

T. C.
ATATÖRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PULMONER HİPERTANSİYONLU
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALARINDA CAPTOPRİL'İN
PULMONER HEMODİNAMİKLER
ÜZERİNE AKUT ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gıyasettin ÇETİNTAŞ

ERZURUM — 1991

22781

2781

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PULMONER HİPERTANSİYONLU
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALARINDA CAPTOPRİL'İN
PULMONER HEMODİNAMİKLER
ÜZERİNE AKUT ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Gıyasettin ÇETİNTAŞ



ERZURUM - 1991

00666-91

610

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	I-II
GENEL BİLGİLER.....	1-15
MATERYAL VE METODLAR.....	16-19
BULGULAR.....	20-36
TARTIŞMA.....	37-45
SONUÇ.....	46-47
ÖZET.....	48
KAYNAKLAR.....	49-54

G İ R İ Ő V E A M A Ç

Angiotensin convertıng enzim (ACE) asidik bir glikoprotein olup esas fonksiyonu inaktif dekapeptid Angiotensin I'i (AI) oldukça güçlü bir Vazokonstrüktör olan oktapeptid Angiotensin II'ye (AII) dönüştürmek ve depressör bir madde olan bradikinini inaktive etmektir. ACE vücutta yaygın olarak bulunmakla birlikte özellikle AI'in AII'ye çevrilme yeri olan akciğerin kapiller endotel hücrelerinde sentez edilir ve aktivitesini gösterir (1-3).

Pulmoner hipertansiyonda (PHT) Renin-Angiotensin-Aldosteron sisteminin (RAAS) rol oynayabileceği kronik hipokside ACE delayısıyla AII miktarının arttığı, AII'nin ise direk vazokonstrüktör etkisi yanında hipoksiye vazokonstrüktör cevap için gerekli olduğu ve hipoksiye vazokonstrüktör cevabı arttırdığı ileri sürülmüştür. ACE delayısıyla AII inhibisyonunun ise pulmoner vasküler değişiklikleri önleyebileceği düşünüldüğünden (4-9), bir convertıng enzim inhibitörü ile ACE'i inhibe ederek pulmoner vasküler lezyonları azaltmak ve PHT'ü düşürerek sağ ventrikül hipertrofisini önlemek teorik olarak mümkün olacaktır (4,10).

Bir ACE inhibitörü olan Captoprilin PHT'da yararlı olduğu ve Pulmoner Arter Basıncı'nı (PAB) düşürdüğü, Pulmoner Vasküler Rezistans'ı (PVR) azalttığı çoğu yazarlar tarafından kabul edilmekle beraber (11-13), bazı çalışmalarda Captoprilin Pulmoner Hemodinamikler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (14-16).

Diğer taraftan Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında (KOAH) kronik hipoksiye bağlı artmış pulmoner vasküler direnç sonucu oluşan PHT'ü önlemek ve hastaların Kronik Kor Pulmonale'ye (KKP) gidişine engel olmak bu hastalarda tedavinin temelini oluşturur (17,18). Ancak şimdiye kadar direk olarak PHT'na etkili bir ajan bulunamamıştır (19,20).

Sen yayınlar görüşünde biz de KOAH'lı hastalarda Captoprilin kan gazları,

II

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) ve pulmoner hemodinamiklerden Kardiak İndeks (CI), Kalp Hızı (HR), Pulmoner Wedge Basıncı (PCWP), Santral Venöz Basıncı (CVP), Ortalama Pulmoner Basıncı (PAMN), Ortalama Artelyel Basıncı (MAP) Sistemik, Vasküler Rezistans (SVR) ve Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR) üzerine akut etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

PULMONER HİPERTANSİYON (PHT)

Pulmoner kan basıncının 30/15 mmHg'yi geçtiği durumlarda PHT'dan sözedilir. Fizyolojik olarak PHT oluşturabilen dört değişik mekanizma vardır. Bunlar:

1. Sol atrium basıncının artması.
2. Pulmoner damar yatağının 2/3'ünde daralma yada tıkanma olması.
3. Pulmoner kan akımının basıncı yükseltecek kadar artması.
4. Pulmoner damarlarda aktif bir vazokonstrüksiyon olması.

Bazı nedenlere karşı oluşan reaktif basınç artmaları ile sebebi bilinmeyen pulmoner hipertansiyonlarda göz önüne alınırsa pulmoner hipertansiyonları 6 gruba ayırmak gerekecektir. Bunlar:

1. Pasif pulmoner hipertansiyon.
2. Hiperkinetik pulmoner hipertansiyon.
3. Obstrüktif veya obliteratif pulmoner hipertansiyon.
4. Vazokonstrüktif ve hipoksik pulmoner hipertansiyon.
5. Reaktif pulmoner hipertansiyon.
6. Primer pulmoner hipertansiyon.

PASİF PULMONER HİPERTANSİYON:

Mitral darlığı, mitral yetersizliği, sol ventrikül yetmezliğinden yükselen sol atrium basıncının pasif olarak pulmoner dolaşıma yansması ile oluşan PHT'ye Pasif pulmoner hipertansiyon denir. Normalde sol atrium basıncı 7-8 mmHg dir. Mitral darlığında istirahatte 20-30 mmHg, eforunda 40-50 mmHg'ya yükselir. Bu durumda Akciğerlere kan gönderen pulmoner arter basıncının sol atrium basıncından 10 mmHg kadar fazla olması gerekir. Mitral yetersizliği ve sol ventrikül yetersizliğindeki mekanizma da aynıdır ve böyle vakalarda zamanla reaktif bir Pulmoner Hipertansiyon gelişerek pulmoner hipertansiyonu daha da arttırır. Ancak, sol ventrikül yetersizliğindeki pasif pulmoner hipertansiyonun zamanla

aktif bir hipertansiyona dönüşmesi seyrek olarak görülmektedir. Gerek mitral yetersizliği gerekse sol ventrikül yetersizliğinde gelişen ve Sağ ventrikül boşluğunun daralmasına dolayısıyla akciğere daha az kan gönderilmesine sebep olan septumun sağ tarafa itilmesi (Bernheim Fenomeni), pulmoner arterlerde vazokonstriktör bir reaksiyonun husula gelmesini engeller.

HİPERKİNETİK PULMONER HİPERTANSİYON

Pulmoner damarlarda dolayan kan miktarının artması ile oluşan hipertansiyona hiperkinetik pulmoner hipertansiyon, denir. Akciğerlerden geçen kan miktarı artınca bu volüm artmasına uyum sağlamak için başlangıçta pulmoner damarlar genişler, geçici olarak kapalı damarlar açılır. Bu nedenle başlangıçta tansiyon arteriyelde artma olmaz. Ancak kan hacmi normalin yaklaşık olarak üç katına çıkınca (15 lt/dk) damar direnci daha fazla normal düzeyde kalmaz ve kan akımı ile orantılı olarak artmaya başlar. Diğer taraftan Atrial Septal Defekt (ASD), patent duktus arteriosus (PDA) ve ventrüküler septal defekt (VSD) gibi soldan sağa şanlı doğumsal kalp hastalıklarında pulmoner kan akımı 10-15 lt/dk arasında olduğunda direncin azalması sayesinde pulmoner arter basıncı normal kalır, yada çok az artar. Pulmoner kan akımı 20-30 lt/dk olduğu zaman pulmoner arter kan basıncı sistemik basınca yaklaşır, hatta onu geçebilir. O halde hiperkinetik pulmoner hipertansiyon pulmoner debinin pulmoner damar direnci ile ilişkisine bağlı bir pulmoner kan basıncı artmasıdır.

Doğumsal kan hastalıklarından hiperkinetik pulmoner hipertansiyona neden olan hastalıklar şöyle sıralanabilirler:

Siyanozsuz Kalp Hastalıkları: Parsiyel anormal pulmoner venöz drenaj, ASD, VSD, PDA ve aorta-pulmoner septal defekt.

Siyanozlu Kalp Hastalıkları: Total anormal pulmoner venöz drenaj, tek atrium, tek ventrikül, truncus arteriosus ve büyük damarların transpozisyonu.

Yukarıda sayılan doğumsal kalp hastalıkları dışında; tirotoksikozis beriberi, Paget hastalığı, anemi, karaciğer şirozu, kor pulmonale, gebelik ve feokromositoma'da da hiperkinetik pulmoner hipertansiyon gelişir. Kor pulmonaledeki kan akımı artması özellikle önemlidir. Çünkü obliteratif bir pulmoner hipertan-

siyenla birlikte ve bu kombinasyon pulmoner kan basıncının çok fazla yükselmesine neden olur.

Doğumsal kalp hastalıklarının 1/4'ünde zamanla reaktif bir pulmoner hipertansiyonda gelişir. Küçük şantlarda vazokonstriktif reaksiyon gelişmez. Çünkü bunlarda pulmoner kan hacmi normalin üç katını geçmez ve pulmoner direnç normaldir. Bu hastalıkların son dönemlerinde sık olarak meydana gelen emboli ve trombüslere bağlı obstrüktif pulmoner hipertansiyon durumu daha da ağırlaştırıcı bir faktördür.

[ASD'de vazokonstriksiyon reaksiyonu VSD ve PDA'ya göre daha azdır. Pulmoner kan basıncını aşmasıyla şantın sağdan sola dönmesinden oluşan Eisenmenger kompleksi vakalarının ancak %9'u ASD'ye aittir ve bunların çoğunda sebep tromboembolik komplikasyonlardır.]

OBSTRÜKTİF VEYA OBLİTERATİF PULMONER HİPERTANSİYON:

Obstrüktif terimi daha çok masif pulmoner embolizm ve trombozları kapsamakla beraber, subakut miliyer tromboembolizm veya periferik pulmoner trombozlar ile pnömonektomilerde de pulmoner vasküler yatağın yaklaşık yarısında obstrüksiyon oluşabilmektedir.

Obliteratif terimi amfizemdeki kapillerlerin veya endokardiyal kalınlaşmaya bağlı anatomik bir reaksiyonla daralan küçük arter ve arteriellerin durumunu ifade eder ki, bunlar Poliarteritis Nodosa (PAN), Dissemine Lupus Eritematozis (SLE) ve Şistozomiaziste meydana gelen blokaj durumlarıdır. Masif pulmoner tromboz ise nisbeten daha nadir olup uzun süren PHT sonucunda gelişen yaygın Pulmoner arteriosklerozun bir komplikasyonudur. Obstrüktif pulmoner hipertansiyonun derecesi tromboze olan damarların genişliğine ve sayısına bağlıdır. Genellikle tromboz yalnız sağ veya sol ana pulmoner arterlerde gelişerek pulmoner dolaşımın yarısı kesintiye uğrar ki, geri kalan dolaşım normal ise pulmoner basınç pek fazla yükselmiyebilir. Ancak, bu vakalarda pulmoner dolaşım hemen hemen hiçbir zaman normal değildir ve ateroskleroz ile skonder tromboz komplikasyonları gelişmiştir.

Herhangi bir tipte ilerlemiş pulmoner hipertansiyonu olan bir hastada

efer toleransının birdenbire azalması, şantın tersine dönmesi yada ani bir kalp yetmezliği başlaması massif pulmoner trombez ihtimalini düşündürmelidir. Pulmoner trombez hiçbir zaman massif pulmoner emboli gibi dramatik olmayıp bazı vakalarda oldukça sinsi seyredebilir. Massif pulmoner trombozun tanısı radiografi ile desteklenir ve kesin tanı pulmoner anjiyografi veya radyoizotop perfüzyon/ventilasyon sintigrafisi ile konulabilir (19-21).

VAZOKONSTRÜKTİF VE HİPOKSİK PULMONER HİPERTANSİYON:

Bu guruptaki pulmoner hipertansiyonun asıl nedeni küçük arterler ve arterioller düzeyinde pulmoner vazokonstrüksiyondur. Alveollerde P_{aO_2} basıncının düştüğü durumlarda bu tip pulmoner hipertansiyon görülür. Bu gurubun prototipi Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) ve yüksek irtifa PHT'dur. Hipoksi sonucu pulmoner yatakta vazokonstrüksiyon gelişmesi şöyle açıklanmaktadır:

1. Nöral mekanizmaya bağlıdır.

2. Hipoksi sonucu salgılanan bir takım vazoeaktif maddelerin salınmasına bağlıdır.

3. Hipoksemi sonucu C_a^{+} 'un hücre içine geçmesi ve vazospazm oluşmasına bağlıdır.

4. Kapiller öncesi damarlar duvarlarına göre musküler, kısmen musküler, amusküler olarak değerlendirilir. Son çalışmalarda amusküler damarlarda Pericyt adı verilen hücreler bulunmuştur. Hipoksemide; Pericyt'ler önce ara hücrelere daha sonra düz kas hücrelerine dönüşür.

Normalde bu mekanizma işlemez. Çünkü endotel hücrelerinden salınan bazı maddeler pericyt'lerin ara hücrelere dönüşmesini engeller. Eğer düz kas hücreleri oluşmuşsa Oksijen (O_2) inhalasyonunun bu değişimi geri getirmesi mümkün olmadığından spazmı çözemez. (17,19,20,22,23)

REAKTİF PULMONER HİPERTANSİYON:

Pasif veya Hiperkinetik PHT'na karşı oluşan reaksiyonel damar damar direnci artmasına reaktif PHT adı verilir. Bu guruptaki pulmoner hipertansiyonlar mitral stenozu, yalancı Bernheim sendromu ve Eisenmenger kompleksi vakaları olduğu gibi bazı Obstrüktif tromboembolik veya Obliteratif vasküler Lezyonlarında da bu reaksiyonlar husule gelebilir.

Vazokonstrüksiyon oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak pasif veya Hiperkinetik PHT'larda küçük arter ve arteriellerde fibroelastik bir intima kalınlaşmasının geliştiği ve bunun damar yatağını daraltarak sekonder bir obliteratif pulmoner hipertansiyona yol açtığı şeklinde açıklanmaktadır. Bazı yazarlar ise pulmoner arter küçük dallarının mediasında doğumsal bir zayıflık olduğunu ve fibroelastik kalınlaşmanın koruyucu bir reaksiyon olarak geliştiğini ve bu sekonder kalınlaşmanın obliteratif bir pulmoner hipertansiyona neden olduğunu düşünmektedirler. Böylece reaktif pulmoner hipertansiyonun pasif veya hiperkinetik PHT'lara eklenen sekonder bir olay olduğu anlaşılmaktadır (19-20).

PRİMER PULMONER HİPERTANSİYON:

Sebebi bilinmeyen pulmoner hipertansiyonlara primer idiyopatik veya esansiyel pulmoner hipertansiyon denilir. Primer Pulmoner hipertansiyon (PPH) kalp hastalıkları arasında % 0,17 oranında rastlanır. Kadın/erkek oranı 3/1'dir. Daha çok 20-30 yaşları arasında görülür. Etyopatogenez tam olarak açıklanamamakla beraber Patogenezde iki teori ileri sürülmüştür.

I. Teori; Mikrotromboemboli teorisi dir. Bu teoriye göre akciğer damarlarında tekrarlanan venöz trombozların neden olduğu pulmoner embolilerin temizlenmesinde bir bozukluk vardır. Bunu destekleyen bir bulgu PPH'lu vakaların bazılarının otopsilerinde organize veya rekanalize embolilerin bulunmasıdır. Doğumu izleyen tromboembelik ve amniotik sıvı embolilerinin de PPH'a yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca koagülasyon defektleri anormal trombosit fonksiyonu ve kusurlu fibrinolitik gibi tromboz oluşmasına neden olan predispozan faktörler vardır ki, bunlar da damarlarda obstrüksiyona yol açarlar. Kontraseptif kullanan genç kadınlarda PPH'nun gelişmesi de bu ilaçların yaptığı koagülasyona bağlanmıştır. (19,20,24).

II. Teori; Vazokonstrüksiyon hipotezidir. Bu teoriye göre pulmoner arterin mediasında doğumsal bir defekt mevcuttur. İntimada bunu korumak için kalınlaşma ve proliferasyon gelişmekte, bunun da küçük damarları daralttığı ve tıkadığı ileri sürülmektedir.

Son zamanlarda hastalığın otoimmün veya kollajen bir hastalık olduğu doğrultusunda görüşler vardır. Keza vakaların % 7-30'unda Raynaud fenomeninin görülmesi ve çoğu kadın olan hastaların serumunda antinuclear antikorların (ANA) yeni çalışmalarla gösterilmesi, ayrıca sclerodermanın bir türü olan CREST Sendromunda da PPH'nun gelişmesi bu görüşü desteklemektedir.

Postnekrotik karaciğer şirozlarında, poliarteritis nodözada ilaç hipersensivite reaksiyonlarında (özellikle penicilin, kloramfenikol ve Sulfonamid reaksiyonlarında) PPH'nun meydana gelmesi etyolojide bu faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Otozomal dominant karakterli ailevi PPH'larda bildirilmiştir. Ayrıca yüksek rakımda bu hastalığa daha çok rastlanması Hipoksinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Senuç olarak etyolojik faktörler kesinlikle ortaya çıkarılamamıştır.

PATOLOJİ: PPH'daki patolojik bulgular ekseriya sağ kalbe ve akciğerlere aittir. Sağ atrium büyümüş ve sağ ventrikül hipertrofiye olmuştur. Çeşitli yazarlar pulmoner arterlerde değişik patolojik bulgular tanımlamışlardır. Ama değişmeyen bulgu pulmoner arterin dilatasyonudur. Büyük pulmoner arter dalları sık olarak arterosklerotik plaklar gösterir. Fakat hastalık daha ziyade 40-300 mikron çapındaki küçük arter dallarını tutar. Otopsilerde pulmoner arteriellerde hücrel proliferasyon, medial hipertrofi, konsantrik fibrozis, hiyalinlaşmış arteritis ve fibrinoid nekrozis saptanmıştır.

Anormal bazı vasküler yapılar ve plexiform lezyonlarda bulunmuştur. Bu lezyonlar bazı etörler tarafından trombüslerin rekanalizasyonuna, bazıları tarafından da normal vasküler anastomozlara atfedilmişlerdir. Otopsilerde plexiform arteriopatiden ziyade tekrarlayan pulmoner tromboembolizm daha sık bulunmuştur. Büyük serilerde vakaların % 58'inde vasküler obstrüksiyon sebebi olarak tromboembolizm, % 31'inde plexojenik pulmoner arteriopati belirlenmiştir. Hatta daha büyük popülasyonlu serilerde pataloglarca PPH sebebi olarak 156 vakanın 30'unda (% 20'si) küçük arterlerdeki yaygın pulmoner tromboembolizm mesul sayılmıştır. Ayrıca tromboembolinin Fleksojenik pulmoner arteriopatili hastaların % 15-20'sinde mevcut olan damar anomalisi üzerinde oturduğu gösterilmiştir.

Küçük damarlardaki tromboemboliye ilave olarak daha büyük damarlarda da (çapları 300 mikron-1,5 mm) trombotik material görülmüştür. Nadir olarak sistemik arterlerde de pulmoner arterlerdekine benzeyen bir hastalık şekli görülebileceği bildirilmiştir. Bu ilişki göz önüne alınarak bu hastalarda görülen senkop ve ani ölümler sinoatrial düğümü besleyen koroner arter dalında meydana gelen lezyonlara bağlanmıştır (17,19,20,25-27).

ACE İNHİBİTÖRLERİ VE CAPTOPRİL:

ACE İnhibitörleri, son yıllarda keşfedilmiş renin-angiotensin-Aldosteron sistemini (RAAS) bloke eden droglardır. Başlıca hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan bu droglar, RAAS'de angiotensin I'i angiotensin II'ye çeviren enzimi (ACE) inhibe ederek etkisini gösterirler.

Şimdiye kadar keşfedilmiş ACE inhibitörleri şunlardır:

Captopril,

Enalapril,

Lisinopril,

Pentopril,

Ramipril,

Alacepril,

Cilazapril,

Fosinopril

Zofenopril,

İndolapril (27,28).

Bu droglar hakkında aşağıda geniş bilgi verilecektir:

Tarihçe: 1965 yılında Ferreira ve arkadaşları Bothops Janaraca isimli Brezilya çingiraklı yılan zehirinin ACE (=kininaz)'yi inhibe ettiğini göstermişlerdir. İlk keşfedilen ACE inhibitörü olan teprotide (SQ2088), çok pahalı ve intravenöz kullanılması gerektiği için yaygın olarak kullanılması mümkün olmamıştır. İlk oral ACE inhibitörü olan Captopril Cushman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (29,30). Vidt ve arkadaşları ise, bu drogun farmakokinetiklerini, etki mekanizmalarını ve tedavideki yararlarını açıkladılar. 1980'de Patchett ve arkadaşları Enalaprili geliştirdiler (28).

Biyokimyası ve farmakokinetikleri:

ACE inhibitörleri, emzimin çinko iyonuyla bağlanan yapısal elementlerine

göre veya verilen ilacın prodrog ya da aktif drog olmasına göre ikiye ayrılır. Captopril ve Alacepril çinko iyonuna ^Ssulfidril gurubuyla bağlanarak enzimi inhibe ederler. Enalapril ve diğerleri ise Karboksil grubu ile bağlanarak enzimi inhibe ederler. Captopril, Lisinopril ve Zofenopril aktif drog olmasına rağmen Enalapril, Alecepril, Cilazapril, Fosinopril, İndonapril, Pentopril, Ramipril prodrogtur (28,29).

Pro-drog'lar karaciğerde deesterfiye edilerek metabolize edildikten sonra aktif drog haline geçerler. Aktif droglara göre pro-drog'ların absorpsiyonu daha fazla ve etki süreleri daha uzundur. Captopril'in absorpsiyonu gıdalarla % 30 azalır, fakat Enalapril'de absorpsiyon gıdalarla etkilenmez. Aktif drog'lar serumdaki en yüksek konsantrasyona kısa zamanda ulaşırken pro-droglarda uzun zamanda ulaşılır. Captopril, diğer ACE inhibitörlerinden daha çabuk vücuttan uzaklaştırılır. Enalapril ise Captopril'e göre daha yavaş elimine edilir. Ramiprilat bütün ACE inhibitörleri içinde vücuttan en yavaş elimine edilen ilaçtır. ACE inhibitörlerinin tümü böbrekten elimine edilir. Eksrasyon genellikle tübüler sekresyonla sağlanır. Böbrek yetmezliğinde eliminasyon yavaşlayacağından bu ilaçların dozları azaltılmalıdır.

ETKİ MEKANİZMASI:

RAAS, Arteriyel kan basıncı ve vucut sıvı dengesini kontrol eden bir sistemdir. RAAS'de Angiotensin I (A I), ACE ile Angiotensin II (A II)'ye dönüşmektedir. Kininaz II olarak da adlandırılan ACE aynı zamanda Bradikinin'i inaktive eder .

Bradikininler arterieller vazodilatasyon, histamin deşarjı, vasküler geçirgenlikte artış, ağrı, merkezi sinir sistemi üzerinde çeşitli etkiler ve daha önemlisi değişik dokularda prostaglandinlerin oluşumunda (PGE_2 ve PGI_2) artış sağlar. PGE_2 ve PGI_2 vazodilatasyon meydana getirir. Ayrıca, PGE_2 böbrekte natriurez ve diürez yapar. Böylece bir ACE inhibitörü verildiği zaman angiotensin II seviyeleri düşecek; halbuki angiotensin I, bradykinin ve vazodilatatör prostaglandin seviyeleri artacaktır. Angiotensin II'nin azalması, aldosteron sekresyonunda azalma ve kompensatuar olarak renin seviyelerinde artış meydana getirecektir (28,30-33).

Bradikinin ve Prostaglandin seviyelerindeki artış, vazodilatasyonu artırarak kan basıncını düşürecek ve kardiakoutput'u fazlalaştıracaktır. (31). ACE inhibitörlerinin dolaşımdaki bradykinin üzerinde etkili olduğuna dair kesin bilgiler mevcut değildir. Bazı araştırmacılar ACE inhibitörlerinden sonra bradykininlerin lokal olarak bazı dokularda fazlalaştığını belirtmişlerdir. Bradikinin ve prostaglandin seviyeleri Captopril ile yükselirken diğer ACE inhibitörleri ile bu şekilde bir etki görülmemiştir (28,30,33).

Angiotensin II, Adrenal medulladan katekolaminlerin salınımını arttırmaktadır. Otonom sinir sisteminde ise sempatik sinir sistemini stimüle ederek noradrenalinin salınımını arttırmaktadır. ACE inhibitörleri Angiotensin II oluşumunu azalttıklarından Adrenal medulla ve otonom sinir sisteminde noradrenalin salınımını önleyecektir. Böylece nörojenik vazokonstriksiyon önlenerek kan basıncı azalacaktır. Bu etkilerine rağmen ACE inhibitörleri ve Captopril refleks taşikardi ve barorefleks duyarlığında değişiklik meydana getirmez (29,30,33).

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN HEMODİNAMİK ETKİLERİ:

ACE inhibitörleriyle Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin supresyonu önemli kardiyovasküler ve Renal hemodinamik değişiklikler yapar.

a) ACE İnhibitörlerinin Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri;

Normal kişilerde veya sol ventrikül yetmezliği olmayan hipertansif hastalarda, ACE inhibitörlerinin kardiyak output'da önemli bir değişiklik yapmaksızın sistemik damar direncinde azalma meydana getirerek kan basıncını düşürdükleri saptanmıştır (29,30). Kan basıncındaki düşüşe rağmen refleks taşikardi meydana getirmezler. Bunun nedenleri, ACE inhibitörleriyle a) Baroreseptör refleks duyarlığında azalma, b) Venodilatasyon oluşması, c) Parasempatik aktivitede artış olarak özetlenebilir.

Konjestif kalp yetmezliğinde renin-angiotensin sistemi aktive olmuş ve dolaşımdaki katekolamin seviyeleri yüksek bulunmuştur (29,34). Plazma angiotensin II ve katekolamin seviyelerinin yüksekliği vazokonstriksiyon, aldosteron yüksekliği ise vucut tuz ve suyunda artış meydana getirir. Bu değişiklikler sol

ventriküller doluş ve kardiyak output'ta azalma ile neticelenir. Captopril veya Enalapril verilmesiyle, RAAS ve otonom sinir sisteminin aktivasyonu kaybolacağından, sistemik damar direnci azalarak afterload'ta azalma meydana gelecek, venodilatasyon ile birlikte aldosteron ve ADH (Antidiüretik hormon) salınımında düşüş ise proled'u azaltacaktır. Böylece pulmoner wedge basıncı azalır ve kardiyak output artar. Kardiyak output artışıyla sol ventrikül fonksiyonu düzelir, renal kan akımının artışıyla diürez ve Natriürez meydana gelir (29,33-36).

Captopril ile kompleks ventriküller ektopik ritmlerde (ventriküller ekstrasistoller, ventriküller salvolar ventriküller taşikardi v.b.) önemli azalmalar görülmüştür. Ventriküller ektopideki azalmanın nedenleri katekolamin seviyelerinde düşüş ve potasyumda artış olarak kabul edilmektedir (34,35).

Captopril ile koroner kan akımı azalırken miyokardiyal oksijen tüketiminde azalma meydana gelir. Böylece angina meydana gelmez. Yapılan bir çalışmada sistolik kan basıncı 120 mmHg'dan daha fazla olan hastalarda Captoprilin miyokardiyal oksijen tüketimini azaltarak anginal semptomları azalttığı ve egzersiz kapasitesini arttırdığı tesbit edilmiştir. Ayrıca miyokardiyal infarktüsli hastalarda, Captopril ile infarktüs sahasında küçülme meydana geldiği belirtilmiştir (35).

Periferik damar hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalara Captopril verildiğinde özellikle alt ekstremitelerdeki kan akımının düzeldiği, ağrısız yürüme zamanının ise uzadığı kaydedilmiştir (37).

b) Renal Etkileri:

Böbrekte angiotensin II, bihassa afferent arteriolde vazokonstrüksiyon meydana getirir ve proksimal tubuluslarda sodyum reabsorbsiyonunun fazlalaştırır. ACE inhibitörleri, Angiotensin II oluşumunu inhibe ederek efferent arteriolde vazodilatasyon meydana getirir. Böylece Peritubuler kanlanma artar. Sonuçta ACE inhibitörleri ile natriürez, renal kan akımı ve ultrafiltrasyon kat-sayısında artış meydana geldiği görüşü ileri sürülmektedir (29,30).

Angiotensin II ile meydana gelen efferent arterioller vazokonstrüksiyon intraglomeruler basıncı artırır. İntraglomeruler basınç artışı ise proteinürinin en önemli nedenidir. ACE inhibitörleri Angiotensin II'nin oluşumunu engel-

leyerek intraglomeruler basıncı düşürdüklerinden proteinüriyi azaltırlar. Yapılan pek çok çalışmada ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı tesbit edilmiştir. Diabetik nefropatide bu etkinin daha belirgin olduğu görülmüştür (31,35).

Kronik renal yetmezlikte ACE inhibitörlerinin hipertansiyonu etkili bir şekilde kontrol ettiği ve uzun süre verildiğinde renal fonksiyonları koruduğu tesbit edilmiştir (35).

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN TEDAVİDEKİ YERLERİ:

ACE inhibitörleri, sistemik damar direncini azalttıklarından hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmaktadır. Ancak idiyopatik ödem, pulmoner hipertansiyon ve Bartter's sendrom gibi değişik hastalıklarda da yararlı etkileri vardır (29).

HİPERTANSİYONLARDA KULLANIM YERLERİ:

a) Esansiyel Hipertansiyon:

Captopril ve Enalaprilin esansiyel hipertansiyonda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir(28,29,33,35). ACE inhibitörleri monoterapi olarak, hafif yada orta derecedeki esansiyel hipertansiyonda % 40-70 hastanın kan basıncını normal seviyelere düşürmektedir. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, Captopril veya Enalapril ile % 75 hastada kan basıncında düşüş meydana geldiği rapor edildi(28, 35). Hastanemiz Kardiyoloji kliniğinde yapılan bir çalışmada 66 esansiyel hipertansiyonlu hastada sadece Captopril ile %71 hastada kan basıncının normale düştüğü tesbit edilmiştir (38). Genel olarak ACE İnhibitörleriyle kan basıncı %15-25 oranında düşüş göstermektedir(28). Yaşlı hipertansif hastalarda düşük renin seviyelerine rağmen, ACE inhibitörleri ile kan basıncı önemli oranda düşmektedir. ACE inhibitörleri diabetes mellituslu hastalarda karbonhidrat metabolizmasına etki etmezler(35,39).

b) Renovasküler Hipertansiyon:

ACE İnhibitörleri özellikle diüretiklerle birlikte renovasküler hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını kontrol altına alır. Ancak tek yada çift taraflı renalarter stenozunda ciddi böbrek yetmezliği meydana gelir(28,29,35).

c) Renal Parenkimal Hipertansiyon:

Kronik renal yetmezlikte hipertansiyon sık görülür. Bu hastalara ACE in-

hibitörleri verildiğinde Angiotensin II'nin postglomerüler etkileri inhibe olduğundan progressif glomeruler hasar azalır. Son dönem böbrek yetmezliğinde hipertansiyon tedavisinde Captopril başarıyla kullanılmıştır. Captopril ve Enalapril böbrekten elimine edildiklerinden düşük dozlarda verilmelidir(29,35).

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE ACE İNHİBİTÖRLERİ:

Digital ve diüretiklere dirençli konjestif kalp yetmezliğinde ACE inhibitörleriyle subjektif ve objektif iyileşme meydana gelir.

Kardiyomiyopati veya sistemik kalp hastalığına bağlı New York kalp birliğinin sınıflamasına göre III veya IV, sınıf kalp yetmezliğinde olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, Captopril tedavisinde 4-10 hafta sonra kardiyak fonksiyonların düzeldiği, Kardiyak indeksinin arttığı, pulmoner kapiller wedge basınç ve sistemik damar direncinin azaldığı saptanmıştır. Hastaların %79'unda bu birliğin sınıflamasına göre en az bir sınıf düzelme gözlenmiştir(29).

Captopril ve Enalapril, ciddi konjestif kalp yetmezliğinde benzer hemodinamik ve klinik düzelme meydana getirmelerine rağmen, enalapril alanlarda ciddi semptomik hipotansiyon, kreatinin kliresinde düşme ve hiperpotasemi gözlenmiştir(34,40,42). İlave olarak Captopril ile tedavi edilen hastalar arasında natriürez ve vücut ağırlığında azalma görülürken, Enalapril ile tedavi edilenlerde bu tesbit edilememiştir(34). Enalapril gibi uzun etkili ilaçlar konjestif kalp yetmezliğinde hepatik ve renal dolaşımın azalmasına bağlı olarak aktif hale uzun sürede geçerler. Bu nedenle etkileri uzun sürdüğünden böbreklerin fonksiyonu bezulabilmektedir (30).

ORAL KULLANIM:

Captopril 0,03-3 mg/kg dozlarda Angiotensin I'in pressör etkisini bariz şekilde inhibe etmektedir(43). İnsanlarda Angiotensin I'i inhibe edecek doz 1mg olup 20 mg ilaç 2,5 saat süre ile ACE'yi komple intihibe eder(44).

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ:

ACE İnhibitörleri uygun olarak kullanıldığı zaman iyi tolere edilir ve ciddi yan etki meydana getirmezler. ACE İnhibitörlerinin etki süresi uzadıkça yan etkiler daha sık ve ciddidir(28,35).

ACE İnhibitörlerinin spesifik yan etkileri şunlardır:

1) Hipotansiyon: Diyetinde aşırı tuz kısıtlaması yapılan hipertansif hastalarda, daha önce diüretiklerle tedavi edilenlerde, konjestif kalp yetmezliği ile birlikte orta derecede hipertansiyon olan hastalarda ve ciddi renovasküler hipertansiyonlu hastalarda özellikle ilk doz sonrası hipotansiyon meydana gelir (28,29,35).

2) Renal arter stenozu veya ciddi konjestif kalp yetmezliğinde Akut böbrek yetmezliği:

Tek veya iki taraflı renal arter stenozlularda yada ciddi konjestif kalp yetmezliğinde glomeruler filtrasyon hızı efferent arterioller vazokonstriksiyonla sağlanır. Bu hastalıklarda, ACE inhibitörleri afferent arteriollerde vazodilatasyon meydana getireceğinden glomeruler filtrasyon hızı azalacak ve akut böbreği yetmezliği meydana gelecektir (28,35).

3) Hiperkalemi: Potasyum tutucu diüretikler veya nonsteroidal antiinflamatuar ajanlarla birlikte Captopril verilirse hiperkalemi meydana gelebilir(28). Hipotansif ve oligürük konjestif kalp yetmezlikli hastalara Captopril verince hiperkalemi meydana gelebilir(35).

4) Öksürük: ACE inhibitörü alanlarda boğazda gıcıklanma hissi ve bazen burun tıkanıklığıyla birlikte öksürük şikayeti görülebilir (28,30). Astma semptomlarına benzemez. Kadınlarda daha sıktır ve Captopril ile tedavi edilenlerde %11,5, Enalapril ile tedavi edilenlerde ise %24,7 oranında görülmüştür. Bradykinin sisteminin aktivitesinde artışa bağlı olarak hafif laringeal ödem öksürüğün nedeni kabul edilmektedir(41).

5) Angiodema : Bradykinin metabolizmasındaki değişiklikten dolayı meydana gelir ve nadirdir. Uzun etkili ACE inhibitörü kullananlarda ve tedavinin ilk aylarında daha sık görülür. Lokalize ödem, respiratuvar stridor, solunum arresti ve ölüme yol açabilir (28,35).

6) Deride Kızarıklık: Captopril ve Enalapril kullanan böbrek fonksiyonları normal hastaların %1-2'de görülebilir. Tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar. İlaç dozu azaltılınca veya kesilince ortadan kalkar. Eritemli ve makülopapüler görünümündedir. Bradikininlerin artışına bağlı olabilir (28,29,31).

7) Tad Almada Bozukluk: Captopril alan hastalarda daha sıktır. Tad ayrı-

mında kayıp ile birlikte metalik veya ekşi tad duygusu vardır. Günde 150 mg'dan daha az dozda Captopril alanlarda %1-2 oranında ortaya çıkar. Doz arttıkça yada birlikte böbrek yetmezliği varsa oran artar. Tedavinin kesilmesiyle ortadan kalır. Captopril kullanımı sırasında plazma çinko konsantrasyonlarında düşüğe bağlı olarak bu reaksiyonun meydana geldiği kabul edilmektedir (29).

8) Nötropeni: Normal renal fonksiyonlu ve kollagen damar hastalığı olmayan hastalarda Captopril %0,02 oranında nötropeni meydana getirebilir. Böbrek yetmezlikli hastalarda % 0,4, kollagen doku hastalığı olanlarda ise % 7,2 oranında nötropeni görülebilir. Nötropeni Enalapril tedavisinde çok daha seyrek görülebilir (28,29).

9) Proteinüri: Captopril yada Enalapril alan hastalarda günde 1 gram'dan daha fazla proteinüri çok nadir olarak görülebilir. Enalapril verilenlerde daha sıktır (28,29). Ancak son yıllardaki çalışmalarda ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı tesbit edilmiştir. Proteinüride azalmanın nedeni ACE inhibitörlerinin efferent arteriolde vazodilatasyon meydana getirerek intraglomeruler basıncı azaltması olabilir (42).

MATERİYAL VE METODLAR

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana bilim Dalında 1990 yılı içinde yatırılarak klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanısı konmuş hepsi hipoksemik ve pulmoner hipertansiyonlu ($P_{AMN} > 20$ mmHg) 18 hastayı çalışmaya aldık. Bu hastalarda Captoprilin kan gazları ($P_A CO_2$), Solunum fonksiyon testleri (VK, ZVK, ZEV₁/ZVK, MEOAS) ve pulmoner hemodinamikler üzerine akut etkilerini araştırdık.

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında yatırılarak tetkik edildikten sonra KOAH tanısı konulan hastalar . içinden:

- 1- Amerikan Terasik Cemiyetinin KOAH tanısında kabul ettiği kriterlere uygun olanlar (45).
- 2- Arteriosklerotik kalp hastalığı ve valvül hastalığı olmayanlar.
- 3- Neoplazm, fibrozis ve plevral hastalıkları olmayanlar.
- 4- Captopril verilmeden en az 24 saat önce herhangi bir bronkodilatatör ve antihipertansif almamış olanlar.

5- Kronik Kor Pulmonale'si (KKP) olmayanlar olgularımızı oluşturdu.

Hastalara 2 gün önceden 25 mg. Peroral (PO) Captopril verildi ve akut hipotansif etkisi yönünden 6 saat boyunca 15'er dakika ara ile Arteriyal kan basıncı (T.A) ölçülerek takip edildi.

Çalışma süresi boyunca stabil fiziksel ve hemodinamik dengeyi sağlamak için testten 24 saat önce metilksantin, B₂ agonisti gibi bronkodilatatör ilaçlar kesildi, Test gecesi ve sabahı hastalar aç bırakıldı.

Testten 2 saat önce femoral arterden 0,1 cc heparin'le sıvandırılmış enjektörle kan alınarak 10-15 dakika içinde NOVA-BIOMEDİKAL cihazı ile kan gazları ve Fukuda Sagnyo Spiro analizör CSA-800 cihazı ile Solunum Fonksiyon Testleri (SFT) tesbit edildi.

Daha sonra hastalar test odasına alındı. Supin pozisyonunda yatırılarak femoral ven'e 8 numara İntrödücer Scheat yerleştirildi. İçinden 93A 131 7F Trip- le lümenli, heparin sıvalı Swen-Ganz kateteri pulmoner arter'e yerleştirildi.

Kateterin ucu PETAŞ KMA311 marka basınç monitörüne basınç hattı sistemiyle bağlandı.

Hastalara Captopril verilmeden önce sırasıyla; Santral Venöz Basınç(CVP), Kateter Pulmener Arter dallarından birine ilerletilerek balon şişirilip Pulmener Wedge Basınç (PCWP) ve balon söndürülerek Pulmener Arter Sistolik (PASY) ile Pulmener Arter Diastolik (PADİ) basınçlar kaydedildi. Hastaların kolundan Sistolik Kan Basıncı (BPSY) ve Diastolik Kan Basıncı (BPDI) ölçüldü. monitörden kalp hızı (HR) kaydedildi.

Kateterin proximal ucu üzerinden 0-5 °C'deki 10 cc % 5 Dextroz solüsyonu 2-4 saniye içinde sağ kalp boşluğuna enjekte edilip pulmener arterdeki termistorlu uçtan termodilüsyon eğrisi elde edilerek Kardiak Output (CO); COM-1 Kardiak Output cihazı ve Epsen HX-PG1 (USA) Computeri vasıtasıyla hesap edildi.

Elde edilen bu veriler (CVP, PCWP, PASY, PADI, BPSY, BPDI, HR) kullanılarak Epsen HX-PG1 (USA) Computeri yardımıyla CO'ya ilave olarak Kardiak İndeks (CI), Ortalama Pulmener Arter Basıncı (PAMN) Ortalama Kan Basıncı (MAP) Pulmener Vasküler Rezistans (PVR) ve Sistemik Vasküler Rezistans (SVR) hesap edildi.

Daha sonra hastalara 50 mg. P.O. Captopril verilerek 30,60 ve 90'nıncı dakikalarda aynı işlemler tekrarlandı.

Testin sonlandırılmasından 2 saat sonra kan gazları ve SFT'leri tekrar ölçüldü.

Sonuçların İstatistikî Değerlendirilmesi:

Aynı bir diziye ilişkin birikimlerin iki ayrı halde değerlendirilmesinde eşlenmiş seriler için kullanılan t-testi formülü kullanıldı (46). Sonuçların anlamlı olup olmadığı serbestlik derecesine göre t-tablosuna bakılarak değerlendirildi.

$$t = \frac{M - \bar{\mu}}{S / \sqrt{n}}$$

$$S^2 = \frac{T_2 - \frac{T_1^2}{n}}{n-1}$$

m=aynı diziye ait birinci ve ikinci inceleme sonuçlarının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkan farkın ortalaması.

n=Dizideki elemanların sayısı.

S² =Grubun iki ayrı halde incelenmesine ait farkın varyanslarının serbestlik derecelerine göre tartılı ortalaması.

T₁= Aynı dizinin iki farklı halde incelenmesiyle ortaya çıkan farkın kantitatif toplamı.

T₂= Aynı dizinin iki farklı halde incelenmesiyle ortaya çıkan kantitatif farkın kareleri toplamı.

Bu işlemleri yapmak için Casio- fx 3600 Scientific hesap makinası kullanıldı.

Çalışmamızda kullandığımız Arteriel Kan Gazları, Solunum Fonksiyon Testleri (SFT), Pulmoner Hemodinamikler ve bunların normal değerleri aşağıdadır:

I. Arteriel Kan Gazları:

a) Parsiyel Arteriel Oksijen konsantrasyonu ($P_{A O_2}$); 95 mmHg.

b) Parsiyel Arteriel Karbondioksit konsantrasyonu ($P_{A CO_2}$); 40 mmHg (47).

II. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT), (48)

a) Vital Kapasite (VK): Derin Ensprasyondan sonra maksimum eksprasyonla dışarı atılabilen hava miktarıdır. Total değeri total akciğer kapasitesinin %80'i oranındadır.

b) Zorlu Vital Kapasite (ZVK): Derin Ensprasyondan sonra mümkün olduğu kadar zorlu ve hızlı eksprasyonla dışarı atılan hava hacmini litre olarak tanımlar. Hastada bulunan değerler beklenen değerlerin % 90 yada üzerinde ise normal kabul edilir.

c) Bir Saniye Zorlu Eksprasyon Volümünün (ZEV₁) ZVK'ya oranı (ZEV₁/ZVK): % 75-80'den yüksek olmalıdır.

d) Maksimum Eksprasyon Ortası Akım Sürati (MEOAS) ZVK trasesinin orta yarısındaki (%25-75 arası) ortalama akım hızıdır. Bulunan değer beklenen değerlerin % 90 yada üzerinde olmalıdır.

Obstrüktif bozukluğun derecesi ZEV₁/ZVK oranına göre değerlendirilir.

1) Hafif Derecede Obstrüksiyon: Bulunan değer beklenenin %75-65'i arasında olması.

2) Orta Derecede Obstrüksiyon: Bulunan değer beklenenin %64-50'si arasında olması.

3) Ağır Derecede Obstrüksiyon: Bulunan değer beklenenin % 49-35'i arasında olması.

4) Çok Ağır Derecede Obstrüksiyon: Bulunan değer beklenenin % 35'inden küçük olmasıdır (49,50),

III. Pulmoner Hemodinamikler:

a) Kardiak İndeks (CI): 2,5-4,2 lt/dk/m² .

b) Santral Venöz Basınç (CVP): 0-8 mmHg.

c) Pulmoner Wedge Basınç (PCWP): 1-10 mmHg.

d) Pulmoner Arter Basıncı (PAB):

1. Pulmoner Arter Sistolik Basınç (PASY): 10-30 mmHg.

2. Pulmoner Arter Diastolik Basınç (PADI): 3-12 mmHg.

3. Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (PAMN): 9-16 mmHg.

Çalışmamızda PAMN'deki değişiklikler dikkate alındı.

e) Brakial Arter Basıncı (BAP).

1. Brakial Arter Sistolik Basınç (BPSY): < 140 mmHg.

2. Brakial Arter Diastolik Basınç (BPDI): < 90 mmHg (52).

3. Ortalama Arteriyel Basınç (MAP): Çalışmamızda Ortalama Arteriyel basınçtaki değişiklikler dikkate alındı.

f) Kalp hızı (H.R): 60-100 dk.(53).

g) Sistemik Vasküler Rezistans (SVR):

$$SVR = \frac{[(MAP - CVP) \times 80]}{CO} = 770 - 1500 \text{ dyn} \cdot \text{san} / \text{cm}^{-5} .$$

ğ) Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR):

$$PVR = \frac{[(PAMN - PCWP) \times 80]}{CO} = 20 - 120 \text{ dyn} \cdot \text{san} / \text{cm}^{-5} (49) .$$

B U L G U L A R

Çalışmamız 18 hasta üzerinde yapıldı, hastaların 15'i erkek 3'ü kadındı ve yaş ortalaması $58,05 \pm 9,3$ (41 ila 76 yıl arası) olarak tesbit edildi. Hastalardan Captopril verilmeden 2 saat önce arteriel kan gazları ($P_{A}O_2$, $P_{A}CO_2$) için kan alındı. SFT Parametreleri (VK, ZVK, ZEV₁/ZVK, MEOAS) ölçüldü,

Kan gazı değerlerine göre bütün hastalar hipoksemik ve hiperkapnik ($P_{A}O_2$; $51,9-71,9$ mmHg (ortalama $66,72 \pm 3,7$), $P_{A}CO_2$; $46,3-54,7$ mmHg (ortalama $49,58 \pm 6$) idi. Tablo (1,4). Testten 2 saat sonra arteriel kan gazları için tekrar kan alındı, Sonuçlar tablo (1,4)'de gösterilmiştir.

$P_{A}O_2$ 1 hastada değişmedi, 8 hastada yükselme gözlemlendi, 9 hastada ise düşme oldu. Değerler $57,8-72,4$ mmHg (ortalama $65,74 \pm 3,72$) arasında idi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=1,72$; $P > 0,05$). $P_{A}CO_2$ 1 hastada değişmedi, 10 hastada yükseldi, 7 hastada ise düştü. Değerler $45,9-53,6$ mmHg (ortalama $49,7 \pm 2,31$) arasındaydı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=0,862$; $P > 0,05$).

Testten 2 saat önceki SFT değerleri tablo (3,4)'te gösterilmiştir. Buna göre değerler:

- VK için; % 36-101 (ortalama $66,44 \pm 14,83$),
- ZVK için; % 37-99 (ortalama $62,27 \pm 13,57$),
- ZEV₁/ZVK için; % 34-53 (ortalama $43,27 \pm 4,70$),
- MEOAS için; % 4-47 (ortalama $15,77 \pm 9,6$) arasında idi.

Hastalarımızın ikisinde küçük hava yollarında belirgin olan orta derecede obstrüktif tipte ventilasyon yetmezliği, 16'sında ise ağır derecede obstrüktif tipte ventilasyon yetmezliği mevcut idi. Testten 2 saat sonra SFT tekrar yapıldı. Sonuçlar tablo (3,4)'te gösterilmiştir. Buna göre VK; 8 hastada yükseldi, 10 hastada ise düştü. Değerler % 37-96 (ortalama $66 \pm 13,85$) arasında idi, Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=1,07$; $P > 0,05$), ZVK; 4 hastada değişmedi, 4 hastada yükseldi, 10 hastada ise düştü. Değerler % 96-94 ($61,6 \pm 12,72$) arasında idi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t=1,43$; $P > 0,05$). ZEV₁/ZVK 1 hastada değişmedi, 5 hastada yükselme gözlemlendi, 12 hastada ise düşme oldu. Değerler % 33-51 (ortalama $42,55 \pm 5,03$) arasında idi. Sonuçlar istatistik-

sel olarak anlamlı değildi ($t=1,068$; $P>0,05$), MEOAS; 5 hastada değişmedi, 5 hastada yükseldi, 8 hastada ise düşme oldu. Değerler % 4-35 (ortalama $15,33\pm 9,48$) arasında idi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t=1,76$; $P>0,05$).

Captopril verilmeden önce ve 30,60,90 dakika sonraki hemodinamik bulgular:

1-Kardiak İndeks (CI):

a) Captopril verilmeden önce 5 hastada normalden düşük ($< 2,5$ lt/dk/m²) idi. Değerler $1,8-3,7$ lt/dk/m² (ortalama $2,76\pm 0,51$) arasında idi tablo (5,9).

b) Peroral (P.O) 50 mg Captopril verildikten 30 dk. sonra ise 5 hastada değişmedi 5 hastada yükseldi 8 hastada ise düşme oldu. Değerler $2-3,6$ lt/dk/m² ($2,71\pm 0,43$) arasındaydı tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t=0,75$; $P>0,05$) tablo (9).

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra 8 hastada düşme, 6 hastada yükselme olduğu, 4 hastada ise hiç bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Değerler $2,1-3,7$ lt/dk/m² (ortalama $2,73\pm 0,53$) arasında idi tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($t=1,33$; $P>0,05$) tablo (9)

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra ise 7 hastada düşme, 4 hastada yükselme gözlenirken, 7 hastada ise herhangi bir değişiklik olmadı. Değerler $2,1-3,7$ lt/dk/m² (ortalama $2,65\pm 0,43$) arasında idi tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı tablo (9).

2- Santral Venöz Basıncı (CVP):

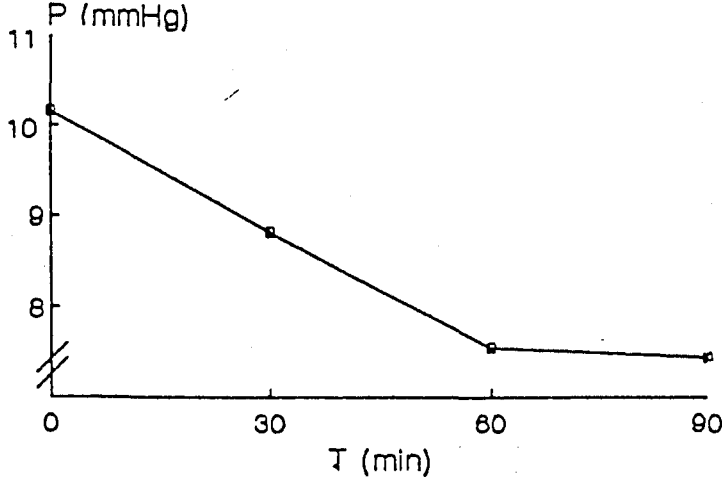
a) Captopril verilmeden önce 9 hastada yüksek olarak bulundu, 9 hastada ise normal sınırlardaydı. Değerler $6-10$ mmHg (ortalama $10,16\pm 3,18$) arasındaydı, tablo (5,9).

b) Captopril verildikten 30 dk. sonra 3 hastada düşme tesbit edildi, 1'inde hafif yükselme oldu, 14 hastada değişiklik olmadı. Değerler $4-16$ mmHg (ortalama $8,83\pm 2,91$) arasında idi tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($t=4,249$; $P<0,001$) tablo (9). Ortalama olarak % 13 mmHg'lik düşme olmuştu.

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra 14 hastada düşme gözlemlendi, 4 hastada ise değişiklik olmadı. Değerler $2-15$ mmHg (ortalama $7,55\pm 2,89$) arasında idi tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=4,88$; $P<0,001$) tablo (9). Ortalama olarak %25 mmHg'lik düşme tesbit edildi.

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra ise CVP 5 hastada değişmedi, 13 hastada ise düşme gözlemlendi. Değerler 2-16 mmHg (ortalama $7,44 \pm 2,99$) arasında idi (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=4,35$; $P < 0,001$) tablo (9) ortalama olarak % 26 mmHg'lik bir düşme olduğu gözlemlendi.

Captopril verildikten sonra CVP'de zaman içinde meydana gelen değişiklikler grafiksel olarak görölmektedir (Grafik 1):



Grafik 1: Captopril verildikten 30,60,90 dk. sonra CVP'de meydana gelen değişiklikler.

3. Pulmoner Wedge Basınç (PCWP):

a) Captopril verilmeden önce 9 hastada 10 mmHg'nin üzerinde idi. Tüm hastalarda değerler 2,22 mmHg (ortalama $9,44 \pm 4,87$) arasında idi tablo (5,9).

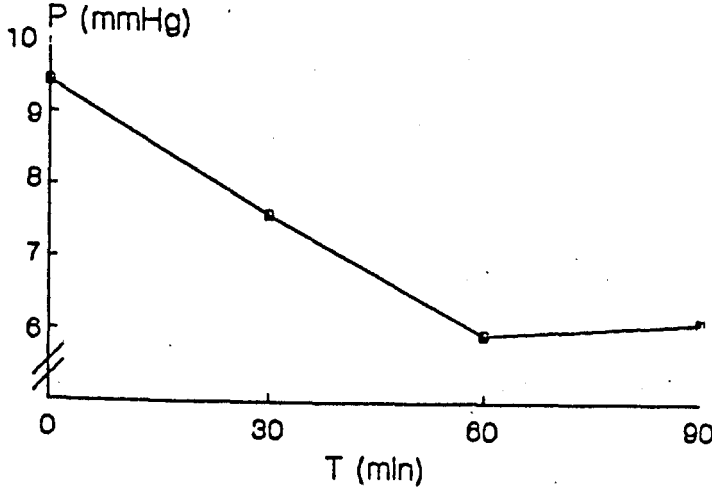
b) Captopril verildikten 30 dk. sonra 4 hastada değişiklik olmadı, 1 hastada 1 mmHg yüksek olarak ölçüldü. Diğer 13 hastada ise düşme gözlemlendi. Değerler 2,21 mmHg ($7,61 \pm 4,59$) arasında idi tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=3,818$; $P < 0,001$) tablo (9). Ortalama olarak % 19 mmHg'lik düşme oldu.

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra 1 hastada 1 mmHg yükseldi, 17 hastada ise düşme gözlemlendi. Değerler 1-20 mmHg ($5,94 \pm 4,67$) arasında idi tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($t=6,04$; $P < 0,001$) tablo (9). Ortalama olarak % 37 mmHg'lik bir düşme oldu.

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra ölçülen PCWP 1 hastada değişmedi, kalan 17 hastada ise düşme gözlemlendi. Değerler 1-21 mmHg ($6,11 \pm 4,89$) arasında idi

tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=5,41$; $P<0,001$)
 tablo (9). Ortalama olarak % 35 mmHg'lik düşme oldu.

Captopril verildikten sonra PCWP'de zaman içinde meydana gelen değişiklikler grafik 2'de görülmektedir:



Grafik 2: Captopril verildikten 30,60,90 dk. sonra PCWP'de meydana gelen değişiklikler.

4. Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (PAMN):

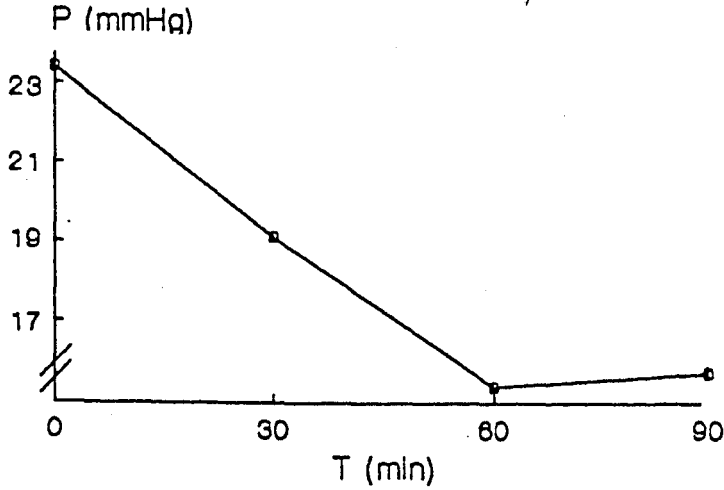
a) Captopril verilmeden önce hastaların hepsi Pulmoner hipertansiyonlu (PHT) idiler, (PAMN 20mmHg), PAMN değerleri 21-33 mmHg (ortalama $23,38 \pm 3,76$) arasında idi, tablo (5,9).

b) Captopril verildikten 30 dk. sonra bütün hastalarda düşme oldu. PAMN değerleri 12-31 mmHg (ortalama $19,11 \pm 4,5$) arasında idi. Tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=6,075$; $P<0,001$) tablo (9). Ortalama olarak % 18 mmHg'lik düşme tesbit edildi.

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra bütün hastalarda düşme gözlemlendi. PAMN değerleri 3-31 mmHg (ortalama $15,38 \pm 6,45$) arasında idi, tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=6,49$; $P<0,001$), tablo (9). Toplam olarak % 34 mmHg'lik düşme oldu.

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra da bütün hastalarda düşme gözlemlendi. Değerler 3-32 mmHg ($15,72 \pm 6,67$) arasında idi, tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=5,73$; $P<0,001$), tablo (9). Ortalama olarak % 32 mmHg'lik düşme oldu.

Captopril verildikten sonra PAMN'de zaman içinde meydana gelen değişiklikler grafik 3'de gösterilmiştir:



Grafik 3: Captopril verildikten 30,60,90 dk. sonra PAMN'de meydana gelen değişiklikler.

5. Ortalama Arteriel Basınç (MAP):

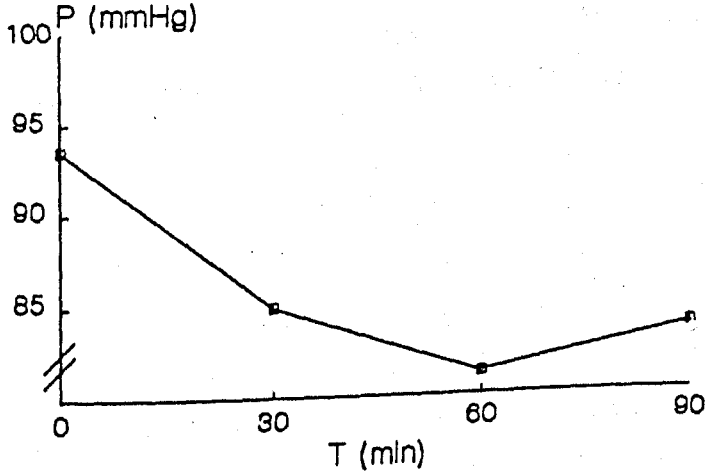
a) Captopril verilmeden önce hastaların 1'inde diastolik olmak üzere (90 mmHg), 2 hastada hipertansiyon vardı. MAP değerleri 70-137 mmHg (ortalama $93,5 \pm 16,51$) arasında idi, tablo (5,9).

b) Captopril verildikten 30 dk. sonra 3 hastada değişiklik olmadı, 15 hastada ise düşme tesbit edildi. Değerler 63-103 mmHg ($84,94 \pm 11,9$) arasında idi, tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. ($t=2,62; P<0,01$), tablo (9). MAP'de ortalama olarak %9,1 mmHg'lik düşme oldu.

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra 16 hastada düşme olduğu gözlemlendi, 2 hastada ise değişiklik olmadı. Değerler 57-113 mmHg (ortalama $81,22 \pm 13,91$) arasında idi, tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=2,78; P<0,01$), tablo (9). MAP'de ortalama olarak %13 mmHg'lik düşme gözlemlendi.

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra 1 hastada yüksek bulundu, 3 hastada değişmedi, 14 hastada ise düşme oldu. Değerler 58-113 mmHg ($83,66 \pm 13,05$) arasında idi, tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=2,20; P<0,01$), tablo (9). Ortalama olarak %10,5 mmHg'lik düşme oldu.

Captopril verildikten sonra MAP'de zaman içinde meydana gelen değişiklikler grafik 4'te gösterilmiştir:



Grafik 4: Captopril verildikten 30, 60, 90 dk. sonra MAP'de meydana gelen değişiklikler.

6. Kalp Hızı (HR):

a) Captopril verilmeden önce 2 hastada sinüzal taşikardi mevcuttu (>100 / dk.). Değerler 27-104/dk. (ortalama $86,77 \pm 14,26$) arasında idi, tablo (5,9).

b) Captopril verildikten 30 dk. sonra 6 hastanın kalp hızında yavaşlama oldu, 1 hastada değişmedi, 11 hastada ise hızlanma tesbit edildi. Değerler 71-130/dk. (ortalama $84,66 \pm 14,16$) arasında idi, tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t=1,311; P > 0,05$), tablo (9).

c) Captopril veriliminden 60 dk. sonra 12 hastada yavaşlama gözlemlendi, 6 hastada ise hızlandı. Değerler 64-125/dk. (ortalama $83,55 \pm 12,92$) arasında idi, tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ($t=1,39; P > 0,05$) tablo (9).

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra 10 hastada yavaşladı, 1 hastada değişmedi, 7 hastada ise kalp hızının arttığı tesbit edildi. Değerler 69-132/dk. (ortalama $85,83 \pm 14$) arasında idi, tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, tablo (9).

7. Sistemik Vasküler Rezistans (SVR):

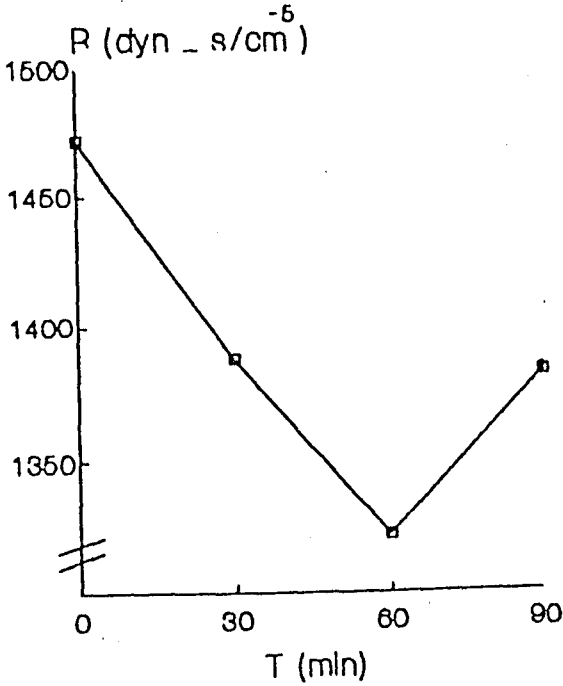
a) Captopril verilmeden önce 8 hastada normal değer üzerinde hesap edildi (>1500 dyn-san/cm⁻⁵). Değerler 1008-1978 dyn-san/cm⁻⁵ (ortalama $1471 \pm 324,34$) arasında idi, tablo (5,9).

b) Captopril verildikten 30 dk. sonra 8 hastada yükselme olduğu hesap edildi, 11 hastada ise düşme oldu. Değerler $1005-1983 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $1387 \pm 277,73$) arasında idi, tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ($t=1,66; P>0,05$). Tablo (9).

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra 17 hastada düşme olduğu gözlemlendi, 1 hastada yükselme oldu. Değerler $973-1831 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $1322,3 \pm 282,6$) arasında idi, tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=2,36; P>0,01$), tablo (9). Ortalama olarak $\% 10,1 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'lik düşme oldu.

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra 1 hastada değişmedi, 5 hastada yükselme gözlemlendi, 12 hastada ise düştü. Değerler $1007-1889 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $1382,8 \pm 262,12$) arasında idi, tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ($t=1,35; P>0,05$), tablo (9).

Captopril verildikten sonra SVR zaman içinde meydana gelen değişiklikler grafik 5'de gösterildi:



Grafik 5: Captopril verildikten 30,60,90 dk. sonra SVR'de meydana gelen değişiklikler.

8. Pulmoner Vasküler Rezistans (FVR):

a) Captopril verilmeden önce 1 hastada normal sınırdıydı, 17 hastada ise

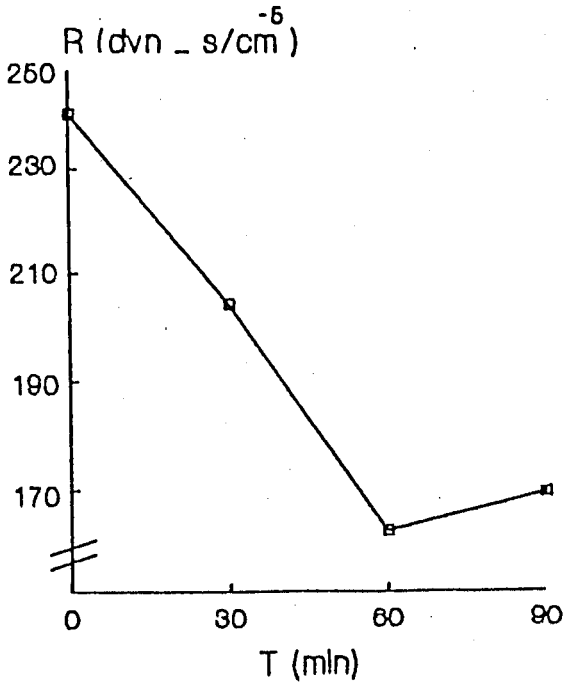
yüksek olarak ($>120 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$) hesap edildi. Değerler $49-320 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $240,33 \pm 49,14$) arasında idi, tablo (6,9).

b) Captopril verildikten 30 dk. sonra 2 hastada değişmedi, 3 hastada yükseldi, 13 hastada ise düşme olduğu gözlemlendi. Değerler $140-317 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $204,16 \pm 48,5$) arasında idi, tablo (6,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=3,24; P<0,001$), tablo (9), ortalama olarak $\%15 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'lik düşme oldu.

c) Captopril verildikten 60 dk. sonra 3 hastada yükseldi, 1 hastada değişmedi, 14 hastada ise düşme oldu. Değerler $39-278 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $162,22 \pm 67,5$) arasında idi, tablo (7,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ($t=4,07; P<0,001$), tablo (9) Ortalama olarak $\%32 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'lik düşme oldu.

d) Captopril verildikten 90 dk. sonra 1 hastada değişmedi, 4 hastada yükseldi, 13 hastada ise düşme oldu. Değerler $40-265 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ (ortalama $169 \pm 65,44$) arasında idi. Tablo (8,9). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($t=3,54; P<0,001$) tablo (9). Ortalama olarak $\%29 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'lik bir düşme oldu.

Captopril verildikten sonra PVR'de zaman içinde meydana gelen değişiklikler grafiksel olarak görülmektedir:



Grafik 6: Captopril verildikten 30,60,90 dk. sonra PVR'de meydana gelen değişiklikler.

Tablo 1. Kaptopril Verilmeden 2 Saat Önce ve Verildikten 2 Saat Sonra Hastalara Ait Kan Gazları Değerleri.

Vaka No	Adı Soyadı	Yaşı (yıl)	P _A O ₂ (mmHg)		P _A CO ₂ (mmHg)	
			Kaptoprilden önce	Kaptoprilden Sonra	Kaptoprilden Önce	Kaptoprilden Sonra
1	NG	58	68.6	67.5	49.3	48.7
2	HK	65	51.9	62.2	51.9	50.5
3	FB	41	67.9	68.3	46.9	47.2
4	HÖ	50	71.2	68.3	46.4	48.7
5	BG	59	68.3	63.1	48.7	51.3
6	MÇ	70	65.8	67.9	49.1	49.3
7	HB	56	60.8	61.2	56.1	52.8
8	MG	40	70.6	70.8	48.1	47.2
9	MH	76	71.9	68.4	46.3	47.7
10	SK	50	67.2	65.3	48.6	49.1
11	HÖ	62	69.9	66.3	54.7	53.6
12	ST	52	59.7	57.8	51.1	52.3
13	RÇ	55	63.7	64.9	51.2	51.6
14	SA	65	71.2	72.4	46.8	48.7
15	MA	62	67.9	67.1	46.8	45.9
16	EÖ	60	66.8	67.7	48.9	48.5
17	NG	57	63.6	62.9	49.2	50.1
18	SL	67	61.7	61.7	52.3	52.3

Tablo 2. Kaptopril Verilmeden Önce Hastalara Ait Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları.

Vaka No	Adı Soyadı	Yaş (Yıl)	VK %	ZVK %	ZEV ₁ /ZVK %	MEOAS %
1	NG	58	57	54	43	7
2	HK	65	40	37	41	4
3	FB	41	101	99	50	24
4	HÖ	50	74	71	53	16
5	BG	59	59	56	37	7
6	MÇ	70	68	66	44	6
7	HB	56	61	56	46	6
8	MG	40	62	60	34	13
9	MH	76	78	76	40	31
10	SK	50	76	73	47	36
11	HÖ	62	71	66	46	22
12	ST	52	69	67	47	11
13	RÇ	55	58	56	43	47
14	SA	65	36	40	43	9
15	MA	62	68	62	41	23
16	EÖ	60	84	64	46	24
17	NG	57	71	60	40	25
18	SL	67	63	58	38	9

Tablo 3. Kaptopril Verildikten 2 Saat Sonra Hastalara Ait Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları

Waka No	Adı Soyadı	Yaşı (Yıl)	VC %	ZVK %	ZEV ₁ / ZVK %	MEoAS %
1	NG	58	58	52	41	8
2	HK	65	41	36	39	4
3	FB	41	96	94	49	25
4	HÖ	50	71	68	51	14
5	BG	59	58	57	35	7
6	MÇ	70	69	65	45	6
7	HB	56	60	55	47	9
8	MG	40	63	60	33	11
9	MH	76	76	74	41	29
10	SK	50	75	72	49	35
11	HÖ	62	70	69	45	23
12	ST	52	68	65	45	9
13	BÇ	55	59	56	43	7
14	SA	65	37	40	42	9
15	MA	62	69	62	40	24
16	BÖ	60	86	62	45	25
17	NG	57	70	63	41	22
18	SL	67	62	59	35	9

Tablo 4. Kaptopril Verilmeden Önce ve Verildikten Sonraki Ortalama Kan Gazları ve SFT Değerlerinin Kıyaslanması (t ve P değerleri)

Parametreler	Kaptorilen Önce	Kaptorilden Sonra	t ve p
$P_{A O_2}$ mmHg	66,72 \pm 3.73	65.74 \pm 3.72	t = 1.72 p > 0.05
$P_{A CO_2}$ mmHg	49.58 \pm 2.81	49,87 \pm 2.31	t = 0.862 p > 0.05
VK %	66.44 \pm 14.83	66 \pm 13.85	t = 1.07 p > 0.05
ZVK %	62.27 \pm 13.57	61.6 \pm 12.72	t = 1.435 p > 0.05
ZEV/ZVK %	43.27 \pm 4.70	42.55 \pm 5.03	t = 1.068 p > 0.05
MEOAS %	15.77 \pm 9.61	15.33 \pm 9.48	t = 1.76 p > 0.05

Tablo 5. Kaptopril Verilmeden Önce Hastalara Ait Hemodinamik Değerler.

Vaka No	Adı Soyadı	Yaşı (Yıl)	CI Lt ₂ /dk /m	HR dk	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMN mmHg	MAP mmHg	SVR dyn ₅ /Sn /cm	PVR Dyn ₅ /Sn /cm
1	NG	58	2.4	90	8	8	21	90	1657	263
2	HK	65	3.2	87	3	8	21	100	1478	289
3	FB	41	2.9	75	5	6	21	83	1143	237
4	HÖ	50	2.9	89	4	8	22	73	1053	291
5	BG	59	1.8	92	9	8	21	75	1769	173
6	MÇ	70	3.2	90.	6	14	24	137	1976	289
7	HB	56	3.3	75	7	8	21	70	1008	228
8	MG	40	3.1	79	6	7	22	107	1512	242
9	MH	76	3.2	78	2	7	21	88	1100	258
10	SK	50	2.2	124	13	15	20	103	1978	157
11	HÖ	62	2.2	72	12	8	21	93	1818	193
12	ST	52	2.9	94	22	16	33	93	1297	185
13	RÇ	55	3.7	117	12	12	28	117	1431	218
14	SA	65	2.4	85	12	12	21	100	1615	165
15	MA	62	2.1	85	12	12	23	100	1872	234
16	EÖ	60	3.2	81	12	10	24	87	1249	195
17	NG	57	2.6	76	11	9	26	77	1110	49
18	SL	67	2.5	81	14	15	31	90	1412	320

Tablo 6. Kaptopril Verildikten 30 dakika Sonra Hastalara Ait Hemodinamik Değerler.

Vaka No	Adı Soyadı	Yaşı (Yıl)	CI Kt ₂ /dk/ cm	HR dk	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMN mmHg	MAP mmHg	SVR Dyn/Sn /cm ⁵	PVR dyn/Sn /cm ⁵
1	NG	58	2.5	92	8	9	19	83	1433	213
2	HK	65	3.2	84	4	8	15	63	1005	201
3	FB	41	2.6	71	5	5	17	77	1176	196
4	HÖ	50	2.9	96	2	7	17	73	1084	246
5	BG	59	2.2	92	8	7	16	67	1297	173
6	MÇ	70	3.2	78.	4	11	14	87	1516	200
7	HB	56	2.9	74	3	4	12	70	1200	164
8	MG	40	2.9	75	6	6	16	103	1584	163
9	MH	76	3	75	2	7	24	87	1153	317
10	SK	50	2.2	130	11	13	18	97	1792	149
11	HÖ	62	2.4	76	11	8	18	93	1700	140
12	ST	52	2.6	93	21	16	31	93	1423	185
13	RÇ	55	3.6	94	4	10	20	97	1238	228
14	SA	65	2.4	92	10	10	18	93	1596	154
15	MA	62	2	82	9	9	21	83	1189	193
16	EÖ	60	3.3	80	9	9	21	83	1189	193
17	NG	57	2.6	81	9	8	22	73	1044	209
18	SL	67	2.4	84	11	12	26	93	1600	296

Tablo 7. Kaptopril Verildikten 60 dakika Sonra Hastalara Ait Hemodinamik Değerler.

Vaka No	Adı Soyadı	Yaşı (Yıl)	CI Lt/dk/m ²	HR dk	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMN mmHg	MAP mmHg	SVR Dyn/Sn/cm ⁵	PVR dyn/Sn/cm ⁵
1	NG	58	2.5	85	9	8	17	88	1576	158
2	HK	65	2.7	84	2	7	13	67	1121	206
3	FB	41	2.7	74	4	6	13	67	976	144
4	HÖ	50	3.9	96	1	8	17	70	1025	264
5	BG	59	2	91	6	8	9	68	1355	87
6	MÇ	70	2.6	64.	1	7	3	57	973	39
7	HB	56	2.7	77	2	2	4	70	1337	39
8	MG	40	3.2	78	3	4	12	90	1251	131
9	MH	76	2.9	77	1	5	15	73	996	278
10	SK	50	2.1	125	8	12	15	93	1831	158
11	HÖ	62	2.3	79	8	6	14	90	1714	122
12	ST	52	3	88	20	16	31	93	1258	177
13	RÇ	55	3.8	90	2	6	15	113	1429	174
14	SA	65	2.2	88	8	10	15	90	1580	138
15	MA	62	2.1	80	7	8	17	93	1789	211
16	EÖ	60	3.2	82	8	8	20	80	1171	195
17	NG	57	2.6	82	9	7	22	73	1056	208
18	SL	67	2.6	76	8	9	20	87	1393	214

Tablo 8. Kaptoprilden 90 dakika Sonra Hastalara Ait Hemodinamik Değerler.

Vaka No	Adı Soyadı	Yaşı (Yıl)	CI Lt/dk/m ²	HR dk	PCWP mmHg	CVP mmHg	PAMN mmHg	MAP mmHg	SVR dyn/Sn/cm	PVR dyn/Sn/cm
1	NG	58	2.4	94	8	9	18	90	1608	199
2	HK	65	2.6	85	2	7	13	70	1244	217
3	FB	41	2.7	72	4	6	12	73	1061	127
4	HÖ	50	2.7	94	1	8	16	77	1200	261
5	BG	59	2.1	90	8	8	12	70	1355	87
6	MÇ	70	2.6	69.	1	7	3	58	1007	40
7	HB	56	2.6	78	1	2	3	70	1406	41
8	MG	40	3	90	3	5	13	90	1333	157
9	MH	76	3.2	76	1	5	20	87	1145	265
10	SK	50	2.1	132	6	12	15	97	1889	200
11	HÖ	62	2.4	83	9	6	16	92	1690	138
12	ST	52	2.9	90	21	16	32	93	1297	185
13	RÇ	55	3.7	92	2	5	13	113.	1477	150
14	SA	65	2.2	90	8	9	16	90	1600	158
15	MA	62	2.1	82	8	7	19	93	1825	233
16	EÖ	60	3.3	81	8	7	22	80	1170	224
17	NG	57	2.7	79	10	7	22	75	1082	191
18	SL	67	2.5	78	9	8	18	88	1502	169

Tablo 9. Kaptopril Verilmeden Önce ve Verildikten 30, 60, 90 Dakika Sonraki Ortalama Pulmoner Hemodinamik Değerlerin Kıyaslanması (t ve P Değerleri)

	Kaptoprilden Önce	30. Dak. Sonra	t ve p	60 Dak. Sonra	t ve p	90 dak. Sonra	t ve p
CI Lt/kg/m ²	2.76 ± 0.51	2.71 ± 0.43	t = 0.75 p > 0.05	2.73 ± 0.53	t = 1.33 p > 0.05	2.65 ± 0.43	t = 1.66 p > 0.05
CVP mmHg	10.16 ± 3.18	8.83 ± 2.91	t = 4.24 p < 0.001	7.55 ± 2.89	t = 4.88 p < 0.001	7.44 ± 2.99	t = 4.35 p < 0.001
PWCP mmHg	9.44 ± 4.87	7.61 ± 4.59	t = 3,81 p < 0.001	5.94 ± 4.67	t = 6.04 p < 0.001	6.11 ± 4.99	t = 5.41 p < 0.001
PAMN mmHg	23.38 ± 3.75	19.11 ± 4.54	t = 6.07 p < 0.001	15.38 ± 6.45	t = 6.49 p < 0.001	15.72 ± 6.67	t = 5.73 p < 0.001
MAP mmHg	93.5 ± 16.51	84.94 ± 11.91	t = 2.62 p < 0.01	81.22 ± 13.91	t = 2.78 p < 0.01	83.66 ± 13.05	t = 2.20 p < 0.01
HR dak.	86.77 ± 14.26	84.66 ± 14.16	t = 1.31 p > 0.05	83.55 ± 12.92	t = 1.39 p > 0.05	85.83 ± 14.00	t = 1.03 p > 0.05
SVR dyne/San/ cm	1471 ± 324.34	1387.6 ± 277.73	t = 1.64 p > 0.05	1322.3 ± 282.6	t = 2.36 p < 0.01	1382.8 ± 262.12	t = 1.35 p > 0.05
PVR dyne/San/ cm	240.33 ± 49.14	204.16 ± 48.5	t = 3.24 P < 0.001	162.22 ± 67.50	t = 4.07 p < 0.001	169 ± 65.44	t = 3.54 p < 0.001

T A R T I Ş M A

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan sekonder pulmoner hipertansiyon KKP gelişmesine yol açarak hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle sekonder pulmoner hipertansiyonun tedavisi KOAH'lı hastalarda ilk ve en önemli tedavi yaklaşımı olmalıdır (4,38).

PHT'de Renin-Angiotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) rol oynamaktadır. Angiotensin II direkt vazokonstriktör etkisi yanında, hipoksiye vazokonstriktör cevabı arttırmaktadır. ACE inhibisyonu ile A-II'nin oluşumu önlenerek pulmoner vasküler değişiklikler önlenmiş olur. Dolayısıyla converting enzim inhibitörlerinin pulmoner direnç artmış olan hastalarda faydalı olabileceği bildirilmektedir. (39-42).

Çalışmamızda KOAH'lı ve PHT'lu (PAMN >20mmHg) hastalarımıza bir ACE inhibitörü olan Captopril 50 mg/gün peroral verilerek ACE, dolayısıyla da AII inhibisyonun solunum fonksiyon testleri (SFT), kan gazları ve pulmoner hemodinamikler üzerine akut etkisi incelenerek literatür ışığında değerlendirildi.

KOAH tanısı almış ve PHT'lu 3'ü kadın 18 gönüllü hasta üzerinde çalışmamızı gerçekleştirdik.

1-Captopril'in kan gazları ve SFT üzerine etkileri;

Testlerden 2 saat önce ve 2 saat sonrasında bulunan kan gazı değerleri karşılaştırıldı. Testten 2 saat önce $P_{A}O_2$; (66,72±3,73), $P_{A}CO_2$: (49,58±2,81) ve testten 2 saat sonra ise $P_{A}O_2$: (65,74±3,72), $P_{A}CO_2$: (49,82±2,31) olarak bulundu. Değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Captopril'in kan gazları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını gördük. ($P_{A}O_2$: $P>0,05$, $P_{A}CO_2$: $P>0,05$),

Bertoli ve arkadaşlarının (1986) 50 mg P.O Captopril vererek 19 KOAH'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve Captopril'in $P_{A}O_2$ ve $P_{A}CO_2$ üzerine istatistiksel olarak bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (2). Petakis ve arkadaşları da (1988) KOAH'lı ve PHT'lu 8 hasta üzerinde 0,25 mg/kg Captopril vererek yaptıkları çalışmada da aynı şekilde Captopril'in $P_{A}O_2$

ve $P_{A_2}CO_2$ üzerine etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (54). Heorwitz ve arkadaşları ise (1981) Primer Pulmoner Hipertansiyonlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada Captopril'in $P_{A_2}O_2$ 'yi yükselttiğini rapor etmişlerdir. ($P > 0,05$) (7).

Testlerden 2 saat önce ve 2 saat sonraki SFT'i (VK, ZVK, ZEV_1/ZVK , MEOAS) karşılaştırıldı. Testlerden 2 saat önce hastalarımızın SFT değerleri: VK; (66; 44±14, 83), ZVK; (62, 27±13, 57), ZEV_1/ZVK ; (43. 27±4, 70), MEOAS; (15, 77±9, 6) idi. Testten 2 saat sonra ise: VC; (66±13, 85), ZVK; (61, 6±12, 72), ZEV_1/ZVK ; (42, 55±5, 03), MEOAS; (15, 33±9, 48) olarak tesbit edildi. Bu sonuçlarla Captopril'in SFT'leri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. (VK; $P > 0,05$, ZVK; $P > 0,05$, ZEV_1/ZVK ; $p > 0,05$, MEOAS; $p > 0,05$).

Bertoli ve arkadaşlarının (1986) 60 gün süreyle 75-100 mg/gün P. O. Captopril vererek yaptıkları bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve Captopril'in SFT'leri üzerine kayda değer bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (2). Zielinski ve arkadaşları da (1986) ciddi KOAH'lı ve sağ kalp yetmezlikli 15 hastanın 10'una 25mg/gün P.O. Captopril 5'ine de Plasabo vererek yaptıkları çalışmada aynı şekilde Captopril'in SFT'leri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir. (14).

Çalışmamızda kan gazları ve SFT'leri ile ilgili veriler literatüre uygunluk gösteriyordu.

2-Captopril'in Pulmoner Hemodinamikler üzerine akut etkileri:

a) Kardiak İndeks (CI): Hastalarımızın Captopril verilmeden önceki CI değerleri (2,76±0,51) idi. Captopril verilmesini müteakip 30 dk. sonra (2,71±0,43), 60 dk. sonra (2,73±0,5), 90 dk. sonra ise (2,65±0,43) olarak tesbit ettik. Bu sonuçlarla Captopril'in CI üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (CI ; 30 dk. için $P > 0,05$, 60 dk. için $P > 0,05$, 90 dk. için $P > 0,05$).

b) Santral Venöz Basınç (CVP): Captopril verilmeden önce hastalarımızın ortalama CVP değeri (10,16±3,18) idi. Captopril verilmesini müteakip 30 dk. sonra (8,83±2,91) olarak tesbit ettik. Bulgumuz istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi ($R < 0,001$), CVP'de yaklaşık % 13 mmHg'lik bir düşme izlendi, 60 dk. sonra ise ortalama CVP değerini (7,55±2,89) olarak belirledik. Basınçlar daha da düşmüştü

ve sonuçlar istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($P < 0,001$), fakat CVP'de yaklaşık % 25 mmHg'lik düşme vardı ve 30'uncu dk.ya kıyasla CVP'de düşme artmaktaydı. 90 ıncı dk.da CVP'yi (7,44±2,94) olarak ölçtük. Basınçlardaki düşüklük devam ediyordu. Sonuçlar istatistiksel olarak yine oldukça anlamlıydı ($P < 0,001$). Ortalama olarak % 26 mmHg'lik bir düşme mevcuttu, fakat 60 ıncı dk. ile kıyaslandığında sadece % 1 mmHg'lik ilave bir düşme olmuştu. Bu durumda Captopril'in CVP'yi düşürdüğü, etkisinin 30 uncu da. da başlayıp 60 ıncı dk.da maksimum düzeye çıktığı ve 90 ıncı dk.dan itibaren etkisinin azaldığı kanaatine vardık.

c) Pulmoner Capiller Wedge Basıncı (PCWP) : Captopril verilmeden önce hastalarımızın PCWP değerleri (9,44±4,87) idi. 30 dk. sonra ise (7,61±4,59) olarak belirledik. İlaç istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir etki gösterdi ($P < 0,001$) ve ortalama olarak % 19 mmHg'lik bir düşme oldu. 60 dk. sonraki ölçümlerde basınçların daha da düştüğünü belirledik (5,94±4,67). Sonuçlar istatistiksel olarak yine oldukça anlamlıydı ($P < 0,001$), fakat basınçlarda 30 uncu dk.daki ölçümlere oranla ortalama % 18 mmHg'lik ilave bir düşme olduğunu ve ilacın etkisinin 60 ıncı dk.da daha belirgin bir hale geldiğini, toplam olarak PCWP'de % 37 mmHg'lik bir düşme oluşturduğunu belirledik. 90 ıncı dk.da ise basınçların (6,11±4,89) olduğunu belirledik. PCWP'deki düşme istatistiksel olarak yine oldukça anlamlıydı ($P < 0,001$). Fakat 60 ıncı dk.ya oranla basınçlarda kısmen bir yükselme olduğunu ve basınçlardaki toplam düşüşün % 37 mmHg'den % 35 mmHg'ye indiğini gördük. Bu durumda biz de Captopril'in CVP gibi PCWP üzerine de etkili olduğunu ve maksimum etkisinin 60 ıncı dk.da belirginleştiğini daha sonra ise etkisinin azaldığı kanaatine vardık.

d) Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (PAMN): Captopril verilmeden önce hastalarımızın hepsinin PAMN'li (PAMN 20 mmHg) olduklarını belirledik. PAMN (23,38±3,76) idi, 30 dk. sonraki ölçümlerde ise (19,11±4,5) olarak belirledik. Captopril PAMN'de istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($P < 0,001$) bir şekilde % 18 mmHg'lik bir düşmeye neden oldu. 60 ıncı dk.daki ölçümlerde ise PAMN'de meydana gelen düşmenin daha da belirginleştiğini gördük. (15,31±4,5). Sonuçlar istatistiksel olarak yine oldukça anlamlıydı ($P < 0,001$) ve 60 ıncı dk.da toplam olarak

% 34 mmHg'lik bir düşme görüldü, 90 ıncı dk.da da basınçlar Captopril verilmeden ve verildikten 30 dk sonraki ölçümlere oranla daha düşüktü (15,72±6,67) ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($P < 0,001$). Ancak 60 ıncı dk.daki ölçümlerle kıyaslandığında Captopril'in PAMN üzerine olan etkisinin azaldığını gördük. Çünkü 60 ıncı dk.daki % 34 mmHg'lik düşüş yüzdesi 90 ıncı dk.da % 32 mmHg'ye düştü. Ortalama olarak %2 mmHg'lik bir yükselme oldu. Yani Captopril'in PAMN üzerine olan etkisinin 30 uncu dk.da başlayıp CVP ve PCWP'de olduğu gibi 60 ıncı dk.da maksimum düzeye ulaştığı daha sonra ise bu etkinin azaldığı kanaatine vardık.

e) Ortalama Arteriel Basınç (MAP): Captopril verilmeden önce hastalarımızın MAP'ı (93,5±16,51) idi. Captopril verildikten 30 dk. sonra ise bulgumuz istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0,01$). Ortalama olarak % 9,1 mmHg'lik bir düşüşle MAP (84,94±11,9) olarak ölçüldü. 60 ıncı dk. da da MAP'de düşmenin devam ettiğini gördük. Sonuçlar istatistiksel olarak yine anlamlıydı ($P < 0,01$). Ortalama olarak % 3,9 mmHg'lik ilave bir düşme olmuştu. Toplam olarak % 13 mmHg'lik düşmeyle MAP'ını (81,22±13,91) olarak belirledik. 90 ıncı dk.daki ölçümlerde ise MAP'ı Captopril verilmeden ve Captopril verildikten 30 dk. sonraki değerlere kıyasla daha düşük olduğunu belirledik (83,66±13,05). İstatistiksel olarak yine anlamlı bir düşme mevcut idi ($P < 0,01$). Fakat 60 ıncı dk. ile karşılaştırıldığında ortalama olarak % 2,5 mmHg'lik bir yükselme ile toplam düşüşün % 10,5 mmHg'ye indiğini gördük.

Captopril'in CVP, PCWP, PAMN'de olduğu gibi MAP'de de etkili olduğu yine bu etkinin 30 uncu dk.da başlayıp 60 ıncı dk.da da maksimum düzeye ulaştığı daha sonra ise azaldığı sonucuna vardık.

f) Kalp Hızı (HR): Captopril verilmeden önce hastalarımızın ortalama kalp hızını (86,77±14,26) olarak tespit ettik. 30 dk. sonra ise fazla bir değişiklik olmadığını gördük. Kalp hızını (84,66±14,16) olarak belirledik. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0,05$). 60 ıncı dk.daki ölçümlerde de 30 uncu dk.daki ölçümlere benzer bir şekilde kalp hızında herhangi bir bir değişiklik tespit edemedik. Ortalama olarak kalp hızını (83,55±12,92) olarak belirledik. Sonuçlar istatistiksel olarak yine anlamlı değildi ($P > 0,05$), 90 ıncı dk.da da kalp

hızlı anlamlı bir değişiklik olmadı. Ortalama kalp hızı ($85,83_{\pm 14}$) oldu. Hesaplar sonucunda sonuçların yine istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. ($P > 0,05$). Dolayısıyla bizde Captopril'in CI'de olduğu gibi HR üzerine de herhangi bir etkisinin olmadığı kanaatine vardık.

g) Sistemik Vasküler Rezistans (SVR): Captopril verilmesinden önce hastalıklarımızın SVR değerlerini ortalama olarak ($1471_{\pm 324,34}$) olarak belirledik. Captopril verilmesini müteakip 30 uncu dakikada ise ortalama SVR değerlerinin ($1387,6_{\pm 277,73}$) olduğunu gördük. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan ($P > 0,05$) bir düşme oldu. 60 ıncı dakikada ise ortalama SVR değerleri ($1322,3_{\pm 282,6}$) oldu. 30 uncu dakikadaki anlamlı olmayan düşme devam ederek 60 ıncı dakikada istatistiksel olarak anlamlı hale geldi ($P < 0,01$), ortalama olarak $\% 10,1 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'lik bir düşme görüldü. 90 ıncı dakikadaki ortalama SVR değerleri de Captopril'den önceki ve 30 dk. sonraki SVR değerlerine düşüktü ($1382,8_{\pm 262,12}$). Fakat 60 ıncı dakikadaki ortalama SVR değerleri ile kıyaslandığında ortalama SVR değerlerinde yükselme olmuştu ve sonuçlar istatistiksel olarak da anlamsızdı ($P > 0,05$). Sonuçta bizde Captopril'in SVR üzerine etkili olduğunu etkinin 30 uncu dakikadan itibaren başladığını, fakat istatistiksel olarak anlamlı etkinin 60 ıncı dakikada görüldüğünü ve 90 ıncı dakikadan itibaren etkisinin azaldığını gözlemledik.

h) Pulmoner Vasküler Rezistans (SVR): Captopril verilmeden önce hastalarımızın ortalama PVR değerlerini ($240,33_{\pm 49,14}$) olarak belirledik. 30 uncu dakikadaki ölçümlerde ise ($204,16_{\pm 48,5}$) olduğunu gördük. PVR deki bu düşme istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($P < 0,001$). Ortalama olarak $\% 15 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'lik düşme oldu. 60 ıncı dakikada ise PVR deki toplam düşmenin $\% 32 \text{ dyn-san/cm}^{-5}$ 'e çıktığını ve ortalama PVR değerlerinin ($162,22_{\pm 67,50}$) olduğunu gördük. Sonuçlar istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($P < 0,001$). 90 ıncı dakikadaki ölçümlerde ise PVR'de ortalama değerlerin yükseldiğini izledik ($169_{\pm 65,44}$). Yine istatistiksel olarak oldukça anlamlı ($P < 0,001$) bir düşme vardı. Ancak 90 ıncı dakikadaki ortalama PVR değerleri ile karşılaştırıldığında kısmen bir yükselme olmuştu ve bu yükselme 60 ıncı dakikada tesbit ettiğimiz değerlere kıyasla daha düşük oranda idi ($\% \text{ dyn-san/cm}^{-5}$).

Sonuç olarak Captopril'in PVR'ye de etkili olduğu yine bu etkinin 30 uncu dk.da başlayıp, 60 ıncı dk.da maksimum düzeye çıktığı daha sonra ise Captopril'in PVR üzerine olan etkisinin azaldığı kanaatine vardık.

Yaptığımız literatür araştırmalarında Captopril'in Pulmoner Hemodinamikler üzerine etkisi konusunda birçok çalışma yapıldığını ve Captopril'in etkileri hakkında çeşitli görüşler rapor edildiğini gördük.

Zmudka ve arkadaşlarının (1988) mitral stenozlu 21 hasta üzerinde 75 mg. PO Captopril vererek .2 saat süreyle 15 dk.da bir hemodinamik ölçümler yaptıkları çalışmada bulgularımızı destekler şekilde Captopril'in pulmoner arter sistolik basıncı % 20,6 mmHg ($P < 0,001$), pulmoner arter diastolik basıncı %23,3 mmHg ($P < 0,001$), ortalama pulmoner arter basıncının % 23,2 mmHg ($P < 0,001$), Total Pulmoner Rezistansı (TPR) % 23,2 dyn-san/cm⁵ ($P < 0,001$), PVR'yi % 40 dyn-san/cm⁵ ($P < 0,05$), sistemik sistolik basıncı % 15 mmHg ($P < 0,001$), sağ ventrikül diastol basıncının % 7 mmHg ($P < 0,05$) düşürdüğü, CI ve Strok Volüm indeksinin üzerine ise bir etkisinin olmadığı, Captopril'in pulmoner hemodinamikler üzerine maksimal etkisinin ise 75 inci dk.da belirgin olduğu rapor edilmiştir (11).

1980 yılında Sharp ve arkadaşlarının tedaviye dirençli konjestif kalp yetmezlikli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada da yine bulgularımızı destekleyecek şekilde Captopril'in pulmoner arter basıncını, sağ atrium basıncını, sistemik arter basıncını, sistemik vasküler rezistansı ve pulmoner wedge basıncı düşürdüğünü bulgularımızdan farklı olarak ise kardiyak output'u artırdığını belirtmişlerdir (55).

Bertoli ve arkadaşları da (1986), KOAH'lı ve PHT'lu toplam 19 hastaya 50 mg P.O Captopril vererek 60 dk. boyunca 10 dk.da bir hemodinamik ölçüm yaptıkları çalışmada bulgularımızı destekler şekilde Captopril'in PAMN'nı ($P < 0,05$), PCWP'yi ($P < 0,01$), TPR'yi ($P < 0,05$), MAP'yi ($P < 0,01$) ve SVR'yi ($P < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğünü, kardiyak output ve kalp atım sayısının bir etkisinin olmadığı, fakat Captopril'in pulmoner hemodinamikler üzerine maksimal etkisini 30 uncu dk.da gözlediklerini ifade etmişlerdir (2).

Yine 1982 yılında Schmengler ve arkadaşlarının PHT'lu (PAMN > 20 mmHg) hastalarda Captopril'in PHT'na kronik etkisini araştırdıkları bir çalışmada capto-

pril'in bulgularımızı destekler şekilde pulmoner arter basıncını düşürdüğü ifade edilmiştir (56).

İkram ve arkadaşları (1982), PHT'lu (PAMN > 20 mmHg) 5 hasta üzerinde bizim gibi Swan-ganz kateteri kullanarak ve hastalara 4 gün boyunca 8 saat ara ile 3 dozda 18,75 mg/gün ile başlayıp tedricen arttırarak 450 mg/gün PO. Captopril vererek yaptıkları hemodinamik bir çalışmada yine bulgularımızı destekler şekilde Captopril'in PAMN'yi ortalama olarak % 6,4 mmHg ($P < 0,001$), sistemik arter basıncını ortalama olarak % 18,8 mmHg ($P < 0,001$) düşürdüğünü, PAMN'deki düşmenin plazma Angiotensin II seviyesindeki düşüşle paralel olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada PHT nedeniyle PCWP ve CVP'nin ölçülememesi dolayısıyla PVR'nin hesap edilemediği ifade edilmiştir (12).

Richard ve arkadaşlarının (1984), kronik solunum yetmezlikli ve kronik kalp yetmezlikli 2 grup hastaya 50 mg PO. Captopril vererek yaptıkları hemodinamik bir çalışmada Captopril'in her iki grupta da PAMN'yi, sistemik arter basıncını, SVR'yi ve PCWP'yi düşürdüğü bulgularımızdan farklı olarak ise CI'da düzelmeye neden olduğu rapor edilmiştir. (57).

Bertoli ve arkadaşları (1986), 50 mg PO. Captopril vererek 60 dk. boyunca 10 dk. da bir hemodinamik ölçüm yaptıkları KOAH'lı 9 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da bulgularımızı destekler nitelikte Captopril'in PAMN'yi ($P < 0,05$), MAP'yi ($P < 0,01$), PCWP'yi ($P < 0,05$), TPR'yi ($P < 0,05$) ve SVR'yi ($P < 0,05$) düşürdüğü ve yüksek hipoksemili hastalarda PAMN'deki düşüşün daha fazla olduğu belirtilmiştir (51).

Bulgularımızı destekler özellikteki bu çalışmaların yanısıra bazı çalışmalarda ise Captopril'in pulmoner hemodinamikler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.

elinski ve arkadaşları (1986), ciddi KOAH'lı ve sağ kalp yetmezlikli toplam 15 hastanın 16'una 25 mg/gün PO. Captopril 5 tanesine ise plasebo vererek yaptıkları hemodinamik bir çalışmada Captopril'in HR'ye, CVP'ye, PAMN'ye bir etkisinin olmadığı, kardiak outputta ise istatistiksel olarak önemli olmayan hafif bir artışın gözlemlendiği ifade edilmiş ve değişiklik olmamasının nedeni de damar-

lardaki irreverzibl değişikliklerden ileri geldiği ifade edilmiştir.(14).

Boshetti ve arkadaşları (1985) Hipoksik ve PHT'lu (PAMN 20 mmHg) hastalar üzerine Captopril'in akut etkilerini araştırdıkları bir çalışmada Captopril'in PAMN, CVP, FVR, PCWP üzerine akut bir etkisinin görülmediği rapor edilmiştir (15).

1985 yılında Packer ve arkadaşlarının ciddi kalp yetmezlikli 18 hastaya PO. 40 mg isasorbide dinitrate ve 25 mg. PO. Captopril vererek yaptıkları mukayeseli bir çalışmada her iki ilacın da SVR'yi eşit oranda düşürdüğü, PAMN'yi ise nitratın düşürdüğü, Captopril'in etkilemediği, CVP'yi ise nitratın daha fazla olmak üzere her iki ilacın da düşürdüğü, kardiyak indeksteki artışın nitrat verilen hastalarda daha fazla olduğu ve dolayısıyla sistemik arteriel basıncı nitratın daha az düşürdüğü her iki ilacın da kalp hızını hafif şekilde azalttığı rapor edilmiştir (16).

Rich ve arkadaşlarının (1982) primer pulmoner hipertansiyonlu 4 hasta üzerine 48 saat süreyle Captopril vererek yaptıkları bir çalışmada da Captopril'in PAMN üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (58).

1988 yılında Potakis ve arkadaşlarının KOAH'lı ve sekonder pulmoner hipertansiyonlu 8 hastaya 0,25 mg/kg PO. Captopril vererek 1 saat süreyle Captopril'in hemodinamik etkilerini araştırdıkları bir çalışmada sistemik arteriel basınçta düşme, kalp hızında azalma, sağ ventrüküle koroner kan dönüşünde azalma olduğu, fakat pulmoner arter basıncında herhangi bir değişiklik gözlenmediği ifade edilmiş, aynı çalışmada ilacın etkisiz kalış nedeninin ise dozun düşük oluşundan yada damarlardaki irreverzibl değişikliklerden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (54).

PHT'da Renin-Angiotensin-Aldesteron sisteminin rolü önemlidir. A II'nin direk vazokonstriktör etkisi yanısıra hipoksiye vazokonstriksiyon cevabı için gerekli olduğu ve bunu arttırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle A II inhibisyonunun pulmoner vazokonstriksiyonu önleyebileceği ve pulmoner vasküler rezistansı artmış hastalarda faydalı olabileceği görüşü çoğunluktadır (4-7).

Biz çalışmamız sonunda bir ACE inhibitörü olan Captopril'in CVP, PCWP, PAMN, MAP, SVR ve FVR gibi hemodinamik parametreler üzerine akut etkisi olduğunu gördük. Ancak ilacın CI, HR, SFT ve kan gazları üzerinde akut etkisi görülmedi. Hastalardan elde ettiğimiz bulgular sonucu yukardaki görüşe uygun olarak biz de bir ACE inhibitörü olan Captopril'in KOAH'lı hastalarda hipoksi sonucu gelişen sekonder pulmoner hipertansiyonda faydalı olabileceğini ve bu hastaların kronik kor pulmonaleye geçiş süresini uzatarak hastanın belkide survivinde yararlı olabileceği kanaatine vardık. Ne varki bu konuda yapılan çalışmalar tekniğin zorluğu nedeniyle az olgularda yapılmış olup, diğer taraftan çelişkili raporlar da mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızın ileride bu konuda yapılacak araştırmalara katkıda bulunabileceğini ümit ediyoruz.

S O N U Ç

Bir ACE inhibitörü olan Captopril isimli ilacın KOAH'lı ve KOAH'a bağlı olarak gelişen Sekonder PHT'lu hastalara verilmesiyle hastaların kan gazları ($P_{A O_2}$, $P_{A CO_2}$), SFT (VK, ZVK, ZVK_1/ZVK , MEOAS) ve Pulmoner Hemodinamik değerlerin de akut olarak ne gibi değişiklikler meydana getirebileceği tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçları elde ettik.

1. Kan Gazları ($P_{A O_2}$, $P_{A CO_2}$): Hastaların testten 2 saat önce ve testten 2 saat sonraki $P_{A O_2}$ ve $P_{A CO_2}$ değerleri arasında anlamlı bir değişiklik olmadı ($P_{A O_2}$ için; $P > 0,05$, $P_{A CO_2}$ için; $P > 0,05$).

2. SFT (VK, ZVK, ZVK_1/ZVK , MEOAS): Hastaların testten 2 saat önce ve 2 saat sonraki SFT değerlerini karşılaştırdık ve hiçbirinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük (VK; $P > 0,05$, ZVK; $P > 0,05$, ZVK_1/ZVK ; $P > 0,05$, MEOAS; $P > 0,05$).

3. Hemodinamik Bulgular:

a) Kardiak İndeks (CI): Testten önce ve 30, 60, 90 dk. sonraki değerleri karşılaştırdık ve anlamlı bir değişiklik tespit edemedik (30 dk. için; $P > 0,05$, 60 dk. için; $P > 0,05$, 90 dk. için; $P > 0,05$).

b) Santral Venöz Basınç (CVP): Testten önce ve sonraki 30, 60, 90'ıncı dk. lardaki sonuçları karşılaştırdık. 30'uncu dk. da ortalama olarak % 13 mmHg ($P < 0,001$), 60'ıncı dk. da ortalama olarak % 25 mmHg ($P < 0,001$), 90'ıncı dk. da ise ortalama olarak % 26 mmHg ($P < 0,001$)'lik düşmeye neden oldu.

c) Pulmoner Wedge Basınç (PCWP): Captopril verilmeden önce ve verildikten 30, 60, 90 dk. sonraki bulguları karşılaştırdığımızda PCWP'de anlamlı bir değişiklik olduğunu gördük. 30'uncu dk. da ortalama olarak % 19 mmHg ($P < 0,001$), 60'ıncı dk. da ortalama olarak % 37 mmHg ($P < 0,001$), 90'ıncı dk. da ise ortalama olarak % 35 mmHg ($P < 0,001$) düşme oldu.

d) Ortalama Pulmoner Arter Basıncı (PAMN): Captopril verilmeden önce ve sonraki 30, 60 ve 90'ıncı dk. larda elde ettiğimiz PAMN değerlerini karşılaştırdık ve Captopril'in PAMN üzerine oldukça anlamlı bir etkisinin olduğunu gördük. 30'uncu dk. da ortalama olarak % 18 mmHg ($P < 0,001$), 60'ıncı dk. da ortalama olarak

% 34 mmHg ($P < 0,001$) ve 90'inci dk.da ortalama olarak % 32 mmHg ($P < 0,001$)lik düşme meydana geldi.

e)Ortalama Arteriel Basınç (MAP): Captopril verilmeden önce ve sonraki 30,60 ve 90'inci dk.larda elde edilen MAP değerlerini karşılaştırdık ve Captopril'in MAP'ye anlamlı bir etkisinin olduğunu gördük. 30'uncu dk.da ortalama olarak % 9,1 mmHg ($P < 0,01$), 60'inci dk.da ortalama olarak % 13 mmHg ($P < 0,01$), 90'inci dk.da ise ortalama olarak % 10,5 mmHg ($P < 0,01$) lik düşme meydana geldi.

f)Kalp Hızı (HR): Captopril verilmeden önce ve sonraki 30,60 ve 90'inci dk.larda elde edilen HR değerlerini karşılaştırdığımızda Captopril'in HR üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını gördük (30'uncu dk. için; $P > 0,05$,60'inci dk. için; $P > 0,05$, 90'inci dk. için; $P > 0,05$).

g)Sistemik Vasküler Rezistans (SVR): Captopril verilmeden önce ve 30,60, 90'ınıncı dk. sonraki SVR değerlerini karşılaştırdık. 30'uncu dk.da SVR'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir düşme meydana geldi ($P > 0,05$), 60'inci dk.da ise % 10,1 dyn-san/cm⁻⁵'lik anlamlı bir azalma oldu ($P < 0,01$), 90'uncu dk.da ise kısmen bir yükselme ile yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($P > 0,05$) minimal bir azalma oldu.

h)Pulmoner Vasküler Rezistans (PVR): Captopril verilmeden önce ve sonraki 30,60 ve 90'inci dk.lardaki PVR değerlerini karşılaştırdık 30'uncu dk.da ortalama olarak %15 dyn-san/cm⁻⁵ lik oldukça anlamlı ($P < 0,001$) bir azalma oldu. 60'inci dk.da yine ortalama olarak % 32 dyn- san/cm⁻⁵ lik çok önemli bir azalma meydana geldi ($P < 0,001$) 90'inci dk.da ise kısmen bir yükselmeye rağmen ortalama olarak % 29 dyn-san/cm⁻⁵ lik anlamlı ($P < 0,001$) bir azalma meydana geldi.

Ö Z E T

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında 1990 yılı içinde takip edilen KOAH ve Sekonder PHT tanısı konmuş 3 bayan, 15 erkek toplam 18 hastanın kan gazları ($P_A CO_2$, $P_A O_2$), SFT'leri (VK, ZVK, ZVK_1/ZVK , ME-OAS) ve pulmoner hemodinamikleri (CI, CVP, PCWP, PAMN, MAP, HR, SVR, PVR) üzerine Captopril'in akut etkilerini araştırdık.

Captopril verilmeden önce ve verildikten sonraki kan gazı ve SFT sonuçları karşılaştırıldı. Captopril'in kan gazları ve SFT'leri üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi.

Captopril verilmeden ve 50 mg P.O Captopril verildikten 30,60,90 dk.sonraki hemodinamik ölçümlerde Captopril'in CI ve HR üzerinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmediğini fakat özellikle 60'ıncı dk.da hastaların CVP, PCWP, PAMN, MAP, SVR ve PVR değerlerini önemli ölçüde düşürdüğünü gözledik.

Bu bulgularımızla bir ACE inhibitörü olan Captopril'in vazokonstriktif tipte oluşan PHT'na etkili olduğunu gördük. Sonuç olarak hipoksik Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklı hastalarda Captopril'in yararlı olabileceği kanaatine vardık.

K A Y N A K L A R

- 1-Breckenridge A. Angiotensin converting enyame inhibitors British Ned.J; 296:618-620,1988.
- 2-Bertoli, L. Salvatore, L.C., Busnardo, I.:Effects of Captopril on hemodynamics and blood gases in chronic obstructive lung disease with pulmonary hypertension. Respiration, 49: 257-262, 1986.
- 3-Çildağ; O., Süerdem, M., Bakan, E., Bakan, N., Bronş kanserli hastalarda serum ve bronş lavajında anjiyotensin konverting enzim ve alkalen fosfataz aktivitesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 20, (4): 599-606 1988.
- 4-Zakheim, R. M., Maltoli, L., Moteni, A.:Prevenetion of pulmoner vasculer changes of chronic alveolar hypoxia by inhibition of angiotensin I-converting enzyzme in the rat. Lab. İn Vest, 33:57-61,1975.
- 5-Berkoy S.:Hypoxic pulmonary vazoeconstriction in the rat the necessary role of angiotensin II. Circ. Res., 35:256-261,1974.
- 6-Niarchos, A.P., Roberts, A.J., Laragh, J.H.: Effects of the converting enzyme inhibitor (SQ 20881) on the pulmonary circulation in man. Am. J. Med., 67: 785-791,1979.
- 7-Horowitz, J.D., Brennan, J.B., Oliver, L.E. : Effects of Captopril (SQ 14225) in a patient with primary pulmonary hypertension. Postgrad.Med. J, 57: 115-116, 1981.
- 8-Milledge, J.J., Catly, D.M.:Renin-aldesterone and angiotensin converting enzyme during prolonget a titude exposure. Journal of Applied Physiology, 55:699,1983.
- 9-Molteni, Z., Zakheim, R.M., Mullis, K.B.:The effect of chronic alvelar hypoxia aa lung and serum angiotensin I converting enzyzme activity. Proceedinks of the society for Experimental biology and medicine, 147:263, 1974.
- 10-Robinovitch, M., Comble, W., Williams, G.: SQ 14225 converting enzyzme

- inhibitor diminishes pulmonary artery hypertension secondary to chronic hypoxia in rat. *Federation Proceedings*, 39: 1765, 1980.
- 11-Zumudka, K., Dubiel, J.P.: Influence of a single dose of captopril on pulmonary hemodynamics and right ventricular function in mitral stenosis with pulmonary hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 35:455-459, 1988.
- 12-İkram, H., Andrew, H.M., Nichols, M.G.: Haemodynamic and hormonal effects of captopril in primary pulmonary hypertension. *Br. Heart J.*, 48: 541-545, 1982.
- 13-Bertoli, L., Fusco, M., Salvatore, C.C.: Influence of ACE inhibition on pulmonary haemodynamics and function in patients in whom beta-blockers are contraindicated. *Postgrad Med. J.*, 62:47-51, 1986.
- 14-Zielinski, J.M.D., Gorecke, D.M.D.: Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. *Chest*, October, 90 (4):562-565, 1986.
- 15-Boschetti, E., Tantucci, C., Formari, G., Grossi, V.: Acute effect of captopril in hypoxic pulmonary hypertension. *Respiration*, 48:296-302, 1985.
- 16-Packer, M., M.D., Medina, M., R.N., Madelina, Y.: Comparative effects of captopril and isosorbide dinitrate on pulmonary arteriolar resistance and right ventricular failure: result of a randomized crossover study. *Am. Heart J.*, 109 (6):1293-1299, 1985.
- 17-Siniden, G. L.: Chronic Bronchitis and Emphysema in: Murray, J.F., Nadel, J.A. *Textbook of Respiratory Medicine*, W.B. Saunders Company 1988, 1069-1095.
- 18-Vidinel, İ.: Akciğer Hastalıkları Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, no:43 İzmir 1989, 301-320.
- 19-Luce, C.M.: Vasculitis, primary pulmonary hypertension and arteriovenous fistules in: Murray J.F., Nadel J.A. *Textbook of Respiratory Medicine*, W.B. Saunders Company 1988, 1328-1358.
- 20-Sraton, A., Seaton, D., Leitch, A.G.: Pulmonary Hypertension in: Crafton and Douglas's. *Respiratory Diseases* by Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh 1989, 567-583
- 21-Danstker, D.R., Bower, J.S.: Partial reversibility of chronic pulmonary

- hypertension caused by pulmonary thromboembolic disease. *Am. Rev. Respir.*; 124-129, 1981.
- 22-Berkov, S.: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat circulation. *Research*, 35: 256-261, 1974.
- 23-Butler, J.: Cor Pulmonale in: Murray J.F., Nadel J.A. *Textbook of Respiratory Medicine*, W.B. Saunders Company, 1988, 2:1410-1418.
- 24-Oakley, C., Semer Ville, J.: Oral contraceptives and progressive pulmonary vascular disease. *Lancet*, 890, 1968.
- 25-Oakley, C.M.: Management of primary pulmonary hypertension *Br. Heart J.*, 53, 1985.
- 26-Michael, J.R., Summer, W.R.: Pulmonary hypertension. *Lung*, 163-165, 1985.
- 27-Reeves, J.T., Groves, B.M., Turkevich, D.: The case for treatment of selected patients with primary pulmonary hypertension. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 134-342, 1986.
- 28-Dates, J.A., Wood, A.J.J.: Converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *The New Eng. J. of Med.*, 319(23):1517-1525, 1988.
- 29-Ratmensch, H.H., Vlases, P.H., Ferguson, R.K.: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in: Frishman W.H., Weiner D.A. (eds), *The Medical Clinics of North America Cardiovascular Pharmacotherapy*, W.B. Saunders Company 1988. II:399-424.
- 30-Kostis, J.B.: Angiotensin converting enzyme inhibitors, I pharmacology. *Am. Heart J.*, 116 (6):1580-1589, 1988.
- 31-Di Siano, R.: Angiotensin converting enzyme inhibitor. *Postgrad. Med.*, 78 (5):229-247, 1985.
- 32-Rubin, B., Antonaccio, M.J.: Captopril: in Scnabine A. (ed), *Pharmacology of Antihypertensive Drugs*, New York-U.S.A., Revan Press, 1980, 21-42.
- 33-Edwards, C.R.W., Padfield, P.L.: Angiotensin converting enzyme inhibitors: Past, present and bright future. *The Lancet* Jan 5:30-33, 1985.
- 34-Faxon, D.P.: ACE inhibition for the failing heart experience with captopril. *Am. Heart J.*, 115 (5): 1085-1093, 1988.
- 35-Kostis, J.B.: Angiotensin converting enzyme inhibitors II clinical use.

- Am. Heart J., 116 (6): 1591-1601, 1988.
- 36-Baylis, J., Norell, M.S., Anson, R.C., Reid C., Wilson, P.P.: Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prozasin. British Med. J., 290: 1861-1865, 1985.
- 37-Catalano, M., Libretti, A.: Captopril for the treatment of patients with hypertension and peripheral vascular disease. Angiology Journal of Vascular diseases, May: 293-296, 1985.
- 38-Alp, N., Ateşal, S., Selçuk, Y.: Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kaptopril. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni, 20 (4): 687-696, 1988.
- 39-Reid, J.L., Mc Donald, N.J., Lees, K.R., Elliot, H.L.: Angiotensin converting enzyme inhibitors in the elderly. Am. Heart J., 117 (3): 751-755, 1989.
- 40-Borek, M., Charlops, Frishman, W.H.: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, in Frishman W.H., Charlops (eds): The Medical Clinics of North America Cardiovascular Pharmacotherapy III, Pennsylvania U.S.A., W.B. Saunders Company 1989, 315-338.
- 41-Golszer, R.C., Lilly, L.S., Solomon H.S.: Prevalence of cough during Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. Am. J. Med., 85: 887, 1988.
- 42-Selçuk, N.Y.: Kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalarda captopril tedavisinin plazma atrial natriüretik peptid seviyelerine olan etkileri. Uzmanlık Tezi, Erzurum 1990, 23.
- 43-Harris, D. ^M, Goldenberg, H., High, J.P.: Effects of SQ 14225 on orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme on blood pressure heart rate and plasma renin activity of conscious normotensive dogs. Eur. J. Pharmacol, 51: 345-349, 1978.
- 44-Ferguson, R.K., Brunner, H.R.: A specific orally active inhibitor of angiotensin converting enzyme in man. Lancet, 1: 775-778, 1977.
- 45-Medical Section of the American Lung Association standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (C O P D) and asthma. American Thoracic Society, (Nov): 225-228, 1986.

- 46-Velicangil, S.:Biyoloji, Tıp ve Eczacılık Birimlerinde İstatistik Metod-
ları.İstanbul Serment Matbaası,1975,159-183.
- 47-Vidinel, İ.:Solunum Fizyolojisi Akciğer Hastalıkları.Ege Üniversitesi
Tıp Fakültesi Yayınları No:43 İzmir 1989, 24-25.
- 48-Akkaynak, S.:Solunum Hastalıkları. Ongun Kardeşler Matbaacılık sanayi,
Ankara 1980,32-33.
- 49-Vidinel, İ.:Akciğer Hastalıkları.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları
No:43 İzmir 1989, 35-38.
- 50-Akkaynak, S.:Solunum Hastalıkları.Ongun Kardeşler Matbaacılık Sanayi, An-
kara 1980, 384-398.
- 51-Barry, W.H., Grossman, W.:Cardiac Catheterization (in) Brounwald, E. (Ed).
Heart Disease W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988, 242-267.
- 52-Kaplan, N.M.:Systemic Hypertension Mechanisms and Diagnosis (in) Braun-
wold, E. (Ed) Heart Disease Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1988, 862-
883.
- 53-Zipes, D.P.:Specific Arrhythmias:Diagnosis and Treatment (in) Brounwald
E. (Ed) Heart Disease W.B.Saunders Company, Philadelphia 1988, 658-716.
- 54-Potakis, D., Gergopoulos, D.:Effects of captopril in patients with chronic
obstructive pulmonary disease and seconder pulmonary hypertension. Post
grad. Med.J., 64:193-195, 1988
- 55-Sharp, D.N., Douglas, J.E., Lang, B.:Low-dose captopril in chronic heart fa-
ilure:acute haemodynamic effects and long-term treatment.Lancet, İ.İ:
1154-1157, 1980.
- 56-Schmengler, K., Stumpe, K.O., Bette, L.:Acute and chronic effects of capto-
pril in severe pulmonary hypertension of different origin abstract of
symposium on primary pulmonary hypertension. Europeone Society of cardi-
ology Vienna, March 1982, 28
- 57-Richard, C., Ricome, J.L., Rimailha, A.:Effects of captopril on pulmonary
haemodynamics.Eur.J. Clin.Pharmacol, 27:35-39, 1984.
- 58-Rich, S., Rosen, K.M.: Captopril for primary pulmonary hypertension

th-problem of variability in assessing chronic drug therapy abstract of
symposium on primary pulmonary hypertension. European Society of Cardio-
logy Vienna, March 1982,29.