inhibitörü uygulamasının plasebo ile karşılaştırılmasında kreatin klirensinin korunduğunu göstermiştir (99-10). Bununla birlikte ADE inhibitörlerinin

uzun dönem kullanımının böbrek fonksiyonları üzerine etkisi farklı olabilmektedir. Rady and Ryan'ın yaptığı çalışmada kronik olarak ADE inhibitörü kullanan ve kardiyak cerrahi geçiren hastalarda ADE inhibitörü ile postoperatif renal yetmezlik arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (101).

Farklı olarak Arora ve arkadaşları, yaptıkları geniş gözlemsel çalışmada, preoperatif ADE inhibitörü kullanımı ile akut renal yetmezlik arasında ilişkiyi göstermişlerdir (102). Yine Miceli ve arkadaşlarının yaklaşık 10000 hastalık serisinde ADE inhibitörü tedavisinin postoperatif renal disfonksiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (82).

Çalışmamızda, preoperatif ADE inhibitörü tedavisinin kardiyak cerrahi sonrası postoperatif diyaliz ihtiyacı, uzamış yoğun bakım kalış süresi ve eksitusu içeren postoperatif major olaylarda istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu izlenmiştir (p=0.007). Mortalite; ADEİ kullanan grupta ADEİ kullanmayan gruba göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.37). Postoperatif diyaliz ihtiyacı da preoperatif ADEİ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında benzer bulunmuştur. Postoperatif major olaylardaki bu istatistiksel olarak anlamlı artış uzamış yoğun bakım kalış süresi ile ile ilişkili bulunmuştur. ADEİ kullanan gruptaki hastaların %50'sinde yoğun bakımda kalış süresinin uzun olduğu izlenmiştir.

Bununla birlikte, Rady ve Ryan'ın çalışmasında multivariate analiz sonucunda preoperatif ADE inhibitörü tedavisinin kardiyak cerrahi sonrası mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve ölüm gibi klinik sonuçları etkilemediği gösterilmiştir (101).

Miceli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise preoperatif ADEİ tedavisinin kardiyak cerrahi sonrası mortalite için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (82).

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, hasta sayısının düşük olması çalışmamızın kısıtlamasıdır.

Sonuç olarak; preoperatif dönemde kullanılan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisinin koroner arter baypas greftleme operasyonu uygulanan

hastalarda mortalite ve postoperatif AF, VT/VF, inotropik ajan kullanımı, diyaliz gibi morbidite faktörleri üzerine anlamlı etkisi bulunmamaktadır. Ancak preoperatif ADE inhibitörü kullanımı, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde uzama ile ilişkili bulunmuştur.

7. SONUÇLAR

Çalışmanın sonunda;

a) Koroner arter baypas greftleme operasyonu yapılan hastalarda, ADEİ kullanan ve kullanmayan grupta mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı.

b) Preoperatif ADE inhibitörü tedavisi alan hastalarda cerrahi sonrasında postoperatif intraaortik balon pompası ve inotropik ajan uygulaması sıklığında anlamlı değişiklik izlenmedi.

c) Preoperatif ADE inhibitörü kullanan hastalarda postoperatif AF, VT/VF sıklığında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

d) Preoperatif ADE inhibitörü kullanan hastalarda (uzamış yoğun bakım ünitesinde kalış, postoperatif diyaliz, post ve peroperatif eksitus tanımlarını içeren) postoperatif major olaylarda anlamlı artış izlendi. ADEİ kullanan gruptaki hastaların %50'sinde yoğun bakımda kalış süresinin ADE inhibitörü kullanmayanlara göre daha uzun olduğu izlendi. Böylelikle postoperatif major olaylardaki bu artışın yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ile ilişkili olduğu saptandı.

e) Preoperatif ADE inhibitörü kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre postoperatif diyaliz ihtiyacında anlamlı farklılık izlenmedi.

8. ÖZET

KORONER ARTER BAYPAS GREFTLEME OPERASYONU YAPILAN HASTALARDA ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Koroner arter baypas greftleme operasyonu yapılan hastalarda preoperatif anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitör tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Metot: Kasım 2004- Haziran 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda koroner arter baypas greftleme operasyonu yapılan 400 hasta dosyası ve kayıtları incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, sigara içme öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, preoperatif atriyal fibrilasyon, preoperatif (90 gün içinde) MI, yakın (son 7 gün içinde) MI varlığı, ejeksiyon fraksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) varlığı , fonksiyonel kapasite (NYHA 3-4 olanlar) sınıflaması, kararsız angina pektoris varlığı, postoperatif intraaortik balon uygulaması, postoperatif inotropik destek, postoperatif ventriküler taşikardi/fibrilasyon, postoperatif major olay sıklıkları kaydedildi. ADEİ kullanımına göre, kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 grup oluşturuldu. Hastaların verileri toplanarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 42'si kadın, 101'i erkek olmak üzere toplam 143 kişi alındı. ADEİ kullanmayan grupta yaş ortalaması 59.8 ± 8.86 olan toplam 65 kişi, ADEİ kullanan grupta ise yaş ortalaması 58.15 ± 8.59 olan toplam 78 kişi mevcuttu. Grupların preoperatif özellikleri değerlendirildiğinde; DM, hiperlipidemi, sigara öyküsü, preoperatif MI, yakın MI, KOAH ve NYHA 3/4 varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). ADEİ kullanan grupta hipertansiyon ve USAP varlığı, ADEİ kullanan grupta kullanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$).

Postoperatif komplikasyonlar ve mortalite değerlendirildiğinde; ADEİ kullanmayan ve kullanan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Ancak

postoperatif major olay, ADEİ kullanan grupta ADEİ kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.007). ADEİ kullanan gruptaki hastaların %50'sinde yoğun bakımda kalış süresinin uzun olduğu izlendi. Yoğun bakımda kalış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi (p=0.012).

Sonuç: Koroner arter baypas greftleme operasyonu yapılan hastalarda, ADEİ kullanan ve kullanmayan grupta mortalite ve morbidite açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak ADEİ kullanımı, yoğun bakımda kalış süresinin uzaması ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: KABG, ADEİ, mortalite, morbidite

9. ABSTRACT

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR THERAPY ON MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING SURGERY

Objective: The aim of this study is to evaluate the effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass grafting operation.

Material and Method:

We surveyed the files of 400 patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery between Novomber 2004- June 2010 in Kocaeli University Medical Faculty Cardiovascular Surgery Department. The age, gender, body mass index, smoking habits, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, preoperative atrial fibrillation, preoperative myocardial infarction (within 90 days), nearly myocardial infarction (last 7 days), ejection fraction, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), functional classification (NYHA 3-4), unstable angina pectoris, postoperative intraaotic balon pump, postoperative use of inotropic agents, postoperative ventricular tachicardia/fibrillation and postoperative major events were recorded. The patients seperated into two groups according to ACEI use. Patient's data was collected and statistically assessed.

Results: As 42 women and 101 men, totally 143 patients included in the study . There were 65 cases that mean aged 59.8 ± 8.86 years in non-user group and 78 cases that mean aged 58.15 ± 8.59 years in ACEI user group. When preoperative specialities of the groups were evaluated; there were no statistically significant difference for DM, hyperlipidemia, smoking habits, preoperative and nearly MI, COPD and NYHA classification between the groups ($p>0.05$). Hypertension and USAP frequency was statistically significant high in ACEI group ($p>0.05$).

When postoperative complications and mortality were evaluted, there was no statistically significant difference among the groups ($p>0.05$). But postoperative major events was higher in ACEI groups than non-users ($p=0.007$). It was found that the duration of stay in intensive care unit was long in 50% of the patients in ACEI group. There was a statistically significant difference for duration of intensive care units among the groups ($p=0.012$).

Conclusion: There was no statistically significant difference for mortality and morbidity between ACEI used or non-used groups. But, preoperative therapy with ACEI is associated with a prolonged stay in the intensive care units.

Key words: CABG, ACEI, mortality, morbidity

10. KAYNAKLAR

1. The Heart Outcomes prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-146.

2. Flather YS, Kober L, Pfeffer M, et al., fort he 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.

3. 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.

4. The European trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled , multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;**362**:782-788.

5. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100000 patients in randomised trials. *Circulation* 1998;**97**:2202-2212.

6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moy LA, 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.

7. Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995;**46**:455-466.

8. Dzau V, et al. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease. *Am Heart J* 1991;**221**:1244-1263.

9. Tuman KJ, McCarty RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995;**80**:473-479.

10. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology, and clinical importance. *J Card Surg* 2000;**15**:347-353.

11. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, 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.

12. Arora P, Rajagopalam S, Ranjan R, et al. Pre-operative use of angiotensin-converting enzzyme 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.

13. Pigot W, Nagle C, Alman K, Westaby S, Edvans RD. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth* 1999;**83**:715-720.

14. Webb CM, 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.

15. Rady MY, Ryan T. The effects of pre-operative therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcome after cardiovascular surgery. *Chest* 1998;**114**:487-494.

16. Kayaalp O.S, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* Ankara: Feryal Matbaası-Hacettepe-Taş Yayıncılık 2002.

17. Matsumoto T, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation* 2003;**107**:2555-2558.

18. Opie LH, et al. Enhanced angiotensin-II activity in heart failure: reevaluation of the counterregulatory hypotesis of receptor subtypes. *Circ Res* 2001;**88**:654-658.

19. Webster KA, et al. Apoptosis inhibitors for heart disease. *Circulation* 2003;**108**:2954-2956.

20. Opie H.L, Gersh J.B, *Drugs For The Heart 7th* Kidlington-UK: Elselvier Inc by Saunders 2010.

21. RALES study, Pitt B, et al. fot the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999;**341**:709-717.

22. Weber KT. Aldosterone and spironolactone in heart failure. *N Eng J Med* 1999;**341**:783-755.

23. Farquharson CAJ,et al. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppreses vascular angiotensin I/angiotensin-II conversion in patients with chronic hearth failure. *Circulation* 2009;**101**:594-597.

24. Domanski MJ, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;**33**:598-604.

25. Nikolaidis LA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation* 2002;**105**:2785-2790.

26. Morris SD, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors potentiate preconditioning through bradykinin B2 receptor activation in human heart. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:1599-1606.

27. Staessen JA, et al. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;**368**:1449-1456.

28. Crackower MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;**417**:822-828.

29. Ishiyama Y, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;**43**:970-976.

30. HOPE investigators, Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;**342**:145-153.

31. 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.

32. Kostis JB, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;**17**:103-111.

33. Messerli FH, et al. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000;**356**:608-609.

34. Nussberger J, et al. Bradykinin-mediated angioedema. *N Eng J Med* 2002;**347**:621-622.

35. Byrd JB, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension* 2008;**51**:141-147.

36. Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-776.

37. Ruggenenti P, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephropathic proteinuria. Lancet 1999;**354**:359-364.

38. O'Meara E, 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.

39. CAPPP Study Group, Hansson L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;**353**:611-616.

40. Julius S, 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.

41. Vermes E, 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.

42. Al-Mallah MH, et al. Angiotensin- converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:1576-1583.

43. Dagenias GR, 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.

44. Pepine CJ, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Qinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:2049-2059.

45. Prasad A, et al. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1116-1122.

46. Rouleau JL, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibiyion in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2008;**117**:24-31.

47. Bozer A.Y, *Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi* Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1985

48. Sladden RN, Berkowitz DE. *Cardiopulmonary bypass and the lung*. Gravlee GP; Davis RF, Utley IR, eds. Cardiopulmonary Bypass. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:468-487.

49. Anderson DV, Stephenson LW, Edmuns LH. *Management of Copmlications of Cardiopulmonary Bypass: Complications of Organ Systems.* IN: Waldhausen JA, Orringer MB eds. Complications in Cardiothoracic Surgery. St.Louis:Mosby-Year Book inc.;1991:45-59.

50. Lovre TR, Hendren WG, Okeefe DD, et al. Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1987;**43**:508-512.

51. Sobel M, Salzman EW. *Hemorragic and thrombotic complications of cardiac surgery. In: Baue AE eds. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery.* USA: Appleton & Lange,1991:1547-1557.

52. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, et al.: Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass. *Semin Thromb Hemost* 1985;**11**:281-292.

53. Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, et al. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;**7**:352-357.

54. Welling RE, Rath R, Albers JE, et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Arch Surg* 1986;**121**:1178-1180.

55. Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ, et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery* 1988;**104**:773-778.

56. Rosemurgy AS, McAllister Ekarl RC. The acute surgical abdomen after cardiac surgery involving extracorporeal circulation. *Ann Surg* 1988;**207**:323-326.

57. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, et al. Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg* 1994;**167**:553-557.

58. Sakorafas GH, Tsiotos GG. Intra-abdominal complications after cardiac surgery. *Eur J Surg* 1999;**165**:820-827.

59. Hampton WW, Towsend MC, Schimer WJ, et al. Effective hepatic flow during cardiopulmonary bypass. *Arch Surg* 1989;**124**:458-459.

60. Castillo FC, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Eng J Med* 1991;**325**:382-387.

61. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* 1993;**55**:1080-1086.

62. Christenson JT, Schmuziger J, Maurice J, et al. Postoperative visceral hypotension the common cause for gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Thorac and Cardiovasc Surg* 1994;**42**:152-157.

63. Duran E, *Kalp ve Damar Cerrahisi* Edirne: Ulus Matbaacılık-Çapa Tıp Kitabevi 2004

64. Suen WS, Mok CK, Chiu SW, et al. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 1998;**49**:789-800.

65. Llopart T, Lombardi R, Forselledo M, et al. Acute renal failure in open heart surgery. *Ren Fail* 1997;**19**:319-323.

66. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;**14**:1158-1162.

67. Leurs PB, Mulder AW, Fiers HA, et al. Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Heart J* 1989;**10**:38-42.

68. Tutle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, et al. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:76-83.

69. Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;**59**:1296-1299.

70. Newman MF, Wolman R, Kanchuger M, et al. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Circulation* 1996;**94**:1174-1180.

71. Almassi GH, Sommers T, Moritz TE, et al. Stroke in cardiac surgical patients: determinants and outcome. *Ann Thorac Surg* 1999;**68**:391-397.

72. Pfisterer ME, Kloter-Weber UC, Huber M, et al. Prevention of supraventricular tachyarrhythmias after open heart operation by low-dose sotalol: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1997;**64**:1113-1139.

73. Almassi GH, Schowalter T, Nicolasi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Thorac Surg* 1997;**226**:501-511.

74. Arkani SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trend and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;**94**:390-397.

75. Kalman JM, Munavar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;**60**:1709-1715.

76. Stamau SC, Hill PC, Sample GA, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: The significance of postoperative oral amiodarone. *Chest* 2001;**120**:1936-1939

77. Yılmaz AT, Demirkilic U, Arslan M, et al. Long-term prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: comparison of quinidine, verapamil and amiodarone in maintining sinus rhythm. *J Card Surg* 1996;**11**:61-64.

78. Conti VR, Ware DL. Cardiac arrhythmias in cardiothoracic surgery. *Chest Surg Clin N Am* 2002;**12**:439-460

79. Topol EJ, Lerman BB, Baughman KL, et al. De novo refractory venticular tachyarrhythmias after coronary revascularization. *Am J Cardiol* 1986;**57**: 57-59.

80. Lazar HL. All coronary artery bypass graft surgery patients will benefit from angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 2008;**117**:6-8.

81. Devbhandari MP, Balasubramanian SK, Codispoti M, Nzewi OC, Prasad SU. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibition can cuse severe post CPB vasodilatation- current UK opinion. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;**12**:346-349.

82. Miceli A, Capoun R, Fino C, Narayan P, Bryan AJ, Angelini GD, Caputo M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54(19)**:1778-1784.

83. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995;**80**:473-479.

84. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: incidence, etiology and clinical importance. *J Card Surg* 2000;**15**:347-353.

85. Argenziano M, Chen JM, Choudri AF, 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.

86. Raja SG, Fida N. Should angiotensin converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor antagonists be omitted before cardiac surgery to avoid postoperative vasodilation? *Interact Cardiovasc Surg* 2008;7:470-475.

87. Bertrand M, Godet G, Meerssschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery ? *Anesth Analg* 2001;**92**:26-30.

88. Boeken U, Feindt P, Mohan E, et al. Post-perfusion syndrome and disturbed microcirculation after cardiac surgery: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;**47**:347-351.

89. Deakin CD, Dalrymple-Hay MJR, Jones P, Monro JL. Effects of angiotensin converting enzyme on systemic vascular resistance and vasoconstrictor requirements during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;**13**:546-550.

90. Pigott W, Nagle C, Alman K, Westaby S, Edvans RD. Effect of omitting regular ACE inhibitor medication before cardiac surgery on haemodynamic variables and vasoactive drug requirements. *Br J Anaesth* 1999;**83**:715-720.

91. Webb CM, 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.

92. Echadidi N, Pirabot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:793-801.

93. Argalious M, Motta P, Khandwala F, et al. 'Renal dose' dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005;**33**:1327-1332.

94. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995;**60**:1709-1715.

95. Lally JA, Gnall EM, Seltzer J, Kowey PR. Non-antiarrhytmic drugs in atrial fibrillation: a review of non-antiarrhytmic agents in prevention of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;**18**:1222-1228.

96. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;**15**:36-43.

97. White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;**31**:817-820.

98. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;**1**:19-32.

99. Colson P, Ribstein J, Mimran A, Grolleau D, Chaptal PA, Requeleuil B. Angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure and renal function during open heart surgery. *Anesthesiology* 1990;**72**:23-27.

100. 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.

101. Rady MY, Ryan T. The effects of preoperative therapy with angioensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcome after cardiovascular surgery. *Chest* 1998;**114**:487-494.

102. Arora P, Rajagalopam 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.