

ANGIOTENSİN CONVERTING ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN ANESTEZİ İLE İLGİSİ

Dr. Nergiz KÜÇÜK (*)

ÖZET :

Kritik hastalarda perioperatif ya da non operatif durumlarda hemodinamik stabilitenin sağlanması ve sempatik stimülasyonun kontrolü önemli hedeflerdir. Bu derleme ile perioperatif dönemde Renin-Angiotensin-Sistemi'nin hemodinamik cevapları nasıl etkilediğini ve bu cevapların kontrolü için neler yapılabileceğini ortaya koymayı amaçlıyoruz.

GİRİŞ :

Kritik hastalarda perioperatif ya da nonoperatif durumlarda hemodinamik stabilitenin sağlanması ve sempatik stimülasyonun kontrolü önemli hedeflerdir. Stress hormonlarının kan düzeyinin artışı önlemek de dahil olmak üzere, perioperatif dönemde kardiovasküler cevabın blokajının faydaları üzerine çok şey yazılmıştır. (1-5). Operatif ve nonoperatif durumlardaki patolojik mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır. ACE inhibitörlerinin rolü ve klinik kullanımları da halen açığa kavuşturulmaya çalışılan konulardır. Renin-angiotensin Sisteminin (RAS) cerrahi ve anestezideki kardiovasküler ve renal etkilerini öğrenmek, RAS inhibisyonunun daha iyi anlaşılmasını sağladı.

Bu konudaki verilerin son günlerde artmasıyla, RAS aktivasyonu, RAS blokajının mekanizması ve amaçlarının operasyon odası ve dışındaki uygulamalarını belirlemek üzere bu makale düzenlendi. Böylece perioperatif dönemde RAS'nin hemodinamik cevapları nasıl etkilediğini ve bu cevapların kontrolü için neler yapılabileceğini ortaya koymayı amaçlıyoruz.

Renin-Angiotensin-Sistemi

RAS'nin kardiovasküler fizyolojideki rolü insanlarda iyi tanımlanmıştır. Sempatik sinir sistemi, renal fonksiyon, Na-retansiyonu ve Na kaybettiren hormonlar ve diyetle Na alımı gibi yollardan, özellikle stress şartlarında RAS kan basıncı kontrolünde ise kanşır. Precursor prorenin'den sentez edilen acid protease renin'le sistem başlar. Böbreğin juxtaglomerüler hücrelerinden renin salgılanmasına neden olan stimuluslar şunlar olabilir:

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Araştırma Görevlisi

- 1- Renal arterdeki kan basıncı artışı,
- 2- Macula densa'ya Na (muhtemelen chloride de) dağılımının azalması.
- 3- Sempatik sinir sistemi aktivasyonu.

Buna göre en azından normotansif durumda yüksek Na düzeyi ve santral sinir sistemi inhibisyonu renin açığa çıkmasını engeller. Buna karşılık renin, substratı angiotensinogen'i (karaciğerden sentezlenen alfa-2 globulin) angiotensin I'i oluşturmak üzere açığa çıkarır. İki peptid de biyolojik olarak aktif değildir. Angiotensin I ACE veya kininase II yoluyla hızla bir oktapeptide olan angiotensin II'e çevrilir. ACE kalbin vasküler endotelyumunda, böbrekte, adrenal korteksde, testisde ve beyinde olduğu kadar akciğerde de vardır. ACE aktivasyonunun major bölümünün pulmoner sirkülasyonda olduğu tesbit edilmiştir.

Angiotensin II kendisi bir vazopressör substrat olmakla birlikte, aynı zamanda adrenal korteksden aldosteron sekresyonunu da stimüle eder. Angiotensin II'nin çeşitli lokal ve end organ etkileri yanında, vagus üzerinde inhibe ve sempatik sinir sistemi ganglionları üzerinde stimüle edici etkileri de vardır. Peptid juxtaglomerüler hücreler üzerine direkt etki ile renin sekresyonunu parsiyel olarak supresse ederek hemostatik düzenleyici halkayı tamamlar. Sonuç olarak; Angiotensin II biyolojik olarak aktif olduğu kabul edilen C-terminal heptapeptid angiotensin III veya N-terminal heptapeptid angiotensin'e parçalanır. Kan basıncı düşmesi, macula densa'da sodyumun azalması veya sempatik stimülasyonla (bunların hepsi hemoraji, dehidratasyon veya cerrahi stimülasyondan sonra gelişir) RAS aktivasyonu angiotensin II oluşumuna yol açar. Bu da kan basıncı artışı ve aldosteron artışı yoluyla sodyum retansiyonuna neden olur. Artmış perfüzyon basıncı, tuz retansiyonu ve angiotensin II seviyeleri beraberce daha fazla renin salgılanmasını baskılar.

Bu karmaşık endokrin sisteme alışkın olmamıza rağmen RAS normal, sodyum açığı olmayan, sağlıklı bir kişide zorunlu bir role sahip değildir. Hall ve arkadaşları RAS'nin arter basıncı üzerine etkili, Na ve suyun primer feed-back'ine bağlı, uzun süreli kan basıncı kontrol mekanizması olduğunu söylemişlerdir (1). Özetle hidrostatik güçler stabil glomerüler dolma basıncını sağlamak için Na ve su ekskresyonunu azaltıcı yönde davranırlar. Bu da venöz dönüşü, kardiak output'u ve sonuç olarak sistemik kan basıncını etkiler. Bu temel mekanizma üzerine süperimpoze olmuş çok çeşitli nörohümorale kontrol sistemleri; sempatik sinir sistemi, antidiüretik hormon (ADH), atrial natriüretik hormon (ANH) ve prostaglandinler RAS ile birlikte etkili olurlar. Bunların bir kısmı RAS'in etkisini artırır, bir kısmı da azaltır.

Örneğin; beta-adrenerjik agonistler renin açığa çıkmasını başlattığı halde, beta-adrenerjik antagonistler ve santral etkili alfa 2-agonistler baskılar. Buna ilaveten ADH, RAS'in etkilerini vasokonstriksiyon ve nefronların kollektör tüplerinden su reabsorbsiyonunu artırarak, RAS'ı tetikleyen mekanizmalar-hipotansiyon, azalmış kan volümü, stress, anestezipler ve cerrahi stimülasyon-aynı zamanda ADH salgılanmasını da stimüle eder. Primer regülatör plazma osmolalitesi gibi görünmesine karşın bu stimuluslar da ADH'ü aktive eder. Tersine ANH ve bazı prostaglandinler RAS'a karşı regülatör aktiviteye sahiptir. ANH;

artmış intravasküler volüm, artmış atrial basınç, epinefrin ve ADH uyarısı ile atrial miyositlerden salgılanır. ANH'un primer etkisi; direkt periferik vasodilatasyon, ADH salgılanmasının supressyonu, artmış glomerüler filtrasyon, natriürez ve diürez ile birlikte aldosteron salgılanmasının inhibisyonudur.

Bazı prostaglandinlerin, özellikle postaglandin E₂'nin renal kan akımını stresli ve patolojik durumlarda angiotensin II'nin vasokonstriksiyon yapıcı etkisine karşı koruyucu rolleri olduğu düşünülmektedir. Angiotensinler böbrekte prostaglandin açığa çıkaran kuvvetli stimulanlar olarak görülmektedir. Gerçekte Terragno ve arkadaşları anestezi altında laparotomi yapılan köpeklerde indomethacinin renal kan akımını belirgin bir şekilde düşürdüğünü bulmuşlardır (1). RAS aktivasyonu olan hastada prostaglandin inhibisyonu ters etkilere neden olabilir (Örneğin; konjestif kalp yetmezliği, sistemik lupus eritematozus, siroz, Bartter's sendromlu, PDA'lı prematüre çocuk) (6,7). Görünüşte bu hastalarda PG inhibisyonu ciddi renal kan akımı azalması ve glomerüler filtrasyonda azalmaya neden olur.

Renin-angiotensin sisteminin komponentleri sadece böbrekte değil adrenal kortekste, kan damarlarının endotelial ve düz kas hücrelerinde, santral sinir sisteminde, plasenta, tükrük bezleri, jejunum, uterus, overler, testisler ve hipofizde bulunurlar (8,10). Bu lokal RAS'lerinin muhtemel fonksiyonları çeşitlidir. Örneğin; kan damarlarında lokal vasküler RAS regional vasküler tonüs ve kan akımından sorumludur. Bu da kronik hipertansif durumlardaki kan damarlarındaki patolojik değişikliklerle ilgili olabilir (8). Myokarda lokal RAS; koroner arter vazokonstriksiyonu, endojen inotropikler veya myokardial hipertrofi stimulatorleri üzerinde etkilidir. Aslında Linn ve arkadaşları tarafından kedilerde reperfüzyon aritmisinin anjiotensin I ve II ile arttığı, anjiotensinin kan akımını azalttığı ve postistemik reperfüzyon sırasında oksijen kullanımını artırdığı gösterilmiştir. Bu araştırmacılar ACE inhibitörü ramipril ile anjiotensin kullanılarak oluşturulmuş ventriküler fibrilasyonun giderilebildiği de göstermişlerdir. Diğer çalışmacılar da deneysel olarak kaptopril'in myokard infarktüsü alanını koroner arter akımını artırarak sınırladığını göstermişlerdir. Gelecekte RAS inhibitörlerinin periiskemik periodda stabilizan olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

Renin-Angiotensin Sistem Blokajı/Angiotensin-Converting Enzim İnhibitörleri

RAS Siklusun herhangi bir yerinde (renin inhibe eden proteinler, reninin monoklonal antikoları, angiotensin II antagonistleri gibi) antagonize edilebildiği halde en çok klinik kullanımı olanlar Angiotensin-Converting Enzim (ACE) inhibitörleridir. Bir Güney Amerika yılanının zehirinden elde edilmiş olan ilk ACE inhibitörü bir teprotide'dir. Dolaşan kininaz aktivitesini inhibe ettiği ve böylece bradikininin yıkımını önlediği ortaya konulmuştur. Bu kininazın ACE olduğu daha sonra bulundu. Teprotid, ACE ve RAS hakkında yeni bilgilerin elde edilmesinde faydalı olmuştur. Oral kullanımı ile inaktive olması klinik kullanımını geniş ölçüde engellemiştir.

En sık kullanılan üç ACE inhibitörü, Captopril, Enalapril ve son olarak Lisinopril'dir. Enalaprilat; enalaprilin invivo aktif metabolitidir ve intravenöz kullanım için yurt dışında kullanıma sunulmuştur. Bu i.v. ACE inhibitörü perioperatif periyotta oldukça kullanışlıdır.

Konverting enzim inhibitörleri enzimin kurşun iyonu ile reaksiyona giren yapısal elementi veya aktif bileşenine göre sınıflandırılırlar. Captopril ve Alacepril enzimin sülfidril grubuna bağlanır, diğerleri ise bağlanmazlar. Captopril'in yan etkileri sülfidril grubuna bağlanmasına ve yüksek dozda kullanılmasına bağlanmıştır. Prodrug'lar etki süresini uzatmak ve absorpsiyon hızını arttırmak için geliştirilmişlerdir. Buna "drug" captopril ve "prodrug" olan enalapril örnek olarak gösterilebilir.

ACE inhibitörleri arasında major farklılık etki sürelerindedir. Kaptoprilin kısa eliminasyon zamanı oksidasyon ve renal eliminasyonuna bağlıdır. Buna karşılık, uzun eliminasyon yarı ömrü ve etki süresi, enalapril ve lisinoprilin serumACE'e kuvvetli bağlanmasını yansıtır. Kaptoprilin atılımında olduğu gibi ACE'nin eliminasyonu da renal yetmezlikte gecikir. Renal yetmezlikli hastalarda tüm kullanılan ACE inhibitörlerinde kullanılan dozun düşürülmesi ve doz aralıklarının uzatılması gereklidir.

ACE inhibitörünün klinik etkileri hasta subgrupları ile ilgilidir. Normal ya da hipertansif hastalarda (kalp yetmezliği olmayan) tüm ACE inhibitörleri total periferik rezistansı düşürerek kalp hızı, CO veya pulmoner wedge basıncı değiştirmeksizin kan basıncını kontrol altına alır. Kalp yetmezliği varlığında afterload'ın azalması CO ve stroke volümü % 15-40 düzeltir. refleks taşikardi olmaması açıklama gerektirmektedir. Bu parasempatik aktivitenin artması ve ilaca bağlı venodilatatör etkiye bağlanabilir.

ACE inhibitörlerinin farmakolojisi nisbeten basittir, ancak etki mekanizmaları daha karmaşıktır. Angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşümünü engellemekle ACE inhibitörleri, angiotensin II'ye bağlı vazokonstriksiyonu ve sempatik sistem aktivasyonunu önlemiş olurlar. İlacın etkisi geçici olmasına rağmen, aldosteron konsantrasyonunda düşme eğilimi vardır (11).

Anestezist ACE inhibitörlerinin kullanım alanlarını ve yan etkilerini bilmelidir. Hastalar diğer bir grup antihipertansif yerine ACE inhibitörlerinden birini kullanmayı tercih etmektedirler. ACE inhibitörleri kullanıla gelen antihipertansif ajanların yol açtığı santral sinir sistemi yan etkilerinden, depresyon uyku bozuklukları, yorgunluk ve seksüel disfonksiyon gibi olumsuz etkilere sahip değildir. Beta blokerler kullanıldığında görülebilen kalp yetmezliği, bronkopazm, bradikardi ve periferik kan hastalıklarının nüks etmesi gibi reaksiyonlar görülmez. Buna ilaveten hipopotasemi, hiponatremi, hiperглиsemi, hiperürisemi ve hiperlipidemi gibi diüretik tedavisinde görülen yan etkiler de yoktur. Üstelik kaptopril ve enalapril hidroklorothiazid'le birlikte kullanıldığında hipokalemi düzelir, hatta bazı hastalarda serum potasyum düzeyleri hafifçe yükselir.

ACE inhibitörlerinin yan etkileri renal arter stnozunda renal fonksiyonların gerilemesi veya marjinal renal fonksiyona sahip hastada hiperkaleminin ortaya

çıkması olabilir. Muhtemelen en sık görülen yan etki başlangıçtaki hipotansiyondur. ACE inhibitörü kullanımı ile riske giren hasta grubu; hipertansiyonu RAS aktivasyonuna bağlı ciddi dehidratasyonlu, sodyum açığı olan, renovasküler hipertansiyonlu ve ciddi kalp yetmezlikli olanlardır. Bu hastalarda doz azaltılması veya ACE inhibitörü tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Kaptopril ve enalaprilin yan etkilerinin çoğu ilacı kesmeyi gerektirmez. Ancak ciddi angioödem ve nötropeni hayatı tehdit edici olabilir ve ilacın kesilmesi gerekebilir.

Hastalık Durumlarında Angiotensin Konverting Enzim İnhibisyonu

Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği ACE inhibitörler için kesin endikasyon oluşturmakla birlikte kullanımları daha yaygındır. Anestezistin ACE inhibitörü tedavisinin altındaki fizyolojik mekanizmayı bilmesi zorunludur. Daha da önemlisi bunların kronik adaptasyon yokluğu durumlarında kullanıldığını anlamasıdır. Aslında ACE inhibisyonu birçok akut hastalık durumlarında sadece vital organ perfüzyonunu düzeltmeye yönelik nörohumoral mekanizmaların bozulmasına neden olur.

Hipertansiyon

ACE inhibitörlerin normal, yüksek ve düşük plasma renin seviyeleri olan hipertansif hastalarda etkili olduğu ispatlanmıştır. Konverting enzim inhibitörleri tek başına kullanıldıklarında bile diğer antihipertansif ajanlar kadar etkilidir. Bu özelliği ve yan etkilerinin olmaması nedeniyle ACE inhibitörleri ilk tercih edilecek ilaç olarak kullanım alanına girmiştir. Ayrıca klonidin ile görülen rebound hipertansiyon ACE inhibitörlerinde görülmemektedir.

Renal arter stenozuna bağlı renovasküler hipertansiyonlu hastalar yüksek plasma renin aktivitesine sahiptirler ve ACE inhibitörü tedavisine iyi cevap verirler (12,13). Bu medikal tedavi renovasküler hipertansiyonda test için veya tek taraflı renal arter stenozlu ve karşı taraf böbreği normal olan hastalarda kan basıncını kontrol etmek için kullanılabilir. Daha önce de belirtildiği gibi konverting enzim inhibitörleri bilateral renal arter stenozlu hastalarda anjioplastiye ek olarak ya da nadiren bu tip yüksek cerrahi riske maruz kalan hastalarda medikal tedavi amacıyla verilebilirler.

Birçok kollajen doku hastalığına bağlı hipertansif krizler, özellikle skleroderma yüksek plasma renin aktivitesi ile birlikte seyreder. Bu durumda ACE inhibitörleri genellikle seçilebilecek ilaç olarak görülmektedir. Şansızlık eseri, bu hasta gruplarında bu ilaçların yan etkileri çok yüksek oranda ortaya çıkmaktadır.

Gebelik hipertansiyonu uterin renin salgılanması, anjiotensin II'nin stimülasyonunu takiben sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon

yonda azalma ile sonuçların (14). ACE inhibitörlerinin preeklampside kısa süreli kullanımları bildirilmiştir. Ancak kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Daha da önemlisi, hayvansal deneylerde neonatal survinin azaldığı, fetal kaybın arttığı görülmüş ve ACE inhibitörlerinin gebe kadınlarda kullanılmaması tavsiye edilmiştir.

Kronik renal yetmezlikli hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı yüz güldürücü görülmektedir. Bilhassa hipertansiyonu olan diabetik hastaların renal fonksiyonlarındaki progressif bozulma, uygunsuz angiotensin II'nin efferent arteriol konstriksiyonu yaparak intraglomerüler basıncı arttırmasının bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Renal fonksiyonları bozulan proteinürlü diabetik hastalarda sistemik kan basıncı kontrolünün ACE inhibitörleri ile sağlanması glomerül basıncında kronik düşmeye ve renal fonksiyonların bozulma hızının azalmasına neden olur. ACE inhibitörleri ile diğer antihipertansiflerin karşılaştırmalı çalışmaları uzun vadede gerekli görülmektedir.

Sonuç olarak, ACE inhibitörlerinin perioperatif hipertansiyon tedavisinde kullanımı hala problemler içermektedir. İntravenöz olarak kullanılabilen enalaprilat perioperatif dönemde antihipertansif tedavinin aralıksız sürdürülmesinde oldukça faydalıdır. Enalaprilat için önerilen doz 6 saatte bir 1.25 mg i.v. verilmesidir. Kan kaybı, dehidratasyon, ağrı ve renal arter trombozuna bağlı RAS aktive olmuş hastalarda diğer antihipertansiflerde olduğu gibi ACE inhibitörlerinin kullanımında da dikkatli olunmalıdır. Hayvan deneylerinde kaptopril ile önceden tedavi edilmiş hayvanlarda orta derecelerde kanamalardan sonra gelişen hipovolemi, hipotansiyon ve azalmış renal perfüzyon güçlükle düzeltilebilmiştir. Bazılarında da renal yetmezlik gelişmiştir (15). Bu durum göz önüne alındığında nispeten uzun etkili olan enalaprilatın perioperatif kullanımı sakıncalı olabilir. Ayrıca ACE inhibitörlerinin perioperatif uygulaması, RAS sisteminin diğer ilaç veya faktörlerle etkilenebileceği göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliğindeki nörohumoral mekanizmalar iyi bilinmelidir. Akut konjestif kalp yetmezliğinde kardiak output ve vital organ perfüzyonunu devam ettirebilmek için bir dizi kompensatuar değişiklikler meydana gelir. Bunlar arasında katekolamin deşarjına bağlı kalp hızında artış ve venokonstriksiyona bağlı kalp kontraktilesindeki artışı söyleyebiliriz. Sempatik stimülasyon ve renal perfüzyonun azalması beraberce RAS'ni aktive eder. Böylece anjiotensin II sadece vazokonstriksiyonla sistemik ve glomerüler perfüzyon basıncını arttırmakla kalmayıp, sodyum retansiyonunu, intravasküler volüm artışı ve aldosteron sekresyonuyla kardiak doluşu kolaylaştırır. Aslında bu değişikliklere herhangi bir aşamada müdahale etmek, ACE inhibisyonu da dahil olmak üzere, ileri hipoperfüzyona yol açar.

Öte yandan kronik durumlarda, ACE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliğinde belirgin hemodinamik düzelme sağlar. Sistemik vasküler rezistans düşer, kardiak indeks artar. Kalp hızı değişmez ya da hafifçe azalır. Sağ atrial basınç,

PWP ve PAP basınçları da düşer. Bu belirtilerin plasma renin aktivitesi yüksek olan veya olmayan hastalarda da görülmesi ACE inhibitörlerinin sempatik sistem, doku ACE'si, bradikinin ve prostaglandinler üzerindeki etkilerine bağlanabilir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ACE inhibitörleri ile tedavinin ciddi kalp yetmezlikli hastalarda beklenen mortaliteyi düşürdüğü görülmüştür. Bunun % 27 oranında olduğu bildirilmiştir (1). Bu sonuçlar ACE inhibitörlerinin antiaritmik etkilerine bağlı değildir.

Cerrahi ve Anesteziye RAS'in Cevapları

RAS aktivasyonu anestezi sırasında ortaya çıkan endokrin ve metabolik cevaplardan sadece birisidir. 'Stress' hormonları arasındaki katekolaminler, ADH, kortizol, endorfinler, glukagon ve büyüme hormonunun artışı yanında glikoz, laktat ve piruvat da artar /16/. Bu cevapların hepsinin ortadan kaldırılmasının gerekli olup olmadığını bilmediğimiz halde, bu hormonların artışı ile aritmiler, istenmeyen kardiovasküler stimülasyonlar, renal kan akımında azalma, su ve tuz retansiyonu ve katabolik artış vardır.

Genellikle cerrahinin tek başına RAS'nin potent tetikleyicisi olduğu kabul edilir. Plasma renin aktivitesindeki artışa bilinen "stress" hormonlarının artışı eşlik eder. Çalışmalarda RAS aktivitesi üzerinde anesteziğin etkili olmadığı gözlenmiştir. Örneğin; 1 MAC dozda inhalasyon ajanı veya ketamin kullanılarak anestetize edilmiş kedilerde renin aktivitesinde çok küçük değişiklikler bildirilmiştir (17). Benzer bulgular insanlarda inhalasyon anestezisi veya spinal anestezi altında saptanmıştır. Bu bulgular hastanın fizyolojik durumuna göre değerlendirilmiştir. Örneğin; sodyum ve volüm açığı olan hastalarda yüksek renin aktivitesi bulunmuştur (18). Halotan ya da izofluran anestezisi verilen insanlarda önceden ACE inhibitörü kullanılmışsa ortalama sistemik arter basıncında anlamlı düşmeler gözlenmiştir.

Kontrole hipotansiyon (özellikle sodyum nitroprussid kullanılarak) uygulanan hastalarda hemodinamik görünümdeki değişiklikler RAS ile yakından ilgilidir. Sodyum Nitroprussid (SNP) ile yapılan hipotansif anestezide renin ve katekolamin düzeyleri iki kat artmış olarak bulunmuştur. Farelerde anestezi altında ya da anestezi yapılmadan kullanılan SNP dozu ile plasma renin aktivitesindeki artış arasında doğru orantı tespit edilmiştir (19). Bu iki çalışma da SNP'ye karşı gelişen rezistansı ve sonradan gelişen rebound hipertansiyonu açıklayabilir (19). RAS'ın bu cevabı kontrole hipotansiyon oluşturulmak istenen durumlarda adaptasyon bozukluğuna yol açar.

RAS'ni ilgilendiren diğer perioperatif bir durum ise kardiopulmoner by-pass (CPB) sonrası gelişen hipertansiyondur. Çünkü CPB ile RAS aktive edilebilir. Değişik araştırmacılar CPB sonrası gelişen vazokonstriksiyonun angiotensin II artışına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (20,21). CPB sonrası gelişen hipertansiyon kanama, serebrovasküler aksidan ve/veya miyokardial iskemi insidansını artırabilir. Bu konu değişik anestezi teknikleri, operasyonun süresi, CPB ısısı, kul-

lanılan oksijenatör tipi ve değişik zamanlarda uygulanan katekolamin ve vazodilatörler nedeniyle hala tartışmalıdır. Gerçekte bunların hepsi hormonal seviyeleri etkiler. Diğer yandan ekstrakorporeal dolaşımın pulsatil ya da non-pulsatil olmasının CPB sırasındaki plasma renin aktivitesini etkilemediği yolunda birçok kanıt ortaya konmuştur.

Yapılan bir çalışmada orta doz morfin anestezisi, buble oksijenatör ve orta derecede hipotermi (32 derece) uygulanarak koroner arter by-pass grefti (CABG) yapılan bir grup hastada plasma renin aktivitesi ve intraoperatif ortalama arter basıncı arasında bir ilişki bulunmuştur (20). Renin düzeyleri postoperatif ve CABG sırasında her zaman hipertansiyonla birlikte olmasa da artmış olarak bulunmuştur.

Daha geniş bir çalışmada postoperatif plasma renin düzeyleri hipertansif hastalarda normotansif hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde CPBsırasında ve postoperatif 4-24 saat içinde angiotensin II düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Bu bulgular RAS inhibitörlerinin kullanımının faydalarını araştırmak konusunu gündeme getirmiştir.

ACE İnhibitörlerinin Cerrahi ve Anestezide Kullanımı

ACE inhibitörlerinin perioperatif yaygın olarak kullanımı hastaların oral antihipertansif rejiminin bir parçası olmuştur. Diğer antihipertansif ajanlarda da olduğu gibi ACE inhibitörlerinin kullanımındaki prensip operasyona kadar tüm ilaçlara devam etmek ve postoperatif dönemde mümkün olduğunca kısa zamanda yeniden başlamak. Çoğu klinisyenler bu konuda aynı fikri paylaşırlar da perioperatif hemodinamik instabilite söz konusu olabilir. Son zamanlarda küçük cerrahi girişim için operasyona alınan, ACE inhibitörü kullanan hastalarda derin ve uzamış hipotansiyon bildirilmiştir (22). Buna ilaveten perioperatif kaptopril kullanan hastalarda anestezi indüksiyonunu takiben oluşan hipotansiyon sırasında beyin kan akımının azaldığı saptanmış ancak metoprolol ve plasebo alanlarda bu değişiklik olmamıştır (23).

Perioperatif ACE inhibitörü kullanımı söz konusu olduğunda anesteziistlerden özel dikkat istenmesi gereklidir. Kan ya da üçüncü boşluğa kaybı olan hastalarda vital organların perfüzyonunun devamı için stress hormonlarının ve katekolaminlerin salgılanması önemlidir. Ayrıca RAS inhalasyon anestezisi sırasında kan basıncının stabilizasyonunda anahtar rol oynar (17). ACE inhibisyonu angiotensin II yoluyla oluşan sempatik stimülasyonu elimine edebilmesi ile eksojen ve endojen pressörlere arteriel cevabı azaltır ve böylece katekolaminlerin etkisini engeller. Daha da önemlisi ACE inhibisyonu varlığında kanamadan sonra gelişen hipotansiyon ve renal perfüzyonun düzelmesi ileri derecede bozulur (15). Bu tür problemler etkileri 18-48 saat olan enalapril ve lisinopril gibi ACE inhibitörlerinin kullanımı ile daha da artar. Kan kaybı ve sıvı şiftleri beklenen büyük cerrahi girişimlerden önce uzun etkili ACE inhibitörlerinin kullanımını bırakmak akılcı görünmektedir.

Kaptopril ve diğer ACE inhibitörleri hipotansif anestezide kullanılan SNP dozunu azaltırlar (24). 3mg/kg kaptopril kullanılan spinal füzyon yapılacak hastada daha düşük doz SNP ile hipotansiyon sağlanması yanında serum sianid düzeyleri ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler (katekolamin ve aldosteron artışı) önceden kaptoprille tedavi edilen hastalarda görülmemiştir.

RAS cerrahi stimülasyona muhtemelen trakeal entübasyona da kardio-vasküler yanıtta rol oynar. Ne yazık ki ACE inhibitörleri ile ilgili cerrahi insizyon ve entübasyonda hemodinamik cevabı azaltmak konusunda beta-blokerler, narkotik analjezikler, lokal anesteziyotikler ve nitratlarda olduğu kadar fazla çalışma yapılmamıştır. Orta dozda narkotik analjezik ve oral kaptopril kullanılan CABG operasyonuna alınan hastalarda sternotomiye hemodinamik cevap engellenememiştir. Anestezi indüksiyonundan 4 saat önce hastalara 5 mg oral enalapril verildiğinde ortalama arter basıncı insizyon ve entübasyondan sonra plasebo grubundan daha düşük bulunmuştur (25). İndüksiyondan hemen önce sublingual uygulanan kaptopril de kan basıncı üzerinde aynı etkiye sahiptir. Ancak entübasyondan sonra taşikardi ve hipotansiyon ataklarına neden olduğu belirtilmiştir (26). Bu durumda ACE inhibitörlerinin insizyon ve entübasyona cevabını önlemede kullanımı pek pratik görünmemektedir.

CABG ameliyatından sonra oluşan hipertansiyon yapılan iki çalışmada intravenöz ACE inhibitörünün postoperatif kullanılması ile SNP kadar taşikardiye neden olmadan kontrol edilebilmiştir (27). Bu arada kardiyak output artarken sistemik vasküler rezistans da % 50'ye kadar düşebilir.

ABG ameliyatına alınacak hastalar preoperatif kaptopril veya plasebo verilerek hipotermik, non-pulsatil bypassdan sonra renal plasma akımı, glomerüler filtrasyon hızı ve idrarla sodyum atılımı açısından karşılaştırılmışlardır. ACE inhibitörü alan grupta bulguların daha iyi olduğu belirtilmektedir (28). CABG ameliyatına girecek hastalarda ACE inhibitörlerinin renal koruyucu etkilerinden faydalanılabilir. Bu ilginç bulgular destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY:

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANESTHESIA

Hemodynamic stability and control of sympathetic stimulation are important goals in critically ill patients whether in the perioperative or nonoperative states. In this review we hope to put into perspective how the Renin-Angiotensin-System fits into the scheme of hemodynamic responses perioperatively and the potential manipulations we have at our disposal for the control of these responses.

LITERATÜR

- 1- Miranda J V, USaf M, Grissom T E: Anesthetic Implications of the Renin-Angiotensin System and Angiotensin-Converting enzyme Inhibitors. *Anesth Analg* 1991; 72: 667-83
- 2- Flacke Jw, Bloor BC, Flacke WE, et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *anesthesiology* 1987; 67: 11-9.
- 3- Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations. *Anesthesiology* 1980, 53: 250-3.
- 4- Stone JG, Foex P, Sear JW, Johnson LL, Khambatta HJ, Triner L. Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients : Effect of a single small oral dose of betaadrenergic blocking agent. *anesthesiology* 1988; 495-500.
- 5- Yeager MP, Glass DD, Nelf RK, Brincke-Johnsen T. epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-36.
- 6- Fox DA, Jick H. Non-steroidal antiinflammatory drugs and renal disease. *JAMA* 1984; 251: 1299-300.
- 7- Oken DE. Role of Prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure. *Lancet* 1975; i: 1395-22.
- 8- Dzau VJ. Circulating versus local renin angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *circulation* 1988; 77 (suppl): 13-14.
- 9- Zau VJ. Implications of localangiotensin production in cardiovascular physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1987; 59: A59-65.
- 10- Dzau VJ, Re RN. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987; 75 (Suppl 1) : 1-134.
- 11- Lijner P, Staessen J, Fagard R, et al. Increase in plasma aldosterone during captopril treatment. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1561-3.
- 12- Atkinson AB, Brown JJ, Cumming AMM. Captopril in the management of hypertension with renal artery stenosis: its long term effect as a predictor of surgical outcome. *AmJ Cardiol* 1982; 49: 1460-6.
- 13- Staessen J, Bulpitt C, Fagard R, et al. Long term converting enzyme inhibition as a guide to surgical curability of renovascular hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1317-22.
- 14- Speroff L. Toxemia of pregnancy: mechanism and therapeutic management.

Am J Cardiol 1973; 32: 582-91.

- 15- Yamashita M, Oyama T, Kudo T. Effect of the inhibitor of angiotensin I converting enzyme on endocrine function and renal perfusion in haemorrhagic shock. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 695-701.
- 16- Hall G, Young C, Holdcroft A, aloughbanld-Zadek K. Substrate mobilization during surgery: a Comparison between halothane and fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia* 1978; 33: 924-30.
- 17- Miller ED, Lognecker DE, Reach MJ. The regulatory function of the renin-angiotensin system during general anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 48: 399-403.
- 18- Miller ED, Ackerly JA, Peach MJ. Blood pressure support during general anesthesia in a renin dependent state in the rat. *Anesthesiology* 1978; 48: 404-8.
- 19- Miller ED, Ackerly JA, Vaughan ED, Peach MJ, Epstein RM. The renin-angiotensin system during controlled hypotension with sodium nitroprusside. *Anesthesiology* 1977; 47: 257-62.
- 20- Bailey DR, Miller ED, Kaplan JA, Rogers PW. The RAS during cardiac surgery with morphine-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 42: 538-44.
- 21- Mothlagh F, Alavi F, Najmabadi MH, Sheikhzadeh A, Moezzi B. The relation of the stress response to cardiopulmonary bypass induced hypertension and renin-angiotensin system. *Circulation* 1977; 55 (Suppl 3): 142.
- 22- Selby DG, Richards JD, Marsman JM. ACE inhibitors. *anaesthesia Intensive Care* 1989; 17: 110-1.
- 23- Jensen K, Bunemann L, Riisager S, Thomsen LJ. Cerebral blood flow during anaesthesia: influence of pretreatment with metoprolol or captopril. *Br J Anaesth* 1989; 62: 321,3.
- 24- Woodside J, Garner I, Bedford RF, et al. Captopril reduces the dose requirement for sodium nitroprusside induced hypotension. *Anesthesiology* 1984; 60: 413-17.
- 25- Yates AP, Hunter DN. Anaesthesia and angiotensin converting enzyme inhibitors. The effect of enalapril on perioperative cardiovascular stability. *Anaesthesia*. 1988; 43: 935-8.
- 26- Pressor responses to tracheal intubation after sublingual captopril. A pilot study. *Anaesthesia* 1990; 45: 243-5.

- 27- Roberts AJ, Niarchos AP, Subramanian VA, et al. Hypertension following coronary artery by-pass grafting surgery. Comparison of hemodynamic responses to nitroprusside, phentolamine and converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1978; 58 (Suppl 1): 143-9.
- 28- Colson P, Ribstein J, Mimran A, Grolleau D, Chaptal PA, Roquereuil B. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on blood pressure and adrenal function during open heart surgery. *Anesthesiology* 1990; 72: 23-7.