

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ACE İNHİBİTÖRÜ VEYA ANJİOTENSİN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ KULLANAN
HİPERTANSİF HASTALARDA ANESTEZİ İNDÜKSİYONU:
ÜÇ FARKLI AJANIN HEMODİNAMİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Reyhan Şahin

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.Emre Çamcı

İSTANBUL - 2009

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kutay Akpir'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Lütfi Telci'ye, Prof. Dr. Figen Esen'e, Prof. Dr. Nahit Çakar'a, Prof. Dr. Kamil Pembeci'ye, Prof. Dr. Serdar Erdine'ye, Prof. Dr. Tuğrul Denkel'e, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul'a, Prof. Dr. Süleyman Özyalçın'a, Doç. Dr. Mert Şentürk'e, Doç. Dr. Gül Talu'ya, Doç. Dr. Simru Tuğrul'a, Doç. Dr. Özkan Akıncı'ya, Doç. Dr. Tülay Özkan'a, Doç. Dr. Perihan Ergin Özcan'a

Tezimin hazırlanmasında her aşamada yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, Prof. Dr. Emre Çamcı'ya

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, değerli uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel ekibimize,

Ve her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sevgili aileme

Teşekkür ederim.

Dr. Reyhan ŞAHİN

Ağustos 2009

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
I-HPERTANSİYON.....	4
I-1.TANIMI.....	4
I-2.SIKLIĞI.....	5
I-3.ETYOLOJİSİ.....	5
I-4.PATOFİZYOLOJİSİ.....	5
II-PERİOPERATİF İPERTANSİYON.....	8
III-RAS FİZYOLOJİSİ.....	12
IV-HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE RAS BLOKAJI.....	18
V-ÇALIŞMA JANLARI.....	21
V-1.1. ACEİ.....	21
V-1.2. ARA.....	24
V-2. ANESTETİK AJANLAR.....	27
VI-RAS BLOKAJI VE ANESTEZİ	34
MATERYALMETOD.....	38
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	51
ÖZET.....	58
KAYNAKLAR.....	62

GİRİŞ

Hipertansiyon, sürekli yüksek arteriyel kan basıncı ile kendini gösteren sistemik bir hastalık olup, ciddi komplikasyonlara yol açması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir.

Hipertansiyonu olan pek çok hasta anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokleri (ARA) ilaçlar kullanmaktadır. ACEİ ve ARA renin anjiyotensin sistemi (RAS) üzerindeki etkileriyle kardiyovasküler fonksiyonları, pulmoner dinamikleri ve vücut sıvı homeostazisini değiştirebilir, iyileştirebilirler. ACEİ ve ARA'lar değişik kimyasal yapılarından dolayı, değişik farmakolojik etkilere sahiptirler.

Anestezi pratiğinde hipertansiyon en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olması nedeniyle anestezi ve hipertansiyon birlikteliğinin özel bir önemi vardır. Gelişen cerrahi ve anestezi teknikleri, toplumda yüksek oranlarda hipertansiyonu olan ileri yaş grubu hastalarda cerrahi uygulamaların yaygın olarak yapılmasına olanak sağlamıştır. Anestezistler bu bağlamda daha geniş bir oranda hipertansif hastalarla yüz yüzedir. RAS antagonist farmakolojisi bize RAS'ı bloke edilmiş hastalarda anestezi sırasında hemodinamik riskleri ya da anestezi ve cerrahi süresince RAS antagonistlerinin faydalarını anlamamıza yardımcı olabilir.

Biz bu çalışmamızda, sistemik ve lokal RAS'ın fizyolojisi ve patofizyolojisini, ACEİ ve ARA'nın RAS üzerindeki farmakolojik etkilerini, vücut homeostazisine, organ yapısına ve fonksiyonuna faydalı ya da zararlı etkilerini inceleyip antihipertansif olarak ACEİ ve ARA kullanan hipertansif hastalarda propofol, pentotal ve etomidat ile yapılan anestezi induksiyonu sonrası oluşan hemodinamik değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

I.HİPERTANSİYON

I.1.Tanımı

Birleşik Ulusal Komitenin 7. raporunda 18 yaş ve üzerindeki erişkinler için geçerli olan sınıflandırmada sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (1).

Bir milyondan fazla kişiyi içeren çalışmalar (2), sistolik kan basıncı 115 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı ise 75 mmHg'nın üzerine çıktıkça iskemik kalp hastalığı ve inme riskinin arttığını göstermiştir. Bu sonuç, Birleşik Ulusal Komitenin (JNC) yedinci bildirisini sunmasına neden olmuştur ki bu yeni bir sınıflandırmayı içermektedir ve adı prehipertansiyondur (1).

Prehipertansiyon terimi sistolik kan basıncı için 120–139 mmHg, diyastolik kan basıncı için 80-89 mmHg arasındaki değerleri içermektedir. Bu hipertansiyon konsepti, hem hastaların hem de doktorların riskin daha çok farkına varmalarına ve hipertansiyonu önlemek için harekete geçmelerine neden olmuştur (1).

Tablo 1: 18 yaş ve üstündeki erişkinlerde kan basıncı sınıflanması

Kan Basıncı Sınıfı	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)
Normal	< 120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre I Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre II Hipertansiyon	≥160	≥100

(JAMA 289 vol, 2003; 2560-72)

I.2. Sıklığı

Hipertansiyon en sık hastalıklardan biridir ve yaşlanan global toplumlarda yüksek oranda hüküm sürmektedir. Prevalansı yaşla birlikte artmakta, 60-69 yaş arasında popülasyonun yarısında, 70 yaşın üstünde ise dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (1).

Hipertansiyon dünya genelinde 1 milyar insanı etkilemektedir ve her yıl 7.1 milyon kişinin ölümünden sorumludur (1,3). Amerikan nüfusunun 1/3'ünde (70 milyon) hipertansiyon bağlantılı hastalıklar vardır (hipertansiyon ve farklı formları) ve daha önemlisi bu hastaların sadece 1/3'ü yeterli tedavi görmektedir ve 1/3'ü bu hastalıkları taşıdıklarından haberdar değildirler (4, 5). Ülkemizde de TEKHARF çalışmasının verilerine göre hipertansiyon prevalansı erkeklerde %36.3, kadınlarda %49.1'dir (6).

I.3. Etiyoloji

Primer (idiyopatik, esansiyel) hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon olarak ikiye ayrılır. Primer hipertansiyon, olguların yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Vakaların %5'lik bölümü sekonder hipertansiyondur ve bunun büyük çoğunluğu böbrek kökenlidir. Daha az sıklıkla primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma, gebelik veya östrojen tedavisi gibi klinik durumlarda sekonder hipertansiyon nedenidir (7).

I.4. Patofizyoloji

Kan basıncını belirleyen hemodinamik parametreler kardiyak output ve sistemik vasküler resistanstır (SVR). Hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Hastalık dönemi süresinde başlangıçta kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşım ve normal sınırlarda SVR saptanabilir. Hastalık ilerledikçe kalp debisi normale döner fakat SVR anormal derecede yükselir. Bu durum hipertansif hastaların tipik hemodinamik bulgusunu oluşturur (8).

Hipertansiyonun oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında vasküler hipertrofi, hiperinsulinemi, intraselüler kalsiyumda anormal artış ve vasküler düz kaslarda ve renal tubul hücrelerinde intraselüler sodyum konsantrasyonunda yükselme olduğu görülmektedir (8).

Sempatik Aktivasyon

Postgangliyonik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter norepinefrindir ve hipertansif hastaların yaklaşık %30'unda gelişen fizyopatolojik süreçten sorumludur (9). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sürrenal medulladan norepinefrin salınımını stimule ederek kalp hızında artış ve periferik vazokonstriksiyona yol açar ve kan basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca sempatik sinir sistemi damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve buna bağlı olarak kompliance azalmaya neden olur. Renal efferent sempatik liflerin uyarılmasıyla da renal vasküler dirençte artış ve vazokonstriksiyon meydana gelir (10). Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve jukstaglomeruler aparattan renin salınımını uyararak da etkili olur (11).

Genetik yatkınlık

Yapılan genetik çalışmalarda yüksek kan basıncının etyolojisinde en güçlü ilişkisi bulunan gen renin anjiotensin sistemi bileşenlerini ilgilendirmektedir. Bunlar anjiotensinojen, anjiotensin dönüştürücü enzim, anjiotensin II tip 1 reseptörü ve β_2 adrenerjik reseptörüdür. Bu bozukluklarda ortak nokta artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal renal disfonksiyonun varlığıdır (12).

İnsulin direnci

Yapılan prospektif gözlem çalışmalarında açlık insulin düzeyi yüksek olan kişilerde hipertansiyon gelişme riskinin arttığı görülmüştür (13). İnsulinin patofizyolojik mekanizmalarından biri olan damar düz kas hücresi büyüme faktörlerinin uyarılması (14) sonucu damar duvarında endotel hücresi ve düz kas hücresi çoğalması ve matriks artışıyla ortaya çıkan vasküler yanıtı neden olur (15) ve genetik olarak yatkın olan hastaların damarsal yapılarında ve uç organlarında hasar meydana gelir (16).

Aşırı sodyum alımı

Diyetle sodyum alımının artması, sıvı hacmini ve ön yükü artırarak kalp debisinin artışına ayrıca renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olur (17). Aşırı sodyum tüketimi kan basıncı artışına neden olması yanında diğer zararlı etkileri inme riskinde artış, sol ventrikül hipertrofisi ve hiperfiltrasyona bağlı renal fonksiyonların bozulmasıdır (18,19).

Renal Sodyum Tutulumu

Nefron sayısında ya da glomerul başına filtrasyon yüzey alanındaki doğumsal bir azalma sonucu sodyum eksresyon miktarı azalmakta, kan basıncı yükselmekte bu da bir kısır döngü sonrasında glomeruler hipertansiyonla sistemik hipertansiyonu indüklemektedir (20). Sodyum retansiyonunun bir başka nedeni basınç natriürez ilişkisinin bozulmasıdır (21). Yine nefron heterojenitesi nedeniyle renin salınımının homojenitesinin bozulmasıdır (22).

Renin Anjiotensin Aldosteron (RAS) Sistemi

RAS hem hipertansif hem de normotansif kişilerde kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. RAS'ın fizyolojik ve patolojik etkileri anjiotensin II (AT II) üzerinden gerçekleşir (23). Hipertansif hastalarda plazma renin düzeyinin normal veya yüksek olmasını açıklayacak iki mekanizma ileri sürülmüştür. Nefron heterojenitesi (22) diğeri esansiyel hipertansif kişilerin arasında non-modülatör kişilerin bulunmasıdır (24). Yani bu hastalarda sodyum kısıtlamasına yanıt olarak aldosteron salınması uyarılmaz. Dolaşan RAS'tan ayrı olarak lokal AT II üretimiyle sonuçlanan doku RAS'ı tanımlanmıştır. ACE aktivitesinden bağımsız olarak özellikle patolojik olaylarda lokal AT II üretimi oluşabilmektedir. Kalp ve kan damarlarında AT II oluşumundan serin proteaz-kinaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır (25).

Nitrik Oksit

Etki süresi kısa, yüksek penetrasyon özelliğinde güçlü vazodilatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri olan nitrik oksit (26) vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör madde olup normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (27). Ateroskleroza bağlı yada genetik olarak nitrik oksit sentez veya salgılanmasındaki bozukluk yada kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (28).

Endotelin

Endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine endotelin A üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona neden olan bir peptittir (29). Ciddi hipertansiyonu olan Afrika kökenli Amerikalılarda endotelin artışının ön planda olduğu rapor edilmiştir (30). Endotelin A ve B reseptör blokeri olan bosentanın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (31).

Vasküler Hipertrofi

Strese bağılı sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin, AT II, hiperinsülinemi gibi faktörlerin damar düz kas hücrelerinde tonus artışına ve vazokonstriksiyona neden olabilir (32). Periferik vasküler direnç artışıyla sonuçlanan bu etkiler çapı 1mm'den küçük distal arter ve arteriyollerde olmaktadır. Periferik rezistans düz kas hücresi kontraktilesi, damar duvarının esnekliği ve geometrik şekli ve dışı doğru basınç arasındaki karmaşık etkileşimle belirlenir (33).

II. PERİOPERATİF HİPERTANSİYON

Dünya çapında ölümlerin %30'undan sorumlu olarak görülen kardiyovasküler hastalıklarda hipertansiyon bir sebep veya sonuç olabilir ve önümüzdeki yıllarda, halk sağlığı için önemli bir sorun olmaya devam edecektir. Kalp yetmezliği (sol ya da sağ, sistolik ya da diyastolik) ya da kanser (tip, evre, derece) için spesifik tedavi stratejileri olduğu halde hipertansiyon hastalıklarının birinin diğerinden ayrılması ve ona göre preoperatif dönemde bakım yapılması konusunda standardize edilmiş bir prosedür yoktur. Kan basıncı, kardiyovasküler klinik değerlendirme için önemli bir köşetaşıdır ve tedavinin odak noktasıdır. Ayrıca kalp hastalıkları ve inme için engellenebilen en önemli risk faktörüdür (34,35).

Preoperatif hipertansiyon, anestezi sırasında ve postoperatif dönemde sık karşılaşılan bir problemdir. En sık olarak daha önce hipertansiyon hikayesi olanlarda görüldüğü halde özellikle postoperatif dönemde normotansif hastalarda da gelişebilir (36).

Anestezi uygulanacak hastaların preoperatif dönemde hipertansiyon açısından değerlendirilmeleri ve operasyona hazırlanmaları, anestezi uygulaması sırasında ve postoperatif dönemde çok ciddi bir şekilde takip edilmeleri gereklidir. Anestezi öncesinde kan basıncının düzeyi, hastadaki hipertansiyonun ve uygulanan tedavinin türü ve süresi, hipertansiyona bağılı olarak gelişen organ hasarının derecesi ve uygulanacak cerrahi girişimin türü hipertansif hastanın perioperatif riskinin belirlenmesinde önem taşır (36).

Anestezi uygulanmasından önce, esansiyel hipertansiyonu iyi bir şekilde kontrol altına alınmış hastalarda, cerrahi girişim sırasında nispeten stabil bir kan basıncı izlenir. Buna karşılık, hipertansiyonu yeteri kadar kontrol altına alınamayan hastalarda, anestezi sırasında aşırı hipotansiyon veya hipertansiyon görülebilir (37).

Renal ve nörolojik nedenlerle veya primer aldosteronizm, Cushing sendromu, feokromositoma ve tirotoksikoz gibi endokrinolojik nedenlere bağılı olarak gelişen sekonder hipertansiyon, hem primer hastalığa ve hem de hipertansiyonun neden olduğu organ hasarlarına bağılı olarak, anestezi uygulanacak hastalarda riskin artmasına neden olabilir. Koroner arter hastalığı da olan hipertansif hastalar, muhtemelen preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemlerde aşırı derecede yüksek kan basınçları sergileyebilirler (38, 39). Bu nedenle, preoperatif dönemde hipertansiyonun nedeni ve hedef organ hastalığının bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır.

Günümüzde hipertansiyon tedavisi için kullanılan ilaçlar, diüretikler, ACEİ, ARA, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleridir (40). Sıklıkla kullanılan bu antihipertansif ajanların ticari isimleri, etki mekanizmaları ve organizmada oluşturabilecekleri değişiklikler (örneğin, diüretik tedavisi uygulananlarda hipokalemi, ACE inhibitörü kullanan ve böbrek yetersizliği bulunan hastalarda hiperkalemi olasılığı gibi) anesteziyologlar tarafından mutlaka bilinmelidir. Hipertansif hastaların operasyon esnasında, hemodinamik parametreleri çok değişkendir (37, 41). Ek olarak intraoperatif hemodinamik instabilitesi olan hastalarda preoperatif kardiyak komplikasyonlar daha çok olmaya meyillidir (42).

Hipertansiyonun cerrahi sırasında değerlendirilmesi ve yönetimi fazla miktarda katekolamin salınımından kaynaklanan akut fizyolojik değişiklikler, reperfüzyon hasarı (43), humoral ve sellüler inflamatuvar tepki (44, 45) trombosit aktivasyonu (46) nedeniyle başarısız olabilir. Perioperatif hipertansiyonla, artan inme riski (47), miyokardial iskemi (Mİ) (48, 49), kalp yetmezliği (49), kanama ve renal disfonksiyon (50) arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.

Ciddi hipertansiyonu iyi bir şekilde kontrol altına alınamamış veya yetersiz tedavi görmüş hastalar, kan basıncı labilitesi, aritmiler, miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, intraoperatif hipertansiyon, postoperatif hipertansiyon geçici veya kalıcı nörolojik komplikasyonlar ve renal yetmezlik gelişmesi gibi postoperatif komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadırlar (36).

Goldman ve ark. postoperatif kardiyak ölümlerde; 10 dakikadan fazla süren intraoperatif sistolik kan basıncında %33 veya daha fazla düşüşün olduğunu bulmuşlardır

(51). Charlson ve ark (52) yüksek riskli hipertansif ve diabetik hastalarda ortalama arteriyel basınçta %20 veya daha fazla düşüşün perioperatif komplikasyonlarla ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Reich ve ark. (53) intraoperatif hipertansiyon, taşikardi, uzun süren nonkardiyak cerrahinin mortalitesi arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalar hemodinamik stabiliteyi sağlamanın, intraoperatif kan basıncı kontrolündeki hedef değerleri tutturmadan daha önemli olduğuna işaret eder (42).

Kan basıncı paterni yaşla birlikte değişmektedir. Sistolik kan basıncı yaşam boyunca yükselir, diyastolik kan basıncı ise 50-60 yaşlarında plato yapar ve sonra azalır. Böylece sistolik hipertansiyon prevalansı yaşla artar ve 50 yaşın üzerinde izole sistolik hipertansiyon (İSH), hipertansiyonun en sık görülen formunu oluşturur (54). (İSH: sistolik > 140 mmHg ve diyastolik < 90 mmHg), izole diyastolik hipertansiyon; sistolik < 140 mmHg ve diyastolik >90 mmHg değerleri arasındadır (55).

Geleneksel olarak hipertansiyon tedavisi sistolik kan basıncından ziyade diyastolik kan basıncını tedaviye yöneliktir. Gözlemsel bir çok çalışmalardan derlenen sonuçlar göstermiştir ki, koroner arter hastalıkları ve inmelere sistolik hipertansiyon diyastolik hipertansiyondan daha önemlidir (4,56). Ayrıca düşük diyastolik basıncı olan hipertansif hastalar da (geniş nabız basıncı) risk altındadır (57, 58). Sonuç olarak bir çok uzman izole sistolik hipertansiyona yönelik daha agresif tedaviyi önerir (59).

Hipertansiyonun alt tipleri bize kardiovasküler hastalığın durumu hakkında spesifik bilgi vermektedir (60). Çalışan kalbin pulsatif özelliği ve ventrikülo-vasküler ilişki kardiyovasküler risk konusunda önemli bilgiler içerir (61, 62). Damar yatağının elastikiyet kaybı izole sistolik hipertansiyonun patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Pek çok epidemiyolojik çalışmada sistolik kan basıncı, strok riskini, kalp yetmezliğini, koroner arter hastalıklarını ve renal yetmezliği tahmin etmede diastolik kan basıncına göre daha güçlü bir prediktör olduğunu göstermiştir (63, 64). Yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada, preoperatif ve ambulator dönemde nabız basıncının 10 mmHg arttığı durumlarda inme riski, renal yetersizlik ve ölümün %20-30 oranda arttığı gözlenmiştir. Ameliyat ortamında preoperatif nabız basıncı hipertansiyonu olan hastalarda postoperatif serebral ve renal komplikasyonların olmasını iki kat arttırmakta ve neredeyse renal sebeplerle ölümler üç kat artırmaktadır (55).

Uzun dönem medikal tedavide kan basıncının sıkı kontrolü kardiyak komplikasyonları azaltmada çok önemlidir. Ancak akut perioperatif durumlarda bunun doğruluğu çok net değildir; bu durumda kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar elektif operasyon için preoperatif daha iyi kan basıncı kontrolü elde edilinceye kadar operasyon ertelenmeli midir?

Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda elektif cerrahiyi ertelemek 1970' lerden beri Prys-Roberts tarafından birçok çalışmayla incelenmiştir. Bu çalışmalarda zayıf kontrollü hipertansiyonun artmış hemodinamik labilite ve artmış peropoperatif miyokardiyal iskemi ile alakalı olduğu ileri sürülmüştür. (37, 65, 66). 1970'lerin sonunda Goldman ve ark. ise (67, 51) diyastolik basıncı <110 mmHg altında olan hipertansif hastalarda hipertansiyonu kardiyak risk faktörü olarak saptamamışlardır. Ancak gene de anestezi uzmanları uç organ hasarını (hipotansiyonla tetiklenen; iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, renal ve serebrovasküler olaylar) gözden kaçırmamalıdır. Bunlar perioperatif kardiyak komplikasyonların prediktörleridir ve birçok medikal çalışma yüksek kan basıncının uç organ hasarı için yüksek riskli olduğunu göstermiştir (2, 68).

İlımlı, kontrolü kolay olan hipertansiyonu olan hastaların cerrahisine izin verilebilir çünkü bu tip hipertansiyon perioperatif kardiyovasküler komplikasyonlar açısından düşük ek risk getirir (42). Ciddi hipertansiyonu olan ($SBP \geq 180$, $DBP \geq 110$) olan hastalarda ise Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA), cerrahinin daha iyi bir kan basıncı kontrolü elde edilene kadar ertelenmesini önerir.

Bu bilgiler doğrultusunda hipertansiyonu olan hastalar preoperatif değerlendirmelerinde dikkate alınması gereken en önemli özellikleri şöyle özetleyebiliriz;

- Kan basıncının yeteri kadar kontrol altına alınıp alınmadığının saptanması
- Kullanılan antihipertansif ilaçların farmakolojisinin gözden geçirilmesi, diüretik tedavisi uygulanan hastaların sıvı-elektrolit dengesinin araştırılması ve gerekli önlemlerin alınması
- Hipertansiyonun neden olabileceği koroner arter hastalığı, serebral ve periferik vasküler hastalıklar, renal disfonksiyon gibi durumların araştırılması
- Anestezi uygulanacak hipertansif hastaların benzodiyazepin gibi premedikasyon gerektiren ajanlar ile anksiyetelerinin kontrol altına alınması gereklidir. Çünkü normotansif hastalarda

bile preoperatif anksiyete nedeniyle kan basıncı bir miktar yükselirken hipertansiyon hikayesi olanlarda kan basıncının daha yüksek düzeylere çıktığı görülmektedir (38).

III.RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) vücutta pek çok sistemi ilgilendiren kompleks bir endokrin sistemdir. Temel olarak sıvı elektrolit dengesi ile birlikte intravasküler volüm ve kan basıncının regülasyonunda görev almasına karşın yakın zamanda proliferatif, proinflamatuvar ve ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkileri ön plana çıkmaya başlamıştır. Önceleri dolaşımdaki bileşenleriyle sadece sistemik etkisi olduğu düşünülen RAS'ın çeşitli dokularda farklı bileşenlerin bulunmasıyla parakrin ve otokrin etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Daha da önemlisi lokal etkili RAS'ın vücutta önemli patolojik olaylarda çoğu zaman sistemik RAS'dan daha önemli olduğu ve bu sistemin blokajı ile patolojik durumların gerilediği saptanmıştır. Çeşitli fizyolojik uyarılara cevap olarak aktive olan RAS'ın kompensatuar etkileri bazı patolojik durumlarda yararlı etkilerden çok zararlı olmakta ve süreci bir kısır döngüye sokmaktadır. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gibi önemli hastalıkların patofizyolojisinde yer aldığı için RAS'ın öncelikli fizyolojisinin iyi anlaşılması gerekmektedir (69).

RAS temel olarak bir biyokimyasal şaledir(14-20)resim-1. Yüksek derecede spesifik bir aspartil proteaz olan renin, inaktif prekürsör olan anjiyotensinogenin Leu¹⁰-Val¹¹ bağını kırar ve decapeptid prohormon anjiyotensin I'i (AT I) oluşturur. Çinko bağımlı membran metalloproteazı olan ve tam spesifik olmayan anjiotensin konverting enzim (ACE) de AT I'in His-Leu bağını karboksi terminalinden ayırır ve potent oktapeptid vazokonstriktör Anjiyotensin II'yi (AT II) oluşturur (70, 71). Böbrekler renini kontrol açısından anahtar rol oynarlar. Jukstaglomeruler aparatustan renin salınımının kontrolü, renal sempatik sinirlerin aktivasyonu, fizyolojik stimulatorler, renal perfüzyon basıncı, sıvı elektrolit dengesi, diğer hormonlar, lokal etkili prostoglandinler, nitrik oksit (NO), adenosin ve vazopressin tarafından düzenlenir (69).

RAS'ın kaynağı büyük oranda karaciğerden daha az oranda da böbrek ve vasküler endotel hücrelerinden salgılanan anjiyotensinojendir. Bütün anjiyotensinlerin kaynağıdır (72). RAS'ın hız kısıtlayıcı basamağında sentezlenen AT I orta derecede vazokonstriktör özelliklere sahip olması ve dolaşımda kalma süresi saniyelerle sınırlı olmasından dolayı tek başına dolaşım fonksiyonlarında anlamlı değişikliklere neden olmamaktadır. Yapımından

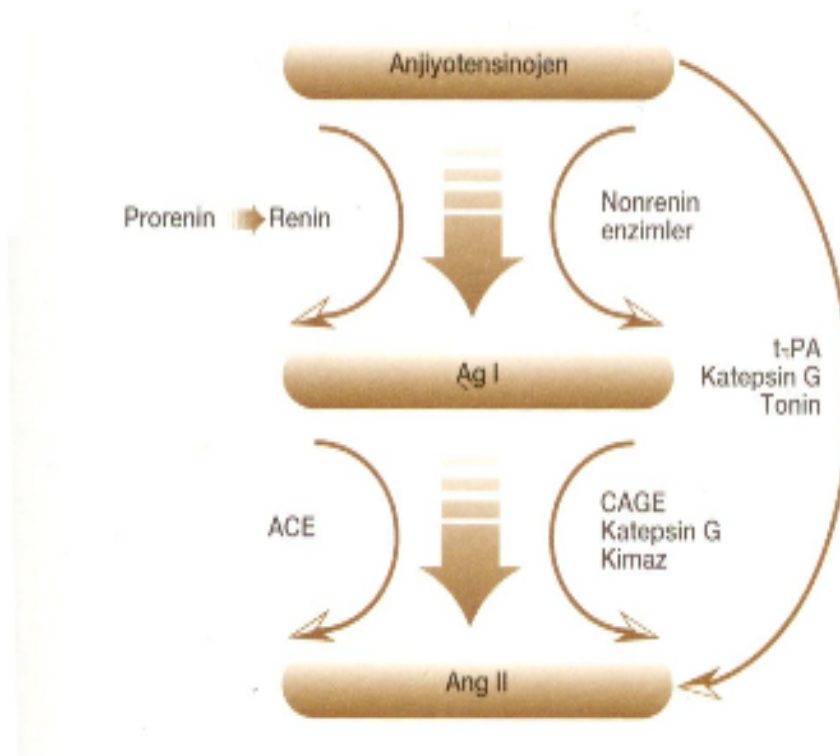
birkaç saniye sonra ACE yardımıyla AT II'e dönüşür (Şekil 1). AT II ise dolaşımda 1-2 dakika kaldıktan sonra anjiyotensinazlar ile inaktive edilir. AT II'nin etkilerine aracılık eden AT₁ ve AT₂ reseptörleri vardır. Hücre zarına AT₁ reseptörü ile bağlanan AT II fosfolipaz A₂ yolu ile eikosanoidler üzerinden hiperplaziye yol açarken, protein kinaz C üzerinden de hücre içi kalsiyum artışına neden olarak kontraksiyona yol açar (73, 74).

RAS'ın diğer önemli bölümünü kallikrein kinin sistemi oluşturur. Enzim niteliğinde olan doku ve plazma kallikreinleri bir substrat olan kininojeni etkileyerek bradikinin sentezine neden olur. Aktif bradikinin ise bradikinin B₂ reseptörlerini uyararak nitrik oksit salınımı ve prostoglandin sentezi (E₂ ve I₂) ile vazodilatasyon, renal kan akımının regülasyonu ile diürez ve natriürez sağlar. Antihipertrofik, antiproliferatif, antitrombotik ve fibrinolitik etkilerle de AT II'nin olumsuz etkilerine karşı dengeleyici unsur olur. Bradikinin, B₂ reseptörleri dışında AT₂ reseptörlerini de aynı şekilde uyarır. Bradikinin bir kininaz II olan ACE tarafından yıkılarak inaktif bradikinin'e dönüştürülür. RAS'ın en önemli aktif hormonu olan AT II'nin oluşumunu sağlayan ACE'nin özellikleri üzerinde durulması gereken bir konudur (75).

ACE yapısında çinko elementinin bulunduğu bir metalloproteazdır (76). Bir diğer ismi dipeptidil karboksipeptidazdır. Ayrıca kininlerin yıkımını da katalize ettiği için bu enzime kininaz II de denmektedir. ACE'nin sadece % 10'u dolaşımda bulunur, geri kalan %90 ise dokularda hücre membranına bağlı olarak bulunur (77). Dolaşımdaki ACE endokrin, doku ACE ise otokrin/parakrin etkiler gösterir. Plazma ACE aktivitesi RAS'ın akut ve özellikle hemodinamik etkilerinden doku ACE aktivitesi ise kronik ve özellikle trofik etkilerinden sorumludur. ACE'nin önemli bir kısmı akciğer kapillerlerinde bulunduğundan dolaşımdaki AT II'nin başlıca üretildiği yer akciğer dokusudur. Bunun yanında ACE vasküler endotel luminal membranlarında, santral sinir sisteminde (SSS), germinal dokularda, adrenal bezlerde, böbrek jukstaglomeruler apparatus ve efferent arteriyollerinde de bulunmaktadır. ACE, RAS'ın ikinci basamağı olan AT I'den AT II dönüşümünü sağlaması yanında bradikininin inaktif peptidlere yıkımını sağlayarak bradikinin aracılı vazodilatasyonun engellenmesine neden olur.

ACE'nin yanında pek çok proteaz lokal olarak AT II'i AT I'den ya da anjiyotensinojenden oluşturabilir. Kallikrein, kimostatin sensitif anjiyotensin II oluşturan enzim (chymostatin sensitive anjiyotensin II generating enzyme=CAGE), doku plazminojen aktivatörü (tissue-plasminogen activator=t-PA), katepsinG, kimaz, serin proteaz, tonin gibi enzimlerle ACE olmaksızın AT II oluşabilmektedir. Kimaz benzeri

enzimatik aktiviteler belli kardiyovasküler hastalığı olan ve kronik olarak ACE inhibitörü tedavisi gören hastalarda plazma AT II seviyelerinin normale dönmesini açıklayabilir (78). Bunların myokard iskemisi ve “ventriküler remodeling” gibi spesifik durumlarda AT II’yi oluşturdukları gözlenmiştir (79, 80). Dolayısıyla AT I’in AT II’e dönüşümü tam ACE inhibisyonuna rağmen devam edebilir. Bu şekilde renin ve ACE bulunmayan AT II sentezi yönetimi “ACE kaçış fenomeni”nden(81). sorumludur, bu olay kronik ACEİ kullanımında görülür.



Şekil 1: RAS’ın fizyolojisi ve alternatif AT II sentez yolları

Anjyotensin II’nin Sistemik Etkileri

AT II RAS içindeki en önemli hormondur. RAS’ın çoğu fizyolojik etkilerinden AT II sorumludur. Esas olarak iki major sistemik etkisi vardır: Sodyum-sıvı retansiyonu ve sistemik vazokonstriksiyon. AT II, böbrek proksimal tubul hücrelerini etkileyerek direkt yolla ya da adrenal bezlerden aldosteron salgılanmasını artırarak dolaylı yolla sodyum ve su geri emilimini artırır (82). Bu sistemin, sodyum-su geri emiliminin % 40-50’sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (83). Bunun yanında AT II vücuttaki tüm arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparak sistemik kan basıncını artırır. Bu etki AT II reseptörlerine direkt etkisi ile olmakla beraber hücre içine kalsiyum girişini artırması, terminal

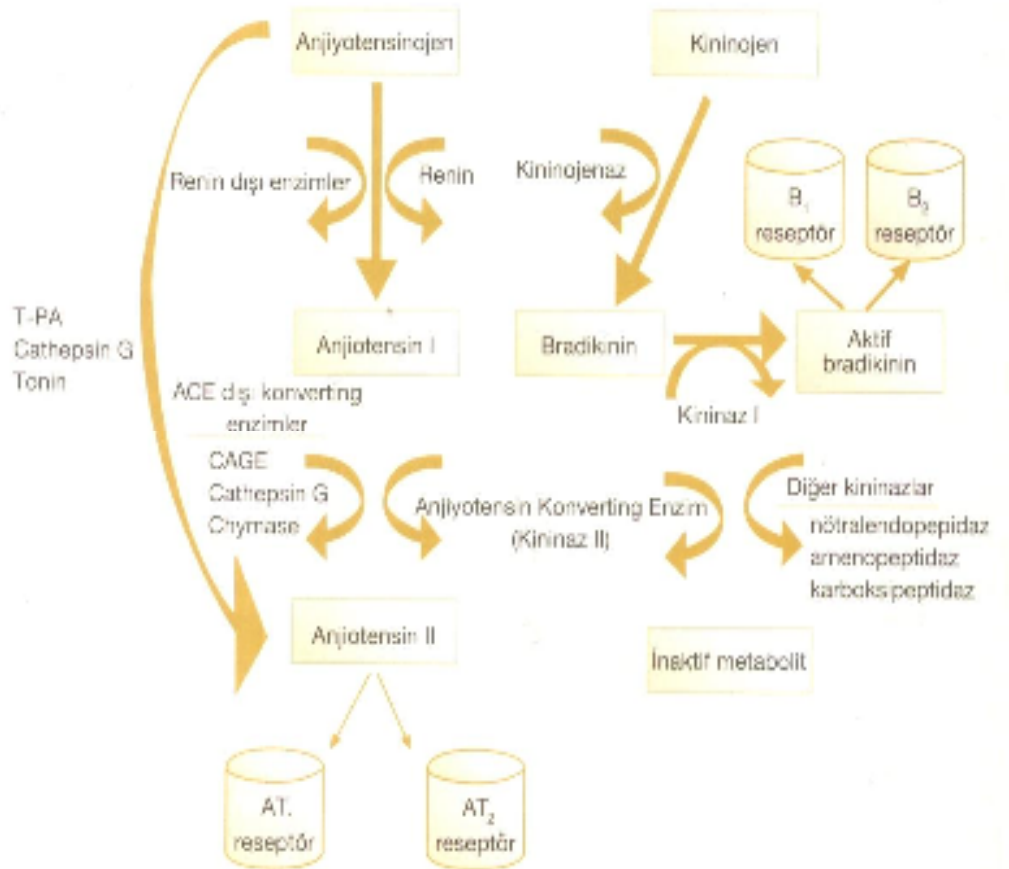
nöronlardan norepinefrin ve endotelden endotelin salınımını uyarmasıyla da meydana gelebilir (84). AT II'nin sistemik kan basıncını arttırışı vazokonstriksiyon cevabı ile saniyeler içinde olurken sodyum ve su geri emilimini arttırarak yaptığı etki günler içinde olur. AT II ye bağlı glomeruler efferent ve afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon etkisi değişik durumlarda değişik etkilerin meydana gelmesine neden olur. Renal arter stenozunda olduğu gibi renal perfüzyonun azaldığı durumlarda AT II glomeruler hidrostatik basınç artışına yol açarak glomeruler filtrasyon hızını arttırırken hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği durumlarında renal kan akımını azaltarak glomeruler filtrasyon hızını düşürür(85). AT II'nin negatif feedback mekanizmasıyla böbrek renin üretimini baskılayıcı etkisi de vardır.

Anjiyotensin II'nin Doku Düzeyindeki Etkileri

AT II'nin major hemodinamik etkileri dışında birçok patolojik olayda önemli yer tutan etkileri de bulunmaktadır. Bu etkilerin bir çoğu lokal olarak üretilen AT II sayesinde olur. RAS'ın aktif hormonlarının başta endotel olmak üzere vücudun hemen her yerinde üretilbildiği gösterilmiştir. Doku bazında lokal olarak üretilen AT II otokrin veya parakrin etkileriyle ön plandadır. AT II santral sinir sisteminde kalp hızının barorefleks kontrolünü yüksek basınç düzeyine kaydırır. Susama hissi uyandırır ve vazopressin salınımını uyarır(86). Sempatik gangliyonlarda ve sempatik sinir uçlarında norepinefrin sentezi ve salınımını uyarır, sinir ucuna geri alımını önler(87, 88). Ayrıca adrenal medullaya etki ederek de norepinefrin salınımını uyarır. Sinir sistemine bu etki sonucu tüm vücutta sempatik bir etki oluşturur. AT II'nin kalp üzerine doğrudan pozitif inotropik etkisi vardır(89). Her organda olduğu gibi kalp üzerinde de sempatik etkiyi arttırır. Kalp kas hücrei hipertrofisi, fibroblast hiperplazisi, matriks çoğalması ve büyüme faktörlerinin salınımını uyarak kardiyak hipertrofi gelişimine katkıda bulunur (90,91). Benzer şekilde vasküler yapılarda da proto-onkogenleri indükleyerek ve trombositlerden salınan büyüme faktörü (PDGF) ve transforming growt factor- β (TGF- β) salınımını uyarak anjiyogenezi başlatır(92).

AT II bir yandan değişik basamaklarda aterosklerozun oluşumunu kolaylaştırırken diğer taraftan ateroskleroz sonucunda olan çeşitli patolojilere de katkıda bulunur. Makrofaj lipid peroksidasyonunu uyarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırır(93). Monositlerde ve damar düz kas hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1 mRNA ekspresyonunu arttırır ve endotel fonksiyonlarını bozarak damar düz kas

hücrelerinin proinflamatuar tipe dönüşmesini sağlar (94). NADPH oksidazı artırarak hem süperoksit oluşumunu artırır hem de nitrik oksiti (NO) azaltır. Böylece oksidatif stresin ve NO'nun aktivitesindeki azalmanın major mediyatörü olur ve ayrıca endotele bağımlı vazodilatasyonu azaltır. AT II endotel hücrelerine bağlanarak plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) üretimini uyarır ve böylece fibrinolitik aktivite azalmış olur (93, 94). Endotel tarafından üretilen AT II proinflamatuar, proliferatif, tromboza eğilim ve plak stabilizasyonunu bozucu etkisi ile endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır (95, 96). Damar düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona yol açarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (97). AT II hem insulin yollu uyarımı inhibe ederek insulin rezistansına katkıda bulunur hem de pankreas beta hücrelerine inhibitör etki ile insulin salınımını baskılar (98). ayrıca glukoz yüksekliliği de AT II yapımını uyarır. Bu kısır döngü glukoz metabolizması bozukluklarını artırabilir.



Şekil 2: RAS'ın temel basamakları, ACE ve ACE'ye bağımlı olmayan AT II sentez yolları

IV. HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE RAS BLOKAJİ

Esansiyel hipertansiyon genellikle artan vasküler dirence bağlanır. Bu nedenle temel hemodinamik amaç vazokonstriksiyonu azaltmaktır (99). ACEİ'ler hipertansif hastalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal kan basıncını etkin bir şekilde düşürürler. Kan basıncında görülen akut etki tedavi öncesi plazma renin aktivitesi (PRA) ve anjiyotensin düzeyleri ile korelasyon göstermektedir. Ancak uzun süreli tedavide hastaların büyük bir kısmında kan basıncı düşer ve bu düşüş tedavi öncesi PRA düzeylerinden bağımsızdır. ACEİ'nin antihipertansif tedavide gösterdiği önemli özelliklerden birisi periferik vasküler rezistansta düşme yaparken kalp hızında kompensatuar artışa yol açmamasıdır. Diğer vazodilatör tedavilerden farklı olan bu etki ACEİ'nin baroreseptör duyarlılığını azaltma ve AT II'nin sempatik sinir sistemi üzerindeki tonik etkisini inhibe etmesine bağlanmaktadır (100).

Kan basıncını düşürmede ACE inhibitörlerinin etkileri pek çok klinik çalışmayla gösterilmiştir (101,102). Bu ilaçlar hipertansiyonun yüksek renin formlarında daha etkilidir. Diyetle sodyum kısıtlaması veya diüretik kullanımı ile volüm azalması meydana gelen hastalarda ACE inhibitörü kan basıncında dramatik düşüş meydana getirir. Hipertansiyonda monoterapi olarak ACE inhibitörleri kullanıldığında iyi bir cevap, doz ve kullanılan kriterlere bağlı olmak üzere hastaların % 35-70'inde elde edilmiştir (103).

ACE inhibitörlerinin hipertansiyonla birlikte kardiyovasküler komplikasyonları ve ölüm riskini azalttığı pek çok çalışmada saptanmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalardan biri olan HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında, ACE inhibitörü ramipril'in kalp yetmezliği olmayan, fakat kardiyovasküler riski olan hastalarda myokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir (104).

ACEİ'lerin sol ventrikül end diyastolik basınçtaki artışı azalttığı ve bu şekilde kardiyak fonksiyonları ve miyokardiyal enerji metabolizmasını iyileştirdiği bilinmektedir. Dolayısıyla ACEİ'lerin uzun dönem faydalarının temel nedeni miyokardiyal fonksiyonların korunması ve eski haline döndürülmesi ve preloada düşüş sağlanmasına bağlanabilir (105). ACEİ'lerin ventrikül doluş basıncı ve sistemik arter basıncı üzerindeki olumlu

etkilerin bir kısmı bradikinin yıkımında azalmaya ve dolayısıyla kinin düzeylerindeki artışa bağlı olabilir (106). Böylece renal kan akımını artırır ve aldosteron sentezini azaltırlar. Uzun dönem ACEİ kullanılması ile vasküler endotel fonksiyonlarının iyileşmesi kinin aracılı mekanizmalara bağlı olabilir.

Uzun dönem ACEİ inhibisyonunun sol ventrikül sistolik fonksiyonuna orta derecede etkisi vardır. Sol ventrikül diyastol sonu volümünde başlangıçta görülen azalma ACEİ kesildikten birkaç gün sonra arttığına göre bu etki yapısal değişikliklerden ziyade ventrikül yüklenmesindeki azalmaya bağlı olmalıdır (107).

Uzun dönem ACEİ kullanımının belirgin natriüretik etkileri vardır. Hormonal açıdan AT II ve aldosteron salınımının azalması ile sodyum tutulumu ve potasyum kaybı azalır. Fakat aldosteron sentezi, AT II dışında potasyum düzeyi, kortikotropin, endotelin ve diğer faktörlerden de etkilenir (108). Uzun dönem ACEİ inhibisyonu ile aldosteron düzeyleri kalp yetmezlikli hastaların %38' inde yüksek kalır (109). Kaptoprilin uzun süreli kullanımında diürezin arttığı ve loop diüretik kullanımında azalma olduğu saptanmıştır (110). Kaptoprilin bu diüretik etkisi sistemik arteriyel basınçtaki azalmaya karşın kaptopril ile renal kan akımının artmasına bağlı olabilir. Kaptopril ile yapılan ilk hemodinamik çalışmada ventrikül doluş basınçlarında anlamlı düşme, kalp debisinde artma ve taşikardi olmaksızın sistemik arteriyel basınçta azalma saptanmıştır (111). Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 3 ay boyunca kullanılan kaptopril ile sol ventrikül performansında anlamlı düzelme, fonksiyonel kapasitede ve maksimum egzersiz kapasitesinde artma gösterilmiştir (112).

ACEİ'lerinin vagal tonusta artma ve sempatik tonusta azalma ile kalp hızı değişkenliğinde düzelmeye neden olabileceği bildirilmiştir. ACEİ'leri vagal tonusu artırabilir ve sempatik tonusu azaltabilir. Bu etkileri baropreseptör sensitivitesini artırarak efferent vagal tonusu artırmalarına AT II düzeyini azaltmalarına ve hemodinamik durumu düzeltmelerine bağlanmaktadır.

Diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalarda artan morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlardır. Vasküler endotelin üretimi RAS'ın pressör etkisini artırırken hipertansif hastalarda sekonder haberciler ve nitrik oksit vasküler tonusu düzenlerler. Buna ek olarak AT I kas hücrelerinde hipertrofiyi indirekt olarak uyarırken AT II direkt olarak aynı etkiyi düz kas hücrelerinde gösterir. Ayrıca vasküler hasarda lokal vasküler ACE'nin intimal hiperplazi oluşumunda önemli bir rol üstlendiği bilinir. ACEİ'ler kinin metabolizmasını inhibe ederek vasküler bradikininini

arttırlar ve nitrik oksit (NO) salınımını düzenlerler, dolayısıyla ACEİ'ler RAS'ın hareketlerini modifiye ederek NO üretimini ve vasküler komplianceyi değiştirerek anjiyogeneziste ve aterosklerozis gelişiminin önlenmesinde önemli bir rol oynarlar.

ACEİ kan basıncını düşürmenin yanı sıra renoprotektif etkiye de sahiptirler. Glomerüler hipertansiyonu düşürüp glomerüloskleroz ve renal sklerozu önleyerek bu etkiyi sağlarlar.

Plasebo kontrollü çok sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalarda hipertansiyon tedavisinde AT II reseptör blokerlerinin etkili ve plaseboya üstün oldukları saptanmıştır (113, 114). Anjiyotensin reseptör blokerlerinin antihipertansif etkisi tedavi başladıktan sonra günler içinde başlar ve 4-6 hafta sonra platoya erişir. Tedavi kesildikten sonra AT II seviyeleri yükselmesine rağmen hipertansiyon gözlenmez. Anjiyotensin reseptör blokerleri ACE inhibitörleri gibi hipertansiyonun yüksek renin formlarında daha etkilidir (115).

Karşılaştırmalı çalışmalarda 6 anjiyotensin II antagonistinin ACE inhibitörleri, Ca^{++} antagonistleri, β blokerler ve diüretikler kadar etkili oldukları gösterilmiştir (116, 117). Monoterapi olarak AT II reseptör blokerleri genç ve yaşlı hastalarda erkek ve kadınların kan basıncında benzer bir düşüş meydana getirir.

LIFE çalışmasında sol ventrikül hipertrofisinin azaltılması ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önlenmesinde losartanın atenololden daha üstün olduğu bulunmuştur (118).

Hipertansiyonla birlikte kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm üzerinde anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkileri konusunda uzun süreli ve çok sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Bu nedenle öksürük, anjiyoödem gibi yan etkileri nedeniyle ACE inhibitörlerini kullanamayan hastalara anjiyotensin reseptör blokerlerinin verilmesi önerilmektedir.

V. ÇALIŞMA AJANLARI

V.1.1.ANJIYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

RAS'ın etkilerini baskılamaya yönelik çalışmalar 20. yüzyılın ikinci yarısında başlamıştır. 1965 yılında Ferreira ve arkadaşları *bothrops jararaca* adlı yılan zehirinden elde ettikleri peptid ile bradikinin yıkımını engellediklerini bildirmişlerdir (119). İki yıl sonra da AT I'den AT II oluşumunu sağlayan ve bradikinin yıkımından sorumlu karboksipeptidaz ailesine üye bir enzim saptanmıştır (120). İlk kez "Squibb Laboratuvarlarında" yapılan çalışmalar ışığında teprotid veya SQ20881 adı verilen ACE inhibitörü elde edilmiştir (121). ACE'nin daha iyi tanımlanması ve aktif bölgesinin belirlenmesinin ardından geliştirilen ilk oral ACE inhibitörü kaptopril 1981'de U.S. Food and Drug Administration (FDA) onayı almış ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır (122). ACE inhibitörlerinin farmakokinetik ve kimyasal özelliklerine göre iki değişik sınıflaması yapılabilir. Farmakokinetik olarak ACE inhibitörleri üç gruba ayrılır.

1.Kaptopril benzeri olanlar: Bu gruptaki bileşikler gastrointestinal yolla yaklaşık %75 oranında emildikten sonra metabolik değişime uğrarlar. Aslında kendileri de aktif formdadır ve metabolik değişim sonrası farmakolojik etkinliğe sahip disülfid bileşikler oluşur. Bu grupta **kaptopril, alacepril, altiopril, fentiopril ve pivaroril** sayılabilir.

2.Ön ilaçlar: Bu gruptaki ilaçlar emilimleri sonrası özellikle karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif hale gelir. **Enalapril, ramipril, spirapril, trandolapril, kinapril, perindopril, silazapril, delapril, fosinopril ve benazapril** bu grupta sayılır. Ön ilaçların pek çoğu böbrekler yolu ile atılıma uğrarlar fakat fosinopril, spirapril ve trandolaprilin lipofilik yapıları nedeniyle karaciğer üzerinden safra yoluyla atılır.

3.Metabolize olmayanlar: Hidrofilik yapıları ile vücutta metabolize olmazlar ve plazmada proteinlere bağlanmadan dolaşarak değişime uğramadan böbrekler yoluyla itrah edilirler. **Lizinopril ve ceranopril** bu grubun üyesidir.

ACE'nin AT I'in AT II'ye dönüşümünde temel rol oynayan aktif bölgesi çinko iyonu içermektedir (76). Bu aktif bölgeye spesifik olarak bağlanmayı sağlayacak olan bir çinko bağlayıcı grup ACE inhibitörlerinin yapısal zorunlu parçasıdır. Kimyasal olarak ACE inhibitörleri çinko bağlayıcı gruplarının yapısına göre üç ana sınıfa ayrılır.

- Sülfidril içeren grup (kaptopril ve analogları).
- Karboksil içeren grup (enalapril ve analogları).
- Fosfinil içeren grup (fosinopril ve analogları)

ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini açıklayan en az beş mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar:

- RAS'ın dolaşımında ve doku düzeyinde baskılanması
- Norepinefrin salınımının azalması
- Endotelin yapımının azalması
- Bradikinin ve vazodilatör prostoglandin yapımında artış
- Aldosteron sekresyonunda azalma ve/veya renal kan akımında artma sonucu sodyum retansiyonunda azalmadır (123).

ACE inhibitörleri esansiyel hipertansif hastalarda tek ilaç olarak kullanılabilir. Plazma renin aktivitesi (PRA) yüksekliği ile ACE inhibitörlerinin tedavi etkinliği başlangıçta doğru orantılıdır. Fakat bu ilişki uzun süreli tedavide geçerli değildir. Bu olay doku anjiyotensini ile açıklanmaktadır. Yüksek reninli hipertansiflerde kan basıncındaki azalma cevabı daha belirgin olmakla birlikte, düşük reninli hipertansif hastalarda da etkindir. Bu nedenle ACE inhibitörlerine yanıt PRA daha yüksek olan beyaz ırkta, siyah ırka göre daha fazladır. Zamanla ilaçların antihipertansif etkinlikleri azalabilmektedir. Bu durumdaki hastalara diüretik eklemek ilacın antihipertansif etkinliğini yeniden eski düzeyine getirmektedir. Yaşlanmayla beraber PRA azaldığı için yaşlılarda etkinin az olacağı düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda durumun böyle olmadığı gözlenmiştir. ACEİ esas olarak sistemik damarlar üzerine etkilidir (100).

ACE inhibitörlerinin diüretiklere, β blokerlere ve diğer sempatolitik ilaçlara göre hemodinamik yönden ve yan etkilerinin nispeten az oluşu bakımından üstünlükleri vardır. Ancak hafif ve orta derecedeki hipertansif hastalarda etkinlikleri diğer ilaçlardan fazla değildir. Kalp debisini düşürmezler. Diğer ilaçların çoğu arter kan basıncını yaşamsal organların kanlanması bozma pahasına düşürmesine rağmen, ACE inhibitörleri kalp, böbrek ve beyin kanlanmalarını azaltmazlar. Ortostatik hipotansiyon, refleks taşikardi yapmazlar. Lipid ve glukoz metabolizmasını bozmazlar. Aldosteron düzeyini düşürdükleri

için toplayıcı tübüllerde sodyum/potasyum (Na^+/K^+) değişimini azaltırlar. Na^+ atılımında hafif artma yaparlar. Böbrekte, proksimal tübüllerde Na^+ geri emilimine paralel olarak ürik asit geri emilimini azaltır ve sonuçta ürik asit atılımını artırırılar. Böbrek koruyucu etkileri vardır. Proteinüriyi azaltırlar. Diabetik nefropatide gelişen glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasını yavaşlatırlar. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak kalp damar hipertrofisini önlediği gösterilmiştir (124).

ACE inhibitörleri kalp yetersizliğinde de ilk seçenek olarak kullanılabilir. Diabetik nefropati ve ona bağlı proteinüri tedavisinde hipertansiyon olsun olmasın yararlıdır. Nefropatisi olmayan diyabetik hastalarında da tercih edilir. Akut miyokard infarktüsü (MI) sonrasında, ACE inhibitörlerinin mümkün olduğunca erken başlanması mortaliteyi, sol ventrikül disfonksiyonunu, kalp yetersizliğini, infarktüslü bölgede anevrizma gelişmesini engellediği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Akut MI sonrası kontrendikasyon yoksa ilk 24 saat içinde ACE inhibitörlerine başlanması ve en az 5-6 hafta devam edilmesi öngörülür. İkincil korunma sağlamak amacıyla ACE inhibitörlerinin ömür boyu devamı önerilir.

Yan etkileri: ACE inhibitörlerinin yan etkileri sınıf etkisi olan tüm gruba ait etkiler ile sülfidril grubu içerenlere ait olanlar olarak ikiye ayrılır. Tüm antihipertansif ilaçlarda olduğu gibi ACE inhibitörlerinin de en belirgin yan etkisi hipotansiyondur ve su kısıtlaması ile diüretik kullanımı durumlarında daha sık gözlenmektedir (125). Bu nedenle ACE inhibitörlerinin düşük dozlarda başlanarak doz titrasyonu yapılması önerilmektedir. ACE inhibitörleri aldosteron sentez ve salınımını baskıladıkları için hiperkalemi oluşumuna eğilim yaratır. Bu yan etki renal fonksiyonu normal olan hastalarda çok nadir g r l r; fakat böbrek fonksiyonlarında bozukluk, potasyum tuzları alımı ve potasyum tutucu diüretiklerle beraber kullanımı sıklığını artırmaktadır. Bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekli bir hastada tek renal arterin stenozunda, ANG II tarafından sağlanan efferent arteriolar vazokonstriksiyon glomerüler filtrasyonun sürmesi için kritik öneme sahiptir. Bu durumda olan hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir. ACE inhibitörlerinin en popüler ve ilaç bırakmaya neden olan yan etkisi kuru öksürüktür. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber bradikininin ve substance P artışı ile vagal-C liflerin uyarılmasının sorumlu olduğu iddia edilmektedir (126). ACE inhibitörlerinin gebelikte kullanımı da kontrendikedir. Özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımları fetal anomali, oligohidroamnios, fetal kalvariyal hipoplazi, fetal pulmoner hipoplazi,

büyüme geriliği, fetal ölüm, neonatal anüri ve neonatal ölümle sonuçlanabilir (127). Çocuk edinme çağında olan genç kadınlarda ACE inhibitörlerinin kullanımı önerilmemektedir. Anjioödem ACE inhibitörlerinin nadir rastlanan fakat hayatı tehdit edici bir yan etkisidir. İnsidansı % 0.1-2 olarak bildirilmekle beraber ilk dozda daha sık olmakla birlikte kullanıma başlamanın üzerinden yıllar geçtikten sonra da gözlenebilmektedir. Sülfidril grubu içeren ACE'nin nötropeni, nefrotik sendrom ve cilt döküntüleri gibi yan etkileri bilinmektedir. Nötropeni böbrek yetmezliği ve kollajen vasküler hastalığı olan kişilerde daha sıklıkla görülür.

Kontrendikasyonları: Bilateral renal arter stenozu olan olgularda kontrendikedir. Glomerül içi basıncı düşürmeleri, efferent arteriyolde, afferent arteriyole göre daha fazla genişlemeye neden olmaları akut böbrek yetersizliğine yol açabilirler. ACE inhibitörleri teratojenik özelliğe sahiptir. Düşük, ölü doğum, büyüme geriliği, neonatal ölüm gibi problemler ortaya çıkartır. Bu nedenle gebelikte kontrendikedir.

V.1.2. ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ

Terapötik amaçlı kullanılabilecek anjiyotensin II (AT II) reseptör blokerlerini geliştirme çalışmaları 1970'lerde başlamış ve ilk olarak anjiyotensin peptid analogları üzerine yoğunlaşmıştır. Saralasin ve diğer peptid yapılı güçlü AT II reseptör blokerleri, oral biyoyararlanımlarının azlığından ve parsiyel agonist aktivite göstermelerinden dolayı klinik pratikte kullanılamamıştır. Peptid yapıda olmayan AT II reseptör blokerleri 1980'lerin başında sentezlenmiştir. Daha sonraki çalışmalar sonucunda ilk olarak oral kullanılabilen ve AT I reseptörlere oldukça seçici ve potent olan losartan geliştirilmiş, bu ilacın birçok ülkede hipertansiyon tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (128) AT II, sekiz aminoasitten oluşan bir peptiddir ve RAS'ın etkilerini oluşturan temel moleküldür (129). AT II dolaşımında ve dokularda çeşitli endokrin ve parakrin fonksiyondan sorumludur. Bu molekülün kardiyovasküler, renal ve endokrin fonksiyonlardaki fizyolojik katkısının yanı sıra hipertansiyon patogeneziindeki önemli yeri AT II'yi bu hastalığın tedavisinde hedef yapmıştır. AT II' nin ayrıca kalp yetmezliğindeki ventriküler hipertrofi ve fibrozis gelişimi, damarlardaki media hipertrofisi veya neointima oluşumu, miyokard enfarktüsü sonrası remodeling ve böbrekte nefroskleroz gibi kalıcı yapısal değişikliklerden sorumlu olduğunun gösterilmesi bu mediyatörün etkisini engelleyici ilaçların tedavideki olası kullanım alanlarını artırmıştır (128, 129).

Tedavide kullanılan AT II reseptör blokerleri AT I reseptörlerinin selektif antagonistleridir. Terapötik dozlarla ulaşılan plazma konsantrasyonlarında AT II'nin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek etkisini azaltırlar. ACE inhibitörlerinin aksine bradikinin ve diğer kininlerin dokulardaki düzeylerinde belirgin artışa yol açmazlar. Klinik kullanıma girmiş olanlar losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan ve eprosartandır (130, 131).

AT I Reseptör Blokerlerinin Ortak Özellikleri

ARA grubu ilaçların tedavideki yararları başlıca şu etkileriyle ilişkilidir (130, 131)

- 1-Düz kas gevşemesi
- 2-Tuz ve su atılmasında artış
- 3-Plazma hacminde azalma
- 4-Ventriküler hipertrofide azalma
- 5-Diyastolik fonksiyonda düzelme
- 6-Ventriküler aritmilerde azalma
- 7-Mikroalbüminürde azalma
- 8-Böbrek fonksiyonlarında iyileşme

AT I reseptör antagonistlerinin başlıca üç ortak özelliği bulunur. Bunlardan biri AT I reseptörlerine karşı afinitelerinin AT II reseptörlerine göre oldukça yüksek olmasıdır. Bu özellik klinik kullanımda bu ilaçlara seçici reseptör blokaj yapabilme (selektivite) yeteneğini kazandırır. ARA'lerin AT I reseptörlerine afinitesi AT II reseptörlerine göre 3.000 ile 30.000 kez daha fazladır. Böylece klinik pratikte AT II reseptörleri tedavi dozlarında hemen hiç etkilenmez. Bu gruptaki ilaçların diğer ortak yanları arasında reseptörler üzerinde intrinsik aktivitelerinin bulunmaması ve ilk geliştirilen AT I antagonisti saralasinin aksine peptid yapıda olmamaları, böylece oral kullanılabilimleri sayılabilir (130, 131).

Bu ilaçların ilk dozlarında kan basıncında düşme gözlenir, maksimum etki tekrarlayan dozlar sonucunda birkaç haftada oluşur. Oral tek doz alındıktan yaklaşık 2 saat sonra antihipertansif etki ortaya çıkar, 4-6 saat sonunda maksimum etki gözlenir. Etki, ilaç alımından sonra 24 saat kadar devam eder. Tekrarlayan dozlarla hipotansif etki zamanla artar ve 2-6 haftada maksimum etki ortaya çıkar ve uzun süre devam eder. Tedavi aniden bırakılırsa kan basıncında ani yükselme gözlenmemiştir. ARA'ler periferik vasküler direnci azaltırken kalp hızında artışa yol açmaz. Uzun süreli kullanımda bile bu ilaçların yararlı

etkilerinin taşiflaksi veya tolerans gelişimi ile azalması söz konusu değildir. ARA'ler ACE inhibitörü kullanan hastalarda öksürük ve anjioödem geliştiğinde bu ilaçların yerine kullanılabilir. Güvenli olduklarına dair yeterli kanıt bulunmadığı için gebelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Ayrıca, renal arter stenozu veya böbreklerinde yaygın stenozu bulunan hastalarda da kullanılmamalıdır (128, 131).

Bu ilaçlar kanda renin ve AT II düzeylerini yükseltirler. Bunun nedeni AT II'nin böbrekte renin salgılayan hücreler üzerinde AT I reseptörleri aracılığı ile yaptığı negatif geri-beslenmeyi ortadan kaldırmalarıdır. Buna rağmen, ilaçlar ani olarak kesilse de rebound hipertansiyon gözlenmez. Bu özelliklerinin AT I reseptörlerine sıkı bağlanmaları ve yavaş ayrılmaları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (129, 131).

Klinik denemelerde ARA'lerin antihipertansif etkinlikleri ile kalsiyum kanal blokerleri, β adrenerjik reseptör blokerleri, diüretik ilaçlar ve ACE inhibitörlerinin etkileri arasında büyük bir fark olmadığı görülmüştür. Ancak klinik uygulamaya girişleri görece yeni olduğu için bu hastalıklarda uzun sürede mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri tam olarak bilinmemektedir (128, 129). Bu ilaçlar böbrek kan akımını artırır, diyabetik nefropatide ve kronik böbrek yetmezliğinde gelişen proteinüriyi azaltır. Hipertansiyonda sol ventrikül hipertrofisinin gelişimini önledikleri gösterilmiştir. Diğer taraftan düşük sodyum diyeti, sartanların etkinliğini artırır. Bundan dolayı diüretiklerle kombine edilerek hazırlanan preparatları daha etkili bulunmuştur. Günlük verilen dozun artırılması veya birlikte bir ACE inhibitörünün kullanılması da tedavi etkinliğini artıran diğer faktörlerdir (128, 132).

Yan Etkileri

ARA'lerin önemli bir avantajı hastalar tarafından genelde iyi tolere edilmeleri ve yan etkilerinin plaseboya yakın derecede düşük oranda bulunmasıdır. ACE inhibitörü kullanan hastaların ortalama %10'unda ortaya çıkan ve bu gruba özgü sayılan kuru öksürük ve anjioödem yakınmaları ARA'ler ile tedavi edilenlerde çok nadiren gözlenir. ACE inhibitörleri ile bu yakınmaları ortaya çıkan hastaların tedavileri ARA'leri ile değiştirildiğinde bu yan etkiler kaybolur. ARA gurbundan ilaçları kullananlarda düşük sıklıkta baş ağrısı, sırt ağrısı, kas krampları, baş dönmesi, halsizlik, diyare, viral üst solunum yolu enfeksiyonları ve sinüzit bildirilmiştir. Yan etkilerin ortaya çıkışı dozdan bağımsızdır (129, 131). ARA'lerin, ACE inhibitörlerinin aksine, tedavinin ilk günlerinde

aşırı kan basıncı düşmesine yol açma olasılıkları düşüktür. Bu etkinin ACE inhibitörlerine göre daha geç başlayan etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Uzun süreli çalışmalarda, losartanın serum ürik asit seviyesini düşürmesi dışında bu ilaçların serum total kolesterol, trigliserid, glukoz, ürik asit veya üriner ürik asit sekresyonu üzerinde önemli etkilerinin olmadığı belirtilmiştir. AT II reseptör blokerleri, ACE inhibitörleri gibi hemoglobin ve hemotokritte hafif derecede azalmaya neden olabilirler (128, 129).

V.2. ANESTETİK AJANLAR

V.2.1. ETOMİDAT

Kimyasal yapısı, D-etil-1-(- α -metilbenzil)-imidazol-5-karboksilat olan etomidat 1965 yılında Godefrois tarafından sentez edilen ve 1972 yılında kullanıma giren bir karboksilli imidazol türevidir (133). Retiküler aktive edici sistemi deprese eder ve GABA'nın inhibitör etkilerini taklit ederek etkisini gösterir (135). Etomidat; barbitüratlar, steroidler ve fenolik ajanlarla ilgisi olmayan, farmakolojik profili bakımından tiyopentale benzeyen, karboksile edilmiş imidazol türevi intravenöz genel anesteziiktir. Etomidatın iki izomeri vardır, yalnızca dekstro izomeri hipnotik olarak aktiftir. Santral sinir sistemindeki etki süresi doza bağlı olmakla birlikte indüksiyon dozundan sonra (0.3 mg/kg) bilinç, 3-5 dakika arasında geri döner. Etkisinin kısa sürmesinin nedeni ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Etomidat primer olarak karaciğerde ester hidrolizi veya N-dealkilasyonla metabolize edilir. Ana metaboliti olan karboksilik asit inaktiftir. İlacın %2'si değişmeden atılır. Geri kalanı, %85 böbreklerden, %13'ü metabolitler halinde safra ile atılır (134). Plazmada %75 oranında albumine bağlanır.

Etki Mekanizması

Etomidatın nörofizyolojik etkileri barbitüratlar ve diğer intravenöz anesteziiklere benzer. Etomidat, esas depresan etkisini barbitüratlara benzer şekilde retiküler aktive edici sistem üzerinde gösterir ve spinal nöronlarda inhibitör etkiye neden olur. GABA mimetik etki gösterir. Bu etkisi GABA antagonistleri tarafından geri çevrilir. Eksitatör nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe eder, tiyopental gibi sinaptik

membrandaki iyon kanallarını veya reseptörleri etkileyerek asetilkoline bağı sinaptik iletimi bloke edebilir.

Santral Sinir Sistemine Etkileri

Etomidatın santral sinir sistemine primer etkisi hipnozdur. Analjezik etkisi yoktur. Etomidat, tiyopental gibi diğer nöroprotektif ajanların tersine ortalama arter basıncını değiştirmeden, serebral metabolizmada (%45) ve serebral kan akımında (%34) azalma ile intrakraniyal basıncı düşürür. Bu nedenle intrakraniyal girişimlerde tercih edilir. Etomidat göz içi basıncını %30-60 azaltır. Göz içi basıncı azalması, indüksiyonu takiben başlar ve 5 dakika sürer. İstem dışı myoklonik kasılmalar olabilir. İskelet kasındaki bu kasılmalar, epileptik forma bağı olmadığı gibi anestezi derinliğinin yetersizliğine de bağı değildir. Bu hareketler, ağırlı uyaranlara derin serebral yapılardan veya beyin sapından kaynaklanan refleks yanıt olarak kabul edilmektedir (134, 135, 136).

Solunum Sistemine Etkisi

Solunum sistemi üzerine minimal etkilidir. Premedikasyona bağı olarak hafif solunum depresyonu ve kısa süreli (30 saniye kadar) apne yapabilir. Histamin salınımına neden olmadığı için, reaktif hava yolu hastalığı olanlarda tiyopentalden daha az sıklıkla larinks spazmı yapar. Öksürük ve hıçkırık refleksi, etomidat indüksiyonunda da olabilir.

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Etomidatın kardiyovasküler parametreler üzerindeki etkisi minimaldir. Kalp ameliyatları dışında cerrahi uygulanan kalp hastalarında, 0.3 mg/kg etomidat, kalp hızı, ortalama kan basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basınç, strok volüm, kardiyak indeks, pulmoner ve sistemik vasküler dirençte bir değişiklik yapmazken, 0.45 mg/kg (normal dozdan %50 fazla) minimal değişiklik yapar.

Yan Etkileri

Etomidat, hemodinamik stabilite sağlamasına ve minimal solunum depresyonu yapmasına rağmen, birkaç yan etkisi vardır. Bunlar;

- Enjeksiyon sırasında oluşan ağrı. Primer olarak ilacın içinde çözöldüğü solüsyona bağıdır. Propilen glikol ilave edilmesi ağrıyı önemli derecede azaltır.
- Miyotoni. Ağır premedikasyon ve özellikle narkotiklerle azalır.
- Bulantı ve kusma. Sıklıkla (%50), özellikle tekrarlayan dozlar kullanıldığında görölür.

- Böbrek üstü bezi korteksi supresyonu. Özellikle uzun süreli infüzyonda adrenal steroid yapımında depresyon oluşur. Bu nedenle etomidatın uzun süre infüzyonu kontrendikedir.
- Laringospazm ve beklenmeyen apne.

V.2.2. PROPOFOL

Kimyasal yapısı: 2,6-diizopropilfenol olan propofol, oda ısısında yağ halindedir ve suda çözünmez fakat yağda yüksek oranda çözünür (135, 137, 138). Yani fiziksel niteliği bakımından bir sıvı yağdır ve %1'lik emülsiyon şeklinde anestezide kullanılır (139). Propofol, suda az eridiği için %10 soya yağı + %1 yumurta fosfatı + gliserol içeren emülsiyon halinde kullanılır. Lipid çözünürlüğünün fazla olması dolayısıyla intravenöz barbitürlara benzer hızda anestezi indüksiyonu oluşturur ancak uyanma çok daha hızlıdır ve kümülatif etkilere neden olmaz. Bu özellikleri nedeniyle propofol dengeli anestezi komponenti olarak ve kısa süreli cerrahi girişimlerde tercih edilen bir anestetik ajandır. Hem indüksiyon hem de anestezinin idamesinde kullanılmaktadır (140). Propofolün etkisi hızlı başlar, kısa sürede karaciğerde konjugasyonla inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Yarılanma ömrü tiyopentalinkinden kısadır (139).

Propofolün %1'i değişmeden idrarla, %2'si feçesle atılır. Propofol konsantrasyona bağlı olarak, sitokrom P-450 inhibisyonu yapar ve buna bağlı olarak metabolizması değişebilir. Bu özellikle karaciğer transplantasyonu sırasında anhepatik fazda önemlidir (135, 136, 137, 138).

Propofol; kısa prosedürlerde ve ayaktan yapılacak girişimlerde etkisinin hızlı başlaması ve uyanmanın çabuk olması, psikomotor fonksiyonlarının tiyopentale göre daha kısa olması, bulantı, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk gibi postoperatif yan etkilerinin az olması nedeniyle anestezi indüksiyonu ve idamesinde tercih edilir. Tiyopental gibi antianaljezik etkisi olmayışı, aksine postoperatif dönemde hafif analjezik etki göstermesi de önemli bir üstünlüktür (141).

Etki Mekanizması

Propofol, primer olarak hipnotik etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, barbitürlar gibi GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir. Klor kanallarının aktivasyonu ile GABA subuniti olan β -1 fonksiyonunu ve inhibitör sinaptik aktivasyonu artırdığı ileri sürülmektedir. Propofolün ayrıca, fenol deriveleri ve lokal anestetikler gibi sodyum (Na^+) kanal bloğu yaptığı ve potasyum (K^+) kanal bloğu etkisi ile vazodilatasyona neden olabileceği bildirilmektedir.

Santral Sinir Sistemine Etkisi

Propofol, tiyopentalin aksine, antianaljezik etkili değildir ve subhipnotik dozlarda nöropatik ağrıda etkisi yoktur, santral ağrının tanı ve tedavisinde yardımcı olabilir (134). Propofol anestezi indüksiyonunda etkin bir intravenöz ajandır. İndüksiyon dozu 2mg/kg'dır. Kan seviyesi, hızlı metabolizasyonuna bağlı olarak çok hızlı düşer. İntrakraniyal basıncı düşürür. Beyin metabolizma hızını azaltır. İstem dışı kas hareketlerine neden olabilir.

Solunum Sistemine Etkileri

Propofol, solunum sistemini barbitüratlara benzer şekilde etkiler. Tidal volümde azalma, daha sonra da 30 saniyeyi geçmeyen apne gelişebilir. Laringeal refleksleri deprese eder. Laringospazm, öksürük, hıçkırık görülmez, air-way iyi tolere edilir. Propofol, halotan (inhalasyon anesteziği) kadar bronkodilatasyon yapmasa da, kronik obstrüktif akciğer hastalığında bronkodilatasyona neden olur (134, 135, 136).

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Propofol, anestezi indüksiyonu ve idamesinde tiyopentale oranla daha fazla kardiyovasküler sistemi deprese eder. Kardiyak hastalıktan bağımsız olarak, doğrudan miyokardiyal depresan ve vazodilatasyon etkisiyle kan basıncı düşer. Bu etkiler propofolün dozuna ve serum konsantrasyonuna bağlıdır. Propofol indüksiyonundan sonra kalp hızı etkilenmez, baroreseptör cevabı inhibe edilir ve hipotansiyona eşlik eden kompensatuar taşikardi olmaz. Propofolün sinoatriyal veya normal atriyoventriküler ve aksesör yollar üzerinde doğrudan etkisi yoktur.

Yan etkileri

Propofol ile indüksiyonda enjeksiyon yerinde ağrı, myoklonik kasılma, apne, arteriyel kan basıncında azalma ve nadiren enjeksiyon yerinde tromboflebit olabilir. En önemli yan etkisi, enjeksiyon yerinde ağrıdır. Özellikle el sırtındaki küçük venlerden verildiğinde enjeksiyon yerinde ağrı oluşur. Myoklonik hareketler, pentotalden fazladır, etomidat ve metoheksitalden daha az görülür. Apne, propofol indüksiyonu sonrası yaygındır ve insidansı tiyopental ve etomidatla aynıdır fakat 30 saniyeden daha uzun sürer. Propofol ile indüksiyonda, hipotansiyon da önemli yan etkilerden biridir. Buna karşılık, entübasyona bağlı ortalama arter basıncı, kalp hızı ve sistemik vasküler direnç yükselmesi tiyopentalden daha azdır

V.2.3.TIYOPENTAL SODYUM

Kimyasal yapısı, Sodyum 5-etil-5-(1-metilbütıl)-2-tiobarbitürat olan tiyopental, kısa etki süreli bir hipnotik ilaç olan pentobarbitalin tiyo türevidir (142).

Tiyopental sodyum, steril distile su ile %2.5'luk solüsyon oluşturacak şekilde çözülür. Bu solüsyondan intravenöz (i.v.) olarak yarım veya bir dakika içinde 2-5 ml injekte edilmesi 30-40 saniye içinde hipnoz hali oluşturur. Beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi baskılayarak etki yapar. Tiyopentalin etkisinin kısa olmasının sebebi ilacın beyinden diğer dokulara yeniden dağılımıdır. Tiyopentalin beyinden yeniden dağılımında kaslar ve cilt dokusu yağ dokusundan daha önemli bir rol oynar. Beyindeki konsantrasyonun düşmesi ve ilacın kas-cilt dokusu tarafından tutulması ile anestezik devreden uyanma düzeyine varılmış olur. Yağ dokusu gibi az kanlanan dokulara yavaş yeniden dağılımı ise tiyopentalin postanestezik santral sinir sistemi etkilerinden kurtulmaya yardım eder. Yağ dokusunun tiyopentale affinitesi çok azdır. Bu nedenle yağ dokusunda tutulması uzun bir zaman alır. Çok kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır.

Tiyopentalin metabolizması karaciğerde olur. Oksidasyon, N-dealkilasyon, desülfürasyon ve barbitürik asit halkasının yıkılması ile oluşan metabolitlerin çoğu inaktiftir, suda erir ve idrarla atılırlar (143). Ağır karaciğer hastalığında indüksiyon dozu azaltılmalıdır, porfiride ise kullanılmamalıdır (144).

Etki Mekanizmaları

Barbitüratlar esas olarak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Santral sinir sisteminde spesifik sinapslarda iki tip etki oluşturur.

- İnhibitör nörotransmitterlerin etkilerini kolaylaştırır ve artırır. GABA'nın etkisi ile açılan klor (Cl⁻) kanallarının uzun süre açık durumda kalmasına neden olurlar.
- Eksitatör nörotransmitterlerin (asetilkolin, glutamik asit) sinaptik etkilerini inhibe eder, yüksek dozlarda sinaptik iletimi bloke ederler. Tüm bu bulgular barbitüratların santral sinir sistemindeki etkilerinin spesifik barbiturate reseptörleri aracılığı ile oluştuğunu düşündürmektedir.

Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

Yüksek (anestezik) dozlarda tiyopental;

- Beynin oksijen tüketimini azaltır, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürür. Beyin metabolizma hızındaki azalma beyin kan akımı gereksiniminde azalmaya neden olur, bu da beyin damarlarında vazokonstriksiyon oluşması ile sağlanır.
- Beyin kan akımındaki azalma, beyin kan volümünde ve intrakraniyal basınçta düşmeye neden olur. Beyin metabolizması üzerindeki bu etki beynin hem hasara uğrayan hem de perfüze olan sağlam bölgelerini korur. Tiyopental; beynin kan akımını azaltması, perfüzyon basıncını arttırması, metabolizma hızını düşürmesi nedeniyle kafa içi basınç artışı olan hastaların indüksiyonunda çok yararlı bir ajandır
- Hipnoz, sedasyon ve bilinç kaybı görülür
- Antikonvülsan etkilidir
- Anestezik etkisine karşın analjezik etkisi yoktur

Düşük dozlarda (25-50mg) tiyopental; Ağrı eşiğini düşürür. Bu nedenle “antianaljezik” veya “hiperaljezik” (taşikardi, hipertansiyon, terleme ve midriyazis gibi sempatik uyarı bulgularına neden olur) etki gösterir (145).

Solunuma Etkileri

Solunum merkezi üzerine depresan etkisi vardır. Bu merkezin CO₂'in uyarıcı etkisine karşı duyarlılığını azaltır. Doza bağlı olarak, solunumun frekansında ve derinliğinde azalmaya, solunum depresyonuna neden olur. Yüzeyel anestezide öksürük, laringospazm ve bronkospazma eğilimi arttırır (Kronik bronşitli ve astımlı hastalarda daha belirgindir) (146).

Kardiyovasküler Etkileri

- Kalpte; doza bağlı olarak doğrudan miyokard depresyonu oluşturur. Aynı zamanda koroner kan akımı, kalp hızı ve miyokardın oksijen tüketimini arttırır. Kalp kontraktilesini ve kalp debisini azaltır, taşikardi oluşturabilir.
- Damar düz kaslarında kontraksiyon oluşturur. Tiyopental bu kontraksiyona sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ salınımı ile neden olur. Direkt olarak damar düz kasını etkileyerek vazodilatasyona neden olur. Venöz tonüsü azaltır ve venöz dönüşte azalmaya neden olur (147). Bu etkilerin daha çok merkezi sinir sistem aracılı etki olduğu, daha az oranda da venöz sistem düz kas üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (143).

- Miyokarda yaptığı direkt depresif etki ile kan basıncında geçici düşme olur. Bu düşme hipertansif hastalarda daha belirgindir (146).
- Histamin salınımına neden olur; hipotansiyon, ürtiker, alerjik reaksiyon gürülür.
- Hızlı enjeksiyon şiddetli hipotansiyon, dolaşım kollapsı ve kardiyak arreste neden olabilir. Bu nedenle enjeksiyon çok yavaş yapılmalıdır (147).

Karaciğere Etkisi

Tiyopental indüksiyon dozlarında (3-5 mg/kg) karaciğer fonksiyonunda önemli bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda hepatik fonksiyonda geçici değişikliklere neden olabilir. Yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımı (beyin travmasında) hepatik enzim fonksiyonunu indükleyebilir.

Böbreklere Etkisi

Tiyopentalin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi primer olarak böbrek kan akımı ile ilgilidir. Kardiyovasküler depresyon böbrek kan akımında azalma ve böylece böbrek fonksiyonun düşmesine neden olur.

VI. RAS BLOKAJİ VE ANESTEZİ

RAS antagonistleri ile tedavi edilmekte olan ve giderek artan sayıda hasta cerrahi operasyon için anesteziistlerin karşısına çıkmaktadır. RAS dolaşan kan hacminin kontrolünde özellikle hipovolemi sırasında etkilidir. RAS'ın fizyolojisinde ve farmakolojisini daha iyi anlamamıza yol açan son zamanlarda görülen gelişmeler hastalarda RAS blokerleri kullanımının anestezi açısından bir risk olup olmadığının tartışılmasına ve RAS antagonistlerinin potansiyel faydalarının incelenmesine imkan verdi (148, 149).

Kan basıncı üç vazopressör mekanizmayla kontrol edilir. Renin anjiyotensin sistemi (RAS), sempatik sinir sistemi (SSS) ve vazopressin sistemi (150). Bu sistemlerde bulunan ortak mekanizmalar sayesinde birinin etkisiz hale getirilmesi sistemik kan basıncının fizyolojik sınırın altına düşmesine yol açmaz (151). Sempatik sinir sistemi arteriyel hipotansiyon konusunda organizmanın temel savunma mekanizması olduğundan otonomik disfonksiyonu olan ve/veya sınırlı kardiyovasküler rezervi olan hastalarda farmakolojik olarak kronik RAS blokajı hemodinamik instabiliteye neden olabilir. İnhalasyon ve intravenöz anestetik ajanlar sempatik refleksleri azalttıklarından RAS'ı bloke edilmiş olan

hastalar anestezi indüksiyonu sırasında ya da intraoperatif akut hemoraji olduğu durumlarda kan basıncında ani düşüslere açık hale gelir. ACEI kullanan hastalarda bu tür olaylar pekçok klinik ve anekdotal çalışmalarda rapor edilmiştir (152, 153). Benzer şekilde kronik RAS blokajından sonra anestetik ajanların sistemik dolaşım üzerindeki depresif etkilerine karşı duyarlılığın arttığı Coriat ve ark tarafından gözlenmiştir (154).

RAS blokerleri spesifik olarak periferik vasküler direnci azaltırlar (155, 156). Vazodilatasyon hem rezistans hem de kapasitans damarları içerir (157, 158). Anestezi sırasında bu ajanların sistemik hemodinamiyi regüle etme mekanizması düşünüldüğünde ACEI ve ARA nedeniyle ortaya çıkan venodilatasyon dikkate alınması gereken önemli bir durumdur. Anestezi indüksiyonuyla kapasitans damarlarda azalan tonus efektif intravasküler hacmin azalmasına neden olur. Bu etki preoperatif hipovolemide ya da sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozuk hastalarda daha önemli hale gelir (159). Hipertansif hastalarda rölatif olarak intravasküler volüm düşüktür (160) ve kronik ACEI kullanan hastaların arteriyel kan basıncı dolaşım hacme bağımlı hale gelmiştir (161). Azalmış "etkin" intravasküler hacim RAS'ı aktive eder ve böylece kan basıncı intravasküler sıvı hacmindeki değişikliklere rağmen sağlanmış olur. AT II bu etkiyi dengeleyebilir (162, 163). Buna göre eğer RAS antagonistleri ile AT II'nin etkileri bloke edilirse genel anestezinin oluşturulması sırasında kan basıncı önemli ölçüde düşebilir (164). RAS ve sempatik sistem yanında endojen vasopressin anestezi sırasında vasopressin I (V_1) reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon yapar ve böylelikle kan basıncı regülasyonunda etkili olur. Bir model olarak ele alındığında epidural anestezi ve enalaprilat kaynaklı RAS inhibisyonu kombinasyonunda kompensatuar olarak plazma vasopressin konsantrasyonu önemli oranda artar. Bu yüzdendir ki epidural anestezi kan basıncında küçük bir düşüşe sebep olur. Her pressor sistem diğerleri baskı altındayken telafi edici olarak çalışır. RAS'ın kan basıncına katkısı sempatik sistem epidural ya da genel anestezi nedeniyle bloke edildiğinde ve endojen vazopressinler spesifik V_1 reseptör antagonistleri ile (IND 21862) inhibe edildiğinde çok önemlidir. Kan basıncındaki en büyük ve en dikkat çekici düşüş RAS blokajı ile V_1 antagonistlerinin kombinasyonunda olur (165).

RAS'ın kronik blokajı uyanık ve anestezi altındaki hastalarda otonomik kardiyak regülasyonu etkilemez (166). ACEI ile kronik olarak tedavi edilen hastalarda hipotansif olaylar çoğunlukla bozulmuş adrenerjik vazokonstriktif cevaba bağlıdır (167, 168). Bunu da plazma AT II seviyelerini azaltarak, vasküler düz kasların rejenerasyonu ve endotelial vasodilatör faktörlerin salınımını artırarak yapar (169).

Yapılan deneysel çalışmalarda (170, 171,172,173) kısa dönem (1-2 gün) preoperative RAS blokajında görülen sonuçlar kronik olarak tedavi edilen ve hafiften ciddiye kadar hipertansiyonu olan hastalarda görülmeyebilir. Çünkü kronik ACEİ kullanımı kan basıncı regülasyonunu kısa dönem kullanıma göre çok farklı etkiler. Akut kullanıma göre kronik RAS blokajı parasempatik aktiviteyi daha fazla artırır (174). İkinci olarak orta ve ciddi hipertansiyonda kronik ACE inhibitörleri genellikle başka antihipertansif ilaçlarla kombine olarak kullanılır, bu kombinasyonlar da çoğu zaman anestezi sırasında uygun ve yeterli kan basıncı regülasyonunu engeller (160,175).

Anestezistlerin çoğu ameliyat zamanına kadar antihipertansif medikasyona devam edilmesini tavsiye ederler. Antihipertansif ilaçların ameliyat anına kadar kullanılması, anestezistlere kan basıncındaki ani ve istenmeyen değişiklikleri kontrol ve azaltmada yardımcı olur. Hipertansif hastalarda intraoperatif ani kan basıncı değişiklikleri cerrahi stimulusa, laringoskopi ve endotrakeal entübasyona veya anestetik ajanların doz değişikliklerine karşı sıkça görülür (154). Yine de ACEİ'lerin preoperatif kullanımı hala tartışmalı bir konudur.

Preoperatif ACEİ kullanımını durdurmak özellikle indüksiyonda görülen ciddi hipotansiyon ve hipovolemiyi engelleyebilir. Burada karşılaşılan risk ise RAS'ın tekrar eski haline gelmesi ve intraoperatif aşırı hipertansif yanıtların ortaya çıkmasıdır. Ancak bu sık görülen bir durum değildir. Preoperatif dönemde ACEİ tedavisinin kesilmesine karşın kan basıncında görülebilecek tehlikeli artışların olmaması iki olasılıkla açıklanabilir. Birinci olarak kronik ACEİ tedavisini geçici olarak durdurduktan sonra normal plazma converting enzim aktivitesine rağmen doku anjiotensin converting inhibisyonu olur, bu antihipertansif etkinin hala devam etmesini sağlayabilir (157, 176). İkinci olarak kronik ACEİ kullanımı yapısal ve/veya fonksiyonel vasküler ve miyokardiyal değişikliklerde uzun süren faydalı etkiler yapmış bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda geniş bir şekilde gösterildiği gibi bu faydalı etkiler ACEİ'lerin antihipertansif etkilerinin devam etmesine neden olur (177).

İntravenöz anestetik ajanlar renal sempatik sinir sitümülasyonunu bloke eder ve renin sekresyonunda azalmaya sebep olur (149, 178). Benzer şekilde epidural anestezi arteriyel hipotansiyona tepki olarak renin salınımını baskı altına alır. Bu etki beta adrenerjik agonist epinefrin ile tersine çevrilebilir (179). Anestezi ve anestezi idaresindeki farklılıklar bunların sempatik sinir sistemine spesifik etkilerinden kaynaklanır. RAS blokajı

altındaki hastalarda hemodinamik instabiliteye neden olmamak için uygun anestetik ajanı önermek güçtür. Temel problem hipovolemi ve bradikardidir. Bunun yanında spinal ya da epidural anestezinin genel anestezi üzerindeki üstünlüğü net değildir (180).

ACEI alan hastalarda plazma ACE aktivitesinde önemli azalmalar ve anestezi sonrası yüksek oranda hipotansiyon durumu rapor edilmiştir. Çoğu zaman hipotansiyon periyotları kısa ve semptomimetiklerle kolayca tedavi edilebilir ve yine her zaman olmamakla birlikte çoğu zaman yeterli intravasküler volum sağlanması anestezi kaynaklı hipotansiyonun tedavisinde yeterlidir (149, 181). Tuman ve arkadaşlarının (182) yapmış oldukları çalışmada ACEI alan hastalarda kardiyopulmoner baypas sırasında daha fazla vazopressör ilaç gereksinimi olduğu gözlenmiştir. Örneğin terlipressin endojen vazokonstriktör niteliğinde olan sentetik bir vazopressin analogudur. Diğer vazopressörlere yanıt vermeyen hipotansiyonun tedavisinde etkili olabilir (183).

Ryckwaert ve arkadaşları (184), düşük ya da normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda kronik RAS blokajının hemodinamik instabiliteye anestezi indüksiyonu sonrası etkisini çalışmışlardır, ameliyat gününe kadar ACEI kullanımında ciddi hipotansiyon olduğu her iki grupta hemen hemen benzer olduğunu gözlemişlerdir (%22).

Boldt ve arkadaşları (185) aorto-koroner by-pass sırasında intravasküler enalaprilat kullanımının makro ve mikro dolaşımın endokrin düzenleyicilere faydalı etkiler yaptığını gözlemlemişlerdir. Bunu kardiyak cerrahi sırasında çokça üretilen sistemik ve lokal vazoaktif maddelerin etkisini azaltarak yaptığını göstermişlerdir.

Kronik konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastaların bazıları sekonder hiperaldosteronizm ve azalmış potasyum seviyesine sahiptirler (186). Bu hastaların ACEI ile tedavi edilmesi aldosteron üretimini baskı altında tutar ve hiperkalemiye yol açar. Hiperkalemi disritmi ve hemodinamik instabiliteye neden olabileceği için renal yetmezliği olan hastalarda adrenal glanda en az etkili ACEI kullanılarak bu durum düzeltilebilir (183)

Anestezi sırasındaki hemodinamik değişkenlik anestezi ajanlarının sempatik sinir sistemine yaptığı spesifik etkiden kaynaklanır. Preoperatif açlık ve susuzluk intravasküler hacim değişikliğine neden olur bu durum anestezi altında hipotansiyon görülmesini arttırabilir. Anjiyotensin II etkili bir vazokonstriktördür ve hipotansif etkileri dengeleyebilir. RAS blokajında AT II hipotansiyonu dengeleyemez dolayısıyla anestezi indüksiyonu hipovolemik hastalarda özellikle ACEI VE ARA yanında diuretik alan

hastalarda ciddi hipotansiyona neden olabilir. Anestezistler anestezi ve cerrahi süresince beklenmedik hemodinamik düzensizliğe müdahale edebilmek için dikkatli olmalıdırlar vazopressörleri ve gerekli sıvıları hazır bulundurmalıdır.

MATERYAL METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi, Üroloji, Ortopedi ve Kadın Doğum Anabilim Dalları ameliyathanelerinde gerçekleştirildi. Fakülte Etik Kurulu izini alındıktan sonra genel cerrahi, üroloji, ortopedi ve kadın doğum klinikleri tarafından elektif cerrahi girişim planlanan ve “American Society of Anesthesiology” (ASA) sınıflandırmasına göre sınıf II veya III olan, 35-75 yaş arası, mental kusuru olmayan, ameliyat öncesi hipertansiyon tanısı konmuş ve en az 3 ay öncesinden itibaren anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiotensin reseptör antagonisti (ARA) kullanan toplam 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yazılı onamı alındı.

- ASA IV ve ASA V grubuna dahil olan,
- 75 aşın üstü 35 yaşın altı olan,
- Konjestif kalp yetmezliği olan,
- Ciddi karotis lezyonu olan,
- Hipertansiyonu tetikleyen hormonal bozukluğu (feokromastoma, karsinoid sendrom) mevcut olan,
- Ciddi kalp bloğu mevcut olan,
- Nörolojik problemi olan (geçici iskemik atak gibi),
- Hepatorenal yetmezliği olan,
- Yazılı onamı olamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi en az 3 ay süreyle antihipertansif tedavi olarak anjiotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiotensin reseptör antagonisti (ARA) kullanmış olması şartı arandı.

Böylelikle bu çalışmada, elektif cerrahi girişim geçirecek 35-75 yaş arası ACEİ ve ARA kullanıcısı 90 hastada; propofol, etomidat ve tiopental ile uygulanacak intravenöz anestezi indüksiyonundan sonra oluşan hemodinamik değişikliklerin gözlenip karşılaştırılması planlandı.

Preoperatif vizitte hastaların kullandığı ACEI ve ARA dışındaki diğer antihipertansif ilaçlar kaydedildi. Buna göre ACEI ve ARA'ne ek olarak beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, nitratlar ve alfa bloker kullananlar ile bunların çoklu kombinasyonlarını kullananlar kaydedildi. Sistemik hipertansiyon dışında mevcut olan diğer hastalıkları sorgulanarak kaydedildi ve ASA skorlaması yapıldı. Hipertansiyona ek olarak özellikle Diabetik olanlar, iskemik kalp hastalığı olanlar ve ikisinin kombine olduğu hastalar kaydedildi. Hastaların anestezi muayenesi esnasında tansiyon arteriyel (TA) değeri ölçülerek kaydedildi ayrıca tedavi gördüğü cerrahi servisteki ölçülmüş TA değerlerinin ortalaması kaydedildi.

Tüm hastalara ameliyattan iki saat önce premedikasyon olarak oral alprazolam (>70 kg olanlar için 1 mg, < 70 kg olanlar için 0.5 mg) uygulandı.

Tüm hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra TA ölçülerek antihipertansif ilaçlarını en son ne zaman aldıkları soruldu ve kaydedildi. Son ilaç alım zamanı karşılaştırılması amacıyla hastalar ilacı 10 saat ve daha kısa süre önce alanlar ve 10-24 saat arası alanlar olarak kaydedildi. EKG (elektrokardiyogram), SpO₂ (pulse oksimetre), sistemik arter basıncı (esas sorumlu anesteziistin tercihinine bağlı olarak invaziv yada non-invazif) monitorizasyonu yapıldı ve giriş değerleri kaydedildi. (t0) Hastaya periferik damar yolu açılarak indüksiyon öncesi 8-10 ml/kg laktatlı ringer ile prehidrasyon yapıldı. İndüksiyonun hemen sonrasında ikinci bir damar yolu açılarak (18-16 G) bu damar yoluna bir kolloid solüsyon (% 4 süksinil jelatin veya % 6 HES) takıldı ve hazır bekletildi.

Randomizasyon “mühürlü zarf” yöntemi ile yapıldı ve hastalar indüksiyon aşamasında üç gruba ayrıldı.

1-Grup T: Tiopental 5mg/kg + fentanyl 2µg/kg

2-Grup E: Etomidat 0.3mg/kg + fentanyl 2µg/kg

3-Grup P: Propofol 2mg/kg + fentanyl 2µg/kg

Gruplara uygun olarak intravenöz anestetik ajanla hastanın anestezi indüksiyonu yapıldı (Grup P’de indüksiyon propofol 5 ml/dk olarak infüze edilerek gerçekleştirildi) ve endotrakeal entübasyonu kolaylaştırmak için tüm hastalara veküronyum 0.1 mg/kg uygulandı. İndüksiyonda yapılan IV. ajanın adı, miktarı ve veriliş süresi kaydedildi.

İndüksiyon sonrası ilk on dakika iki dakika aralıklarla (**t1, t2, t3, t4, t5**) sonrasında 15. dakikada (**t6**) ve ekstübasyon anında (**t7**) kalp tepe atımı (**KTA**), sistolik arter basıncı (**SAB**) , diyastolik arter basıncı (**DAB**) ve ortalama arter basıncı (**OAB**) kaydedildi. İlk 15 dakika boyunca yapılan ölçümler tamamlanmadan cerrahi insizyona izin verilmedi.

OAB temel alınarak; OAB<70 mmHg ölçüldüğünde hipotansiyon, OAB<60 mmHg ölçüldüğünde ise ciddi hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyonda veya ciddi hipotansiyonda tedavi için ilk olarak hastaya Trendelenburg pozisyonu verilip ikinci damar yolundan kolloid mümkün olduğunca hızla infüze edildi. Bu tedaviden iki dakika sonra yanıt alınamadığında 5 mg efedrin iv. olarak uygulandı. Sıvı ve efedrin uygulamasına yanıt alınana dek devam edildi. Karşılaşılan hipotansiyon sayısı, yapılan tedaviler, tedaviye yanıt ve hipotansiyonun süresi kaydedildi.

Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süreleri kaydedildi. Ameliyat sonrası taburcu olana dek geçen süre boyunca gelişen kardiyak komplikasyonlar kaydedildi. Bunlar yeni gelişen myokard iskemisi (EKG’de değişiklik, enzim yüksekliği), kontrolsüz hipertansiyon atakları, inme, yeni gelişen aritmi, tıbbi müdahale gereken hipotansiyon olarak sıralandı.

Verilerin değerlendirilmesinde “SPSS for Windows 10.0” paket program kullanıldı. Kategorik ve demografik verilerin karşılaştırılmasında *t* testi ve ki-kare testi, grupların zamana karşı kendi değişimleri ile eşzamanlı ölçümlerde birbirlerine karşı karşılaştırılmaları ANOVA veya tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testleri kullanıldı. ANOVA testinin anlamlı çıkması halinde Tukey post-hoc testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

1.Demografik özellikler:

Gruplar demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. (Tablo 2)

Tablo 2: Demografik özelliklerine göre grupların özellikleri

	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
Yaş (yıl)	62.37 ± 11.31	60.77 ± 9.91	62.13 ± 10.73	0.822
Cinsiyet (E/K)	13 / 17	8 / 22	11 / 19	0.398

2.ASA değerlendirmesi ve ek hastalık

Hastaların ASA statüleri ve taşıdıkları ek hastalıklar değerlendirildiğinde grupların benzer olduğu görüldü. Ek hastalık değerlendirmesi için hipertansiyona ek olarak sadece diyabetik olanlar, sadece iskemik kalp hastalığı olanlar ve hem diyabetik hem iskemik kalp hastalığı olanlar gruplanarak ki-kare testiyle değerlendirildi. (Tablo 3)

Tablo 3: ASA statüleri ve ek hastalıklarına göre grupların değerlendirilmesi

	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
ASA II / III	22 / 8	18 / 12	23 / 7	0.329
Ek hastalık DM / İKH / DM+İKH	4 / 1/0	11 / 1/1	5 / 0/1	0.236

3.Tedavi geçmişi ve son ilaç alım zamanı:

Hastaların tedaviye başladıkları süre ve ameliyat öncesi son doz alım süresi karşılaştırıldığında grupların benzer olduğu görüldü. Son ilaç alım zamanı karşılaştırılması amacıyla hastalar ilacı 10 saat ve daha kısa süre önce alanlar ve 10-24 saat arası alanlar olarak sınıflandı ve ki-kare testiyle değerlendirildi.

(Tablo 4)

Tablo 4: Tedavi geçmişi ve son ilaç alım zamanının gruplar arasındaki değişimi

	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
Tedavi süresi (ay)	38 ± 45	42 ± 51	51 ± 56	0.610
Son ilaç alım zamanı (saat) 0-10 / 10-24	26 / 4	27 / 3	28 / 2	0.690

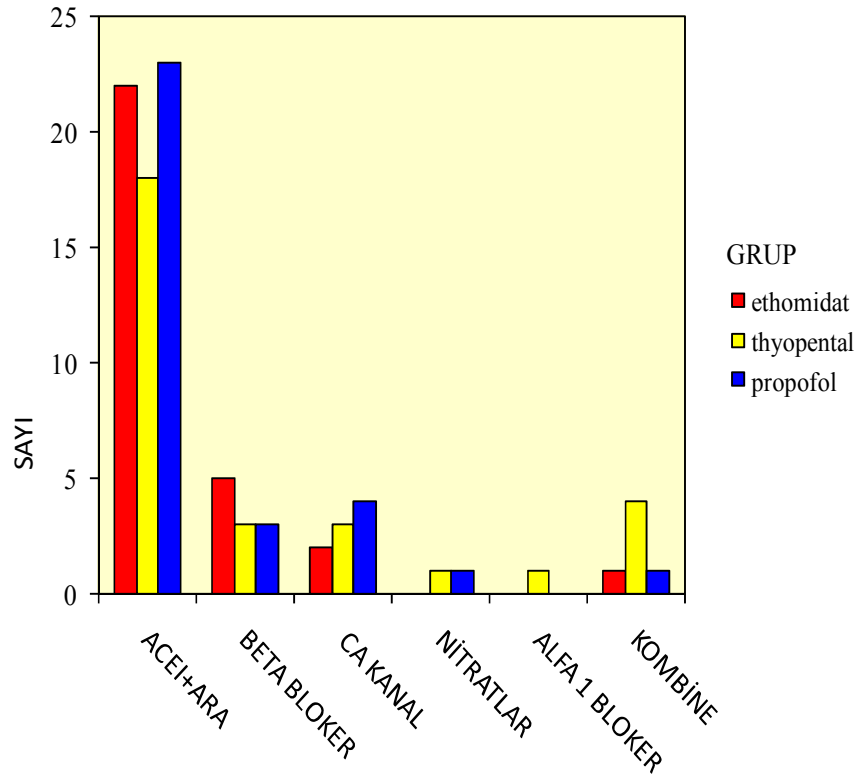
4.Ek ilaç kullanımı:

Hastaların ACEİ ve/veya ARA dışında ek olarak kullandıkları diğer antihipertansif ilaçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Kombine ilaç kullanımı ACEİ ve/veya ARA ile birlikte β bloker, kalsiyum kanal (CC) blokeri, nitratlar, α bloker grubunda ilaçlardan herhangi biri ya da ACEİ ve/veya ARA ile birlikte bu ilaçlardan ikili ya da ikiden fazla ilaç kullanımı olarak tanımlandı ve ki-kare testiyle değerlendirildi.

(Tablo 5, Şekil 3).

Tablo 5: Kombine ilaç kullanımının gruplar arasındaki dağılımı

	kombine ilaç kullanımı			
	etomidat	tiopental	propofol	
β Bloker	5	3	3	
CC Bloker	2	3	4	
Nitratlar	0	1	1	
α Bloker	0	1	0	
Kombine	1	4	1	
	8	12	9	<i>p</i> : 0.646



Şekil 3: Kombine ilaç kullanımı

5. Serviste ölçülen kan basıncı ortalamaları:

Hastaların tedavi gördükleri serviste ameliyat öncesi yattıkları dönemde ölçülen sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarının ortalaması alınarak yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunmadı. (Tablo 6)

Tablo 6: Grupların serviste ölçülen kan basıncı ortalamaları

	serviste saptanan kan basıncı			
	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
SAB (mmHg)	136.50 ± 19.70	137.63 ± 15.65	143.00 ± 19.28	0.344
DAB (mmHg)	79.57 ± 10.47	81.17 ± 8.47	83.33 ± 9.49	0.309
OAB (mmHg)	98.54 ± 12.28	99.98 ± 8.70	103.22 ± 11.25	0.237

6.Kalp tepe atımı değışiklikleri

Hastaların kalp tepe atımları t0-t7 aralığında ölçülen değerlerde gruplar arasında fark göstermedi. Ölçümler ANOVA testi ile yapıldı (Tablo 7, şekil 4)

Tablo 7: Grupların kalp tepe atımı değışiklikleri

	Kalp tepe atımı (vuru/dak)			
	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
t 0	79 ± 13	78 ± 14	78 ± 14	0.959
t 1	73 ± 11	75 ± 14	72 ± 12	0.683
t 2	75 ± 14	78 ± 15	73 ± 17	0.467
t 3	71 ± 12	76 ± 15	73 ± 18	0.533
t 4	65 ± 15	72 ± 13	70 ± 17	0.155
t 5	68 ± 18	69 ± 12	69 ± 14	0.963
t 6	66 ± 12	65 ± 16	69 ± 18	0.568
t 7	81 ± 15	75 ± 15	77 ± 19	0.459

6.Sistolik arter basıncı değışimi

Hastaların indüksiyondan ekstubasyona kadar ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinde **t₂**, **t₄** ve **t₅** zamanlarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu.

Buna göre **t₂** ölçüm zamanında (4. dakika) etomidat grubunda tiyopental ve propofol grubuna göre sistolik kan basıncının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Oysa tiyopental ile propofol grupları, aralarındaki fark anlamsız olmak kaydıyla hem etomidat grubuna hem de t0 zamanına göre anlamlı olarak sistolik kan basıncında düşüş bulundu.

t₄ ölçüm zamanında gruplar arasında sistolik kan basıncı farklılığı ANOVA ile anlamlı bulunmasına karşın Post- Hoc Test ile bu anlamlılık teyid edilemedi.

t₅ ölçüm zamanında (10. dakika) görülen sistolik kan basıncı farklılıkları etomidat ve tiyopental arasında anlamlı bulundu, propofol ve etomidat ya da propofol ve tiyopental arasında sistolik kan basıncı açısından fark bulunmadı. (Tablo 8, şekil 5).

Tablo 8: Grupların sistolik arter basıncı değışiklikleri

	sistolik kan basıncı (mmHg)			
	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
t 0	152 ± 17	142 ± 41	149 ± 30	0.470
t 1	134 ± 29	126 ± 38	119 ± 31	0.196
t 2*	148 ± 32	125 ± 33	120 ± 32	0.003
t 3	140 ± 34	131 ± 43	121 ± 27	0.138
t 4	134 ± 24	118 ± 34	117 ± 28	0.044
t 5*	135 ± 27	111 ± 31	118 ± 31	0.007
t 6	128 ± 35	113 ± 30	125 ± 27	0.167
t 7	156 ± 27	148 ± 37	143 ± 23	0.260

7.Diastolik arter basıncı değışiklikleri

Hastaların diastolik basınçlarının ölçümlerinde **t₁**, **t₂**, **t₃**, **t₄** zamanlarında gruplar arasında istatistiksel olarak (ANOVA) anlamlı farklılıklar bulundu.

t₁ ölçüm zamanında (2. dakika) propofol grubunun post hoc testle doğrulanmak kaydıyla tiopental grubuna göre diastolik kan basıncı anlamlı düşük bulundu. Etomidat-propofol ve etomidat-tiopental arasında diastolik kan basıncı açısından fark bulunmadı.

t₂ ölçüm zamanında (4. dakika) tiopental-propofol ile etomidat-propofol arasında diastolik kan basıncı anlamlı farklı bulundu. Propofol grubunda diğer iki gruba göre DAB anlamlı olarak düşüktü.

t₃ zamanında diastolik kan basıncı gene **t₂**'ye paralel olarak propofol grubunda diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulundu. Etomidat ve tiopental arasında DAB açısından fark bulunmadı.

t₄ zamanında gruplar arasında ANOVA ile görülen farklılık Tukey post-hoc testiyle doğrulanmadı.

(Tablo 9, şekil 6).

Tablo 9: Grupların diyastolik arter basıncı değışiklikleri

	diyastolik kan basıncı (mmHg)			
	etomidat	tiopental	propofol	<i>p</i>
t 0	83 ± 12	96 ± 31	84 ± 20	0.063
t 1*	77 ± 18	87 ± 29	66 ± 21	0.003
t 2*	88 ± 18	89 ± 30	70 ± 18	0.003
t 3*	79 ± 13	90 ± 32	69 ± 15	0.002
t 4	77 ± 13	85 ± 32	70 ± 17	0.036
t 5	78 ± 19	79 ± 27	69 ± 17	0.173
t 6	73 ± 18	78 ± 30	71 ± 19	0.561
t 7	85 ± 16	95 ± 34	81 ± 12	0.051

9. Ortalama arter basıncı değışiklikleri

Hastaların ortalama kan basınçlarının ölçümlerinde **t₂**, **t₄**, **t₅** zamanlarında gruplar arasında görülen OAB farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Post Hoc Testlerde; **t₂** zamanında görülen OAB farklılığı propofol ve etomidat arasında anlamlı bulunurken propofol-tiopental ile etomidat-tiopental grupları arasında anlamsız bulundu. **t₄** zamanında görülen OAB farklılığı yine propofol-etomidat grupları arasında anlamlı bulunurken, propofol-tiopental ile etomidat-tiopental grupları arasında anlamsız bulundu. **t₅** zamanında ise OAB farklılığı, etomidat-tiopental arasında anlamlı bulunurken, propofol-etomidat ile propofol-tiopental arasında anlamsız bulundu. Her üç ölçüm zamanında da etomidat ile OAB düşüklüğü yaşanmadığı görüldü. (Tablo 10, şekil 7).

Tablo 10: Grupların ortalama arter basıncı değışiklikleri

	ortalama arter basıncı (mmHg)			
	etomidat	tiopental	propofol	sig.
t 0	111 ± 12	113 ± 13	109 ± 18	0.578
t 1	100 ± 22	97 ± 20	88 ± 23	0.082
t 2*	111 ± 25	98 ± 20	88 ± 26	0.001
t 3	105 ± 19	102 ± 26	93 ± 19	0.082
t 4*	100 ± 18	93 ± 21	86 ± 23	0.044
t 5*	102 ± 23	87 ± 18	90 ± 22	0.018
t 6	96 ± 22	88 ± 19	93 ± 21	0.309
t 7	112 ± 19	112 ± 20	108 ± 15	0.570

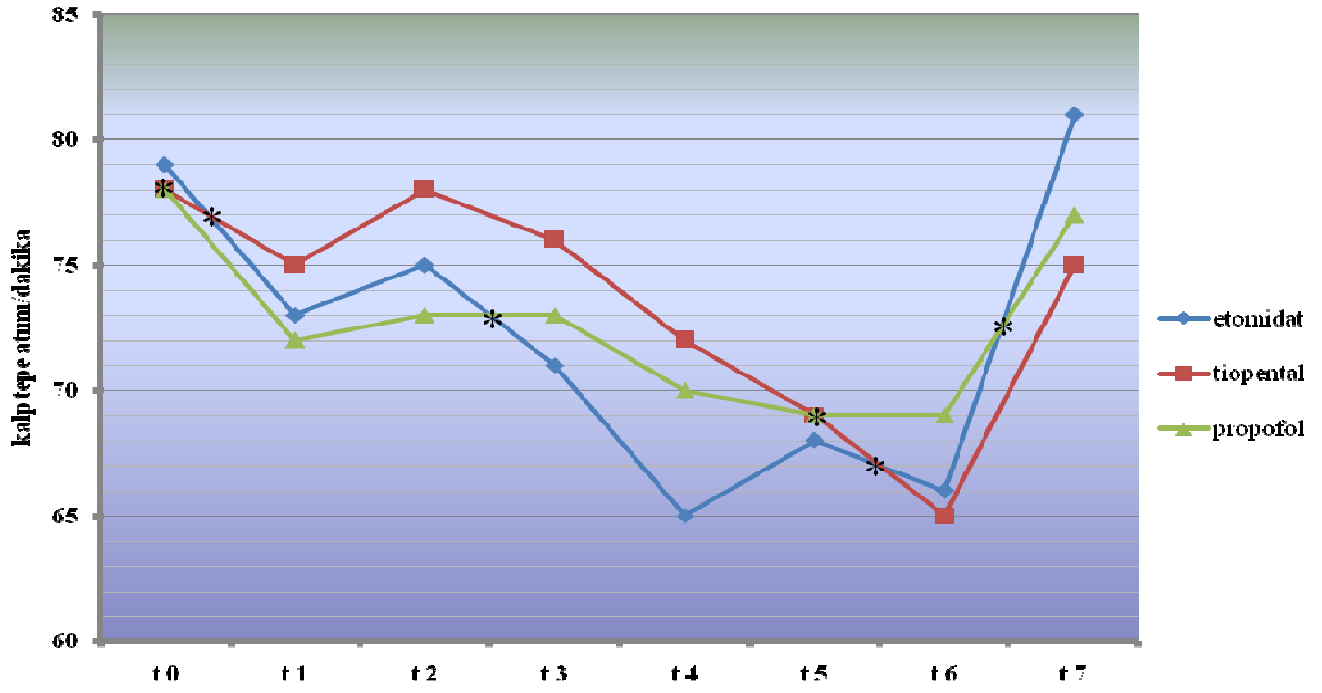
10. Yan etki, hastane kalış süresi ve komplikasyonlar

Hastaların indüksiyondan itibaren ilk onbeş dakika içerisinde ve ekstubasyonda görülen hipotansiyon sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Hipotansiyona karşı uygulanan tedaviler, öncelikle Trendelenburg pozisyonu, yanıt alınamadığında sıvı tedavisi ve yine yanıt alınamadığında sempatik agonist efedrin ile müdahale şeklinde belirlenmiş idi. Hipotansiyona pozisyon ve sıvı ile müdahalede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ancak efedrinle müdahalede gruplar arasında fark bulunmadı, ölçümler ki-kare testiyle yapıldı (Tablo 11).

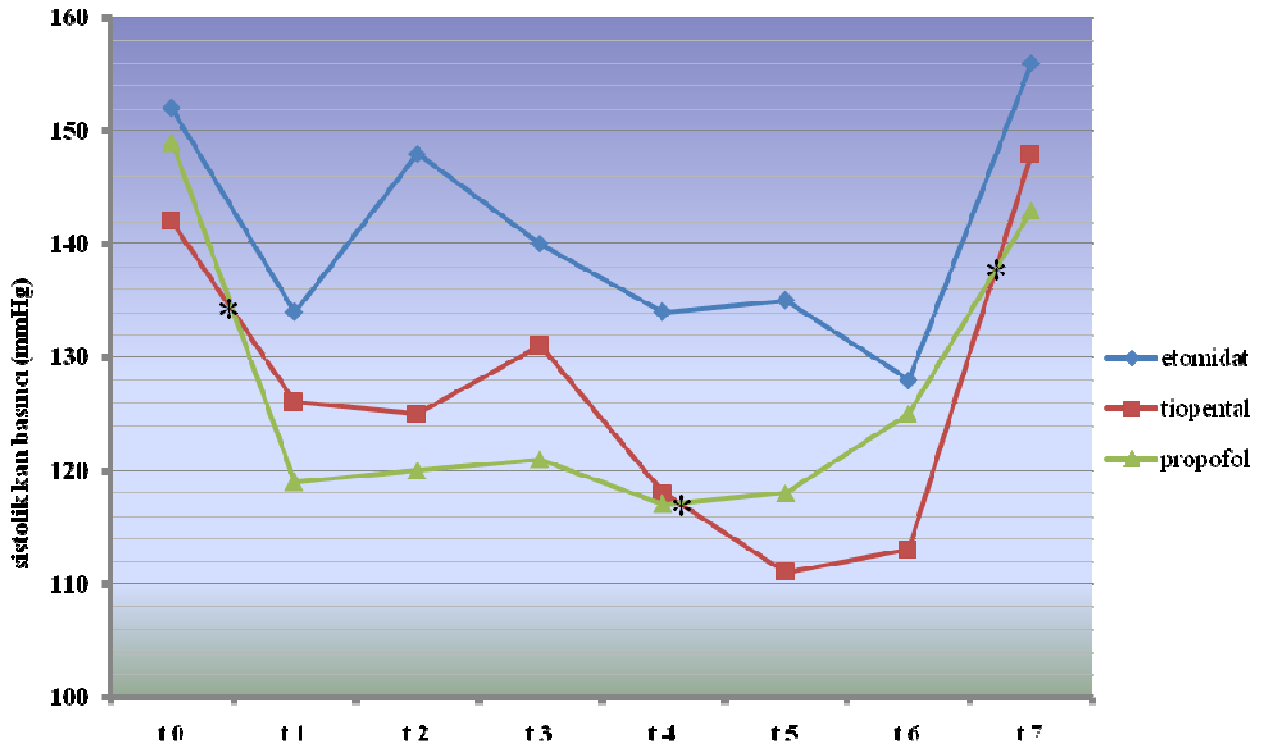
Tablo 11: Grupların hipotansiyona karşı yapılan tedaviye yanıt değişiklikleri

		yan etki ve tedavi sıklığı			
	toplam	hipotansiyon	pozisyon	sıvı	efedrin
etomidat	30	7	7	7	4
tiopental	30	10	10	10	5
propofol	30	16	16	15	8
<i>p</i>		0.049	0.049	0.093	0.390

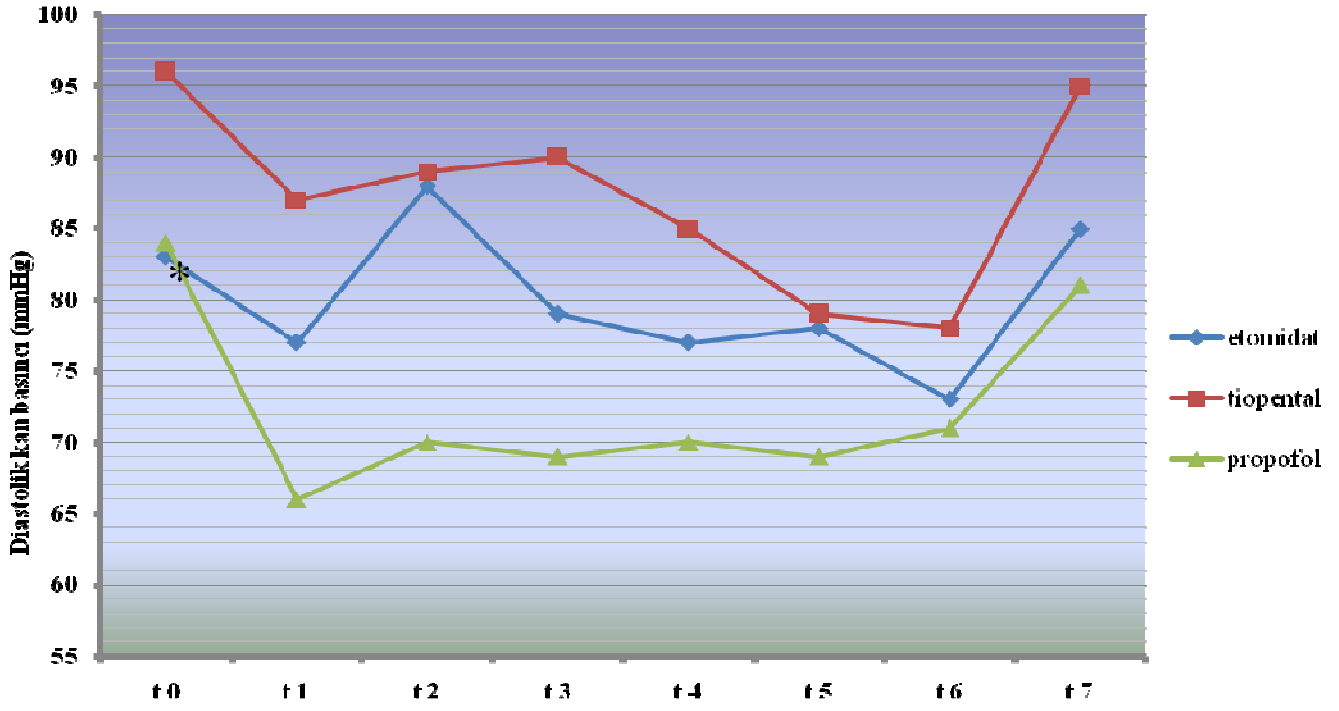
Hastaların ameliyat sonrasında taburcu olana kadar hastanede kalış süresinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hastanede kalış süreleri sırasıyla etomidat için 5.47 ± 7.33 gün, tiopental için 5.80 ± 5.54 gün ve propofol için 6.20 ± 5.92 gün olarak gerçekleşti. Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süresi içerisinde gelişen komplikasyonlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Etomidat ve tiyopental grubunda herhangi bir komplikasyon görünmezken, propofol grubunda bir hastada göğüs ağrısı ve hipotansiyon gelişti. Yapılan kardiyolojik incelemede klinik veya laboratuvar herhangi anlamlı ve spesifik bir kardiyak patoloji saptanmadı.



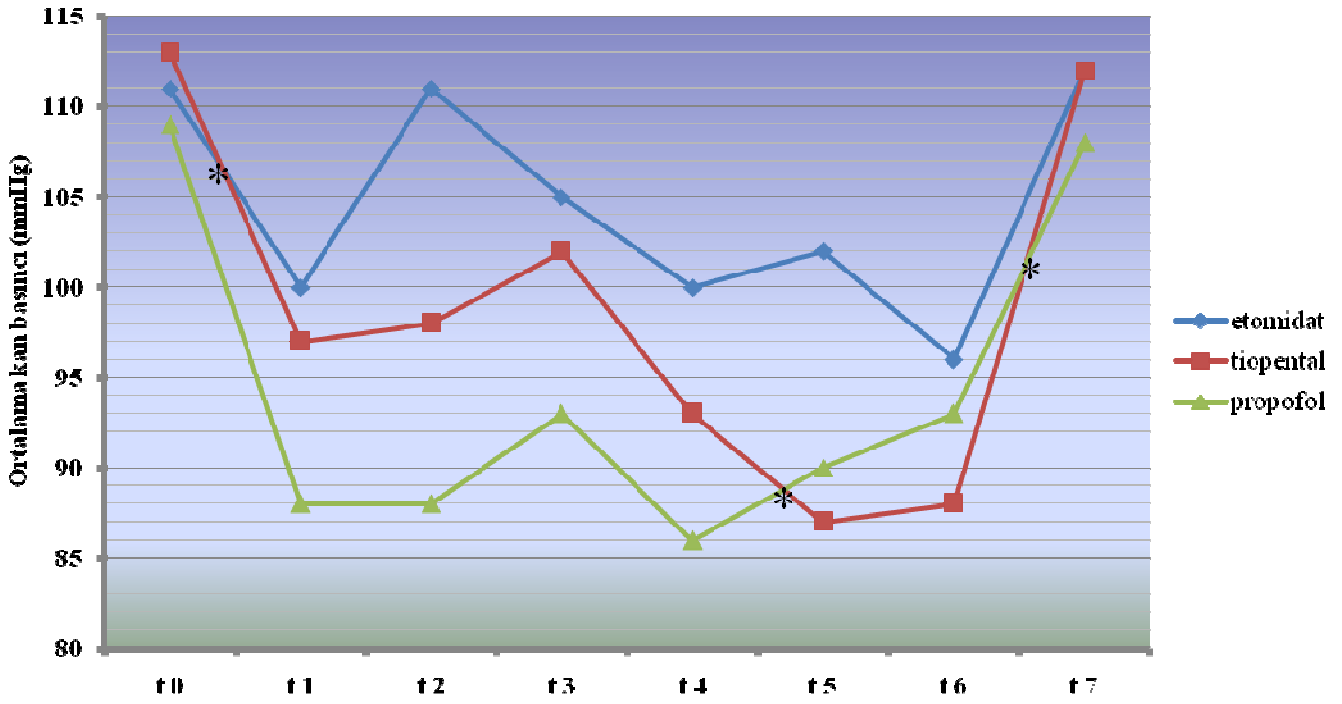
Şekil 4: Kalp Tepe Atımı Değişiklikleri



Şekil 5: sistolik arter basıncı değişiklikleri



Şekil 6: diastolik arter basıncı değişiklikleri



Şekil 7: ortalama arter basıncı değişiklikleri

TARTIŞMA

Hipertansiyon sebebiyle renin anjiyotensin sistemi (RAS) bloke edilerek tedavi edilen hastalar aldıkları bu tedavi nedeniyle anestezi pratiğinde özel bir sorun oluşturmuşlardır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diğer tüm ajanların ameliyat günü dahil olmak üzere kullanımına devam edilmesi önerilirken gerek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) gerek anjiyotensin reseptör blokleri (ARA) kullanan hastalarda bu ajanlarla ilgili alınacak tutum anestezi indüksiyonu ile oluşan ve kimi zaman dirençli bir karakter alan hipotansiyon nedeniyle aynı netliğe kavuşamamıştır. Bu konuda yapılan bir çok çalışma değişik önerilerle sonuçlanmıştır. Ancak bu çalışmalarda anestezi indüksiyonunun seçimi ve standardizasyonu tam olarak yapılmadığından değişik indüksiyon tercihlerinin bu sorunu ne ölçüde etkilediği ortaya konamamış bir anlamda bu tür hastalarda en güvenli anestezi indüksiyon seçeneğinin hangisi olduğu araştırılmamıştır.

Günlük anestezi pratiğinde kardiyak ve santral sinir sistemi cerrahisi haricinde genel ve erişkin hasta grubu için en yoğun olarak kullanılan üç indüksiyon ajanının (propofol, pentotal ve etomidat) ACEI-ARA hastalarına uygulandığında çıkan sonuçların araştırıldığı bu çalışma şu ana bulguları vermiştir. Buna göre hastaların sistolik kan basıncı (SKB) indüksiyondan sonra benzer şekilde seyretmiş sadece 4. ve 10. dakikada farklılık göstermiştir. Dördüncü dakikada propofol ve pentotal gruplarında ölçülen SKB etomidat hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, indüksiyon sonrası 10. dakikada ise tiyopental grubunun SKB'ı diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur. Diyastolik ve ortalama kan basınçları da paralel bir seyirle her üç grupta da benzer bulunurken etomidat grubunda ölçülen basınçların diğer iki gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır. Gene bu çalışmada araştırmanın kapsadığı süre olan indüksiyonu takip eden ilk onbeş dakika içinde hipotansiyon gelişme sıklığı propofol ile indüklenen grupta anlamlı olarak yüksek, ancak tedavi ve tedaviye yanıt benzer bulunmuştur. Bu bulgulara bakarak genel olarak etomidat ile anestezi indüksiyonu uygulanan ACEI-ARA kullanıcısı hastalarda kan basıncının daha iyi korunmuş olduğunu söylemek mümkün olup kan basıncı düşüşünün en sık ve yüksek olduğu grubun da propofol grubu olduğu ortaya çıkmıştır.

1990'lı yıllardan başlayarak önce ACEI daha sonra ACEI-ARA kullanıcısı hastaların anestezi indüksiyonunda karşılaşılan hipotansiyon sorunu değişik çalışmalara konu olmuştur. Coriat ve ark. (154) vasküler cerrahi uygulanan hastalardan ACEI kullananları iki gruba ayırarak ilk gruba kullandıkları ilacı ameliyat sabahı dahil olmak üzere devam

etmişler, ikinci gruba ise ilacı 12-24 saat öncesinden kesmişlerdir. Uygun bir prehidrasyon sonrası midazolam (0.15 mg/kg) , fentanil (1 mcg/kg) ve veküronyum ile yapılan anestezi indüksiyonunu takiben ilacın kesilmediği grupta 21 hastanın 14'ünde (%66) efedrin gerektiren hipotansiyon (SKB<90 mmHg) görülürken ilacı en az 12 saat önceden keserek ameliyata alınan 30 hastada ise 6 (%20) hipotansiyon olgusu bildirmişlerdir. Konuyla ilgili bu ilk klinik çalışma sonucunda yazarlar bu grup ilaç kullanan hipertansif hastaların diğer ilaç gruplarının (beta-bloker, nitrat, kalsiyum kanal blokeri) kullanıldığı hastalardan farklı bir değerlendirmeye ve muameleye tabi tutulmaları gerektiğini ortaya koymuştur.

ACEI ile yapılan bu ilk klinik çalışmadan sonra 1999'da aynı grup (187) bu kez kronik ARA kullanıcısı olup gene periferik damar cerrahisi uygulanacak hastalarda anestezi indüksiyonu ile oluşan hipotansiyonu araştırmışlardır. Bu amaçla ARA kullanan hastalar genel anestezi indüksiyonuna verdikleri hipotansif yanıt açısından beta bloker, kalsiyum kanal blokeri ve ACEI kullanan hastalarla kıyaslanmıştır. Brabant ve ark. (187) bu çalışmalarında 10 ml/kg prehidrasyonu takiben standart bir anestezi protokoluna bağlı kalarak sufentanil (0.5 mg/kg) propofol (1.5 mg/kg) indüksiyonu uygulamışlardır. Bu çalışmada vardıkları sonuçlar ARA kullanan periferik damar cerrahisi adayı hastaların diğer antihipertansif ajan kullanarak ameliyata giren hastalara göre daha fazla hipotansif epizod sayısına maruz kaldıkları, daha düşük ortalama arter basıncı gösterdikleri ve hipotansiyon tedavisinin bu grupta daha zor, bazı olgularda ise (%30) terlipressin gerektirecek denli dirençli olduğudur. Bu çalışmanın önemi ARA grubu ilaçların ACEI'ye göre daha problemlili bir indüksiyon dönemine yol açmalarını ortaya koyması olarak nitelenebilir. Yazarlar bunu ACEI kullanan hastalarda hala bir miktar RAS uyarılmasının ve böylelikle kan basıncının muhafaza edilebilmesinin mümkün olmasına bağlamışlardır. Ancak ARA grubu hastalarının sayısının diğer gruplara göre görece azlığı ve ACEI kullanımının ameliyattan 24 saat önce sonlandırılmasına karşın ARA grubunda tedavinin ameliyat sabahı da devam ettirilmesi bu yorumla birlikte değerlendirilmesi gereken noktalar.

Bu iki çalışmayı birlikte değerlendirerek bizim çalışmamızla karşılaştırılınca şu noktalar dikkate alınmalıdır. Sözü edilen ilk çalışmada (154) ACEI kullanımının ameliyattan önce en az 10 saat kadar kesintiye uğratılması önerilmiş, bu doğrultuda ikinci çalışmada (187) 24 saat kadar ACEI tedavisi kesintiye uğratılmış hastalar diğer antihipertansif ajan kullanan hastalardan daha ciddi bir hipotansiyon yaşamazken ARA kullanıcısı hastalarda hipotansif ve refrakter hipotansif indüksiyon periyodu daha sık

yaşanmıştır. Anestezi indüksiyonu seçimi iki çalışmada farklılık göstermektedir. İlk çalışmada midazolam-fentanil indüksiyonu diğer çalışma ise sufentanil-propofol indüksiyonu uygulamasına rastlanmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız propofol dozuna (2 mg/kg) göre daha düşük bir doz kullanılan (1.5 mg/kg) ikinci çalışmada (187) görülen hipotansiyon sıklığı (% 100) ve refrakter hipotansiyon sıklığı (% 30) bizim çalışmamızda propofolle indüklenen ACEI-ARA kullanıcısı hastalarda görülen hipotansiyon sıklığına (% 53) göre oldukça yüksektir. Bizim çalışmamızda refrakter hipotansiyon diye bir tanımlama olmamasına karşın pozisyon ve bolus sıvı tedavisine cevap vermeyerek efedrin ihtiyacı gösteren hasta sayısını “refrakter hipotansiyona” benzer kabul edersek buradaki oran ise bizim çalışmamızla (% 26) Brabant ve ark.’ninkine benzerdir. Ancak açıktır ki bizim çalışmamızda efedrinle hipotansiyonu düzelen hastaları tam anlamıyla refrakter hipotansif kabul etmek mümkün değildir. Propofol ve ACEI-ARA kullanımının bizim çalışmamızda daha az hipotansiyona yol açması konusunda yapılabilecek iki yorum bizim hastalarımızın genel cerrahi, kadın doğum, ortopedi ve üroloji hastaları gibi periferik damar cerrahisi adayı hasta grubuna göre daha iyi bir kardiyak kondisyonda olmaları ve propofol uygulamasında bizim çalışmamızda dikkat ettiğimiz temel kural olan 5ml/dakikalık bir injeksiyon hızına sadık kalmanın daha şiddetli bir hipotansif yan etkiyi önlemiş olması olarak yapılabilir.

Brabant ve ark. (187) yaptıkları, ARA kullanan hastaları ACEI’yle kıyaslayan ancak bunu yaparken tedavinin kesilmesini ACEI grubunda sağlarken ARA kullanımını ameliyat sabahına dek devam ettirerek sonuçların bir ölçüde tartışmalı olmasına yol açan çalışmaları aynı grubun Bertrand ve ark.(188) tarafından yapılan çalışmada ortadan kaldırdıklarını görmekteyiz. Bu çalışmada (188) ARA kullanıcısı periferik damar cerrahisi adayı hastalar ameliyata giderken ilacı 24 saat önce kesenler ve ameliyattan 1 saat önce alanlar olarak ikiye ayrılmışlar ve anestezi indüksiyonuna gösterdikleri hemodinamik yanıt araştırılmıştır. Tüm hastaların 10 ml/kg prehidrasyon sonrası sufentanil (0.4 mg/kg) ve propofolle (1.5 mg/kg) indüksiyon uygulandığı çalışmada beklendiği gibi ARA kesilmeksizin ameliyata alınan grupta daha sık ve daha ciddi hipotansif epizodlara rastlanmıştır. Bu grupta bulunan 19 hastanın tamamı en az bir kez hipotansif epizod geçirmiş, tedavi için 17’si efedrin, 6’sı terlipressin gerektirmiştir. Ayrıca bu hastalarda hipotansif epizodların süresi de ilacın kesildiği gruba göre anlamlı olarak uzun olmak kaydıyla 8 dakika civarında sürmüştür. Bu grubu gene bizim çalışmamızın propofol grubuyla karşılaştırsak Bertrand ve ark. (188) çalışmasındaki ARA kullanımı ve propofol indüksiyonu bir araya geldiğinde % 100

hastada hipotansiyon, %90 hastada efedrin kullanımı, ve % 30 hastada terlipressin kullanımı gibi bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek bir hipotansiyon oranı ve tedavi ihtiyacı görmekteyiz. Buradaki farkın yaratıcısı da gene muhtemelen Bertrand ve ark. hastalarının karotis endarterektomisi, abdominal aorta cerrahisi veya distal damar bypass ameliyatları gibi hemodinamik instabilitenin en yoğun olduğu hasta grubunda bulunmalarıdır. Propofol grubunda bizim uyguladığımız 5ml/dakika süren yavaş injeksiyon uygulamasının da bunda gene etkili olduğu düşünülebilir.

1994, 1999 ve 2001 yıllarında aynı grup tarafından yapılan bu çalışmalarda ortak nokta ACEI-ARA kullanımının anestezi indüksiyonuyla beraber önemli hipotansif yan etkiye sahip olduğudur. Bu çalışmalarda anestezi indüksiyonu için değişik alternatif aranmamış kullanılan antihipertansiflerin kesilip kesilmemesinin sonuçları nasıl etkilediği araştırılmıştır. Genel olarak çıkarılabilecek sonuç bu tür ajanların ameliyattan önce alınmaları ile anestezi indüksiyonu arasında geçen süre 10 saatten az ise hipotansiyon sıklığı, uzunluğu ve şiddeti artmaktadır. Buna kanıt olarak da grubun bu konudaki ilk çalışmasında (154) yöntemde bulunan ilaç düzeyi araştırmasıdır. Bu amaçla hastalardan ameliyattan 3-5 gün önce, anestezi indüksiyonundan hemen önce, anestezi indüksiyonundan 2 dakika sonra ve hipotansiyon anında alınan kan örneklerinde gerek plazma ACEI düzeyleri gerekse plazma renin aktivitesi, plazma konverting aktivitesi ve plazma katekolaminleri gibi RAS fonksiyonları belirlenmiştir. Buna göre ACEI kullanımının 12 saat önce kesilmesi ile indüksiyon anında ilaç düzeylerinin tayin edilemez düzeye indiği bildirilmiştir. Konuyla ilgili çoğu çalışmada da gerek ACEI gerek ARA tedavisinin kesilmesinden kastedilenin, ilacın alınan son dozuyla anestezi indüksiyonu arasında en az 10 saat tercihen 24 saat geçmiş olması olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda esas araştırılan konu bu olmamakla beraber klinik uygulamamızda genel kural olan tüm medikasyonun ameliyat sabahına dek kullanılması ilkesi uyarınca her üç indüksiyon grubundaki hastaların büyük çoğunluğunun kullandıkları ajanı kesmedikleri ve rastlantısal olarak hastaların ortalama % 90'ının tedavilerinin son dozlarını indüksiyondan 0-10 saat önce aldıklarını saptadık. Dolayısıyla çalışmamızda yer alan hastaların indüksiyonda hipotansiyon riskinin yüksek olduğu hastalar olarak değerlendirilmesi doğaldır. Bu yüksek riske karşın yukarıda da özetlendiği gibi gerek hipotansiyon sıklığı gerekse tedaviye yanıt açısından çalışmamızın propofol grubu hastaları “Coriat-Brabant-Bertrand” grubunun hastalarına karşı daha az hipotansif anestezi indüksiyonu deneyimi

yaşamışlardır. Ayrıca diğer iki anestetik ajan grubunda (etomidat ve tiyopental) indüksiyon daha da az hipotansiyonla seyretmiştir.

Standart ve kesin bir protokole bağlı kalarak anestezi indüksiyonunun uygulandığı çalışmalarında Licker ve ark (166) kronik RAS blokajının yapıldığı hastalarda indüksiyonda derinleşen hipotansiyonun mekanizmasını araştırmışlardır. Burada uygulanan anestezi indüksiyonu 15 mic/kg fentanil ve 40 mic/kg midazolam esasına dayanmaktadır. Bu indüksiyon tekniği seçimi propofol veya tiyopental uygulamasıyla beklenen hipotansiyona göre daha stabil bir hemodinaminin beklendiği kardiyak cerrahide de sıklıkla uygulanan daha “güvenli” bir teknik olarak adlandırılabilir. İki gruba ayrılan hastalar (ACEI kullanan ve kullanmayan) indüksiyon sürecinde “Kalp Atım Hızı Değişkenliği” (HRV) ve “Barorefleks Kontrol Cevabı” (BCR) açısından araştırılmıştır. İndüksiyon sonrası ACEI kullanan ve kullanmayan hastalar HRV ve BCR açısından fark göstermemiş, bu yanıtlar her iki grupta da yaklaşık % 50 oranında azalmıştır. Hipotansiyon sıklığı ve şiddeti beklendiği gibi ACEI kullanan hastalarda daha yüksek gerçekleşmiş, ancak kardiyak otonom regülasyon HRV-BCR kontrollerinden anlaşılabileceği üzere ACEI kullanımından etkilenmemiştir. Böylelikle yazarlar RAS blokajı yapılan hastalarda hipotansiyon mekanizmasının yetersiz adrenerjik vazokonstriktif yanıt olduğunu ortaya koymuşlardır. Gerçekten de bu tür olgularda dirençli hipotansiyon ve tedavinin ancak vazopressin ile gerçekleştirilebilmesi bu savı doğrulamaktadır. Yazarların buradan çıkardığı sonuç uygulanan midazolam-fentanil indüksiyonunda ACEI’nin kullanımının kaçınılmaz olarak hipotansiyonla seyrettiği alınacak önlemin ise anestezi indüksiyonunda yapılacak “doz-titrasyon-ilaç seçimi” gibi manipülasyonlardan çok kullanılan ACEI 24-48 saat öncesi kesilmesi olmak gerektiğidir. Bizim çalışmamızda kardiyak otonomik regülasyon sistemlerine yönelik bir araştırma yapmamış olmamıza karşın takip ettiğimiz parametrelerden biri olan Kalp Atım Hızı’nın çalışmanın hiç bir aşamasında gruplar arasında farklılık göstermemesi ve gruplar arasında hipotansiyon sıklığı farklı olmasına karşın KAH’nın benzer seyretmesi aynı yönde düşünmeyi mümkün kılmaktadır. Ancak seçilen anestezi tekniğinin hipotansiyon gelişiminde bir payı olduğu da bizim çalışmamızın çıkan sonuçlarından anlaşılmaktadır.

Anestezi indüksiyonunun en sık karşılaşılan sorunlarından olan hipotansiyon, etki mekanizması ne olursa olsun perioperatif prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuzluktan korunmak için uygun bir teknikle hastanın koşullarını dikkate alan bir indüksiyon seçimi gereklidir. ACEI-ARA kullanımı bu koşullardan biridir ve dikkate

alınmalıdır. Ancak Licker ve ark. (166) bildirdiği tarzda seçilen anestezi tekniği ne olursa olsun ACEI-ARA kullanımında hipotansiyon kaçınılmaz olup asıl olan bu ilacın ameliyattan 24-48 saat önce kesilmesidir yaklaşımı her zaman uygun ve geçerli olmayabilir. Bu durumda gene de en güvenli seçeneği uygulamak anesteziistin görevi ve sorumluluğudur. Buna benzer bir yaklaşımı Reich ve ark.(189) 2005 yılında yaptıkları bir retrospektif analizle ortaya koymuşlardır. Anestezi indüksiyonu sonrası gelişen hipotansiyonu kompüterize anestezi kayıtlarına dayanarak inceledikleri bu çalışmada 2962 hastayı araştırmışlardır. Oldukça sık olarak karşılaşılan hipotansiyonun özellikle indüksiyondn sonra 5 ila 10. dakikada ortaya çıktığını saptamışlardır. Cerrahi uyarının henüz başlamaması ve indüksiyonda oluşan kardiyovasküler değişikliğe henüz adapte olunmamış olması bunda etkindir. Bizim çalışmamızda da hipotansiyonun en belirgin olduğu ölçüm dönemleri 4 ila 10. dakikaya denk gelen ölçüm anlarıdır. Reich grubunun bu çalışması (189) postindüksiyon hipotansiyonda üç bağımsız faktör bulmuştur. Bunlar yaşı 50'nin üzerinde olması, indüksiyon öncesinde hipotansiyon varlığı ve indüksiyonda propofol kullanımınıdır. İlginç olarak sözü edilen çalışmada ACEI kullanımı hipotansiyonu etkileyen bir faktör olarak saptanmamıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızla paralellik göstermekte, ACEI-ARA kullanan hastalarda anestezi indüksiyonu etomidat veya tiyopentalle gerçekleştirildiğinde hipotansiyon sıklığı ve tedavide vazopressör ihtiyacı azalmaktadır. Reich ve ark.nın çalışmasında da etomidat veya tiyopental kullanımının postindüksiyon hipotansiyon gelişiminde etkisiz olduğu istatistiki olarak kanıtlanmış görünmektedir. Bizim de düşündüğümüz gibi anestezi indüksiyonunda ajan seçimi ve uygulama biçimi postindüksiyon hipotansiyon gelişiminde önemlidir ve propofol bu açıdan hipotansif yan etkisiyle öne çıkmaktadır. Kronik olarak RAS blokajının yapıldığı hasta grubunda ise bu özelliği ile kaçınılması gereken bir ajan olarak sayılabilir.

Sonuçta kronik olarak ACEI veya ARA ile RAS blokajı yapılmış hipertansif hasta grubunda anestezi indüksiyonunu takip eden ilk 15 dakika içinde özellikle indüksiyonun propofolle yapıldığı hastalarda kan basıncında gözlenen düşme, indüksiyonu tiyopental ve etomidatla yapılmış hastalara göre daha çok yaşanmıştır. Postindüksiyon hemodinamik profile bakıldığında kısmen tiyopental ama özellikle etomidat ile yapılan anestezi indüksiyonunun bu grup hastada daha güvenli olduğu düşünülebilir.

ÖZET

Genel anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyon görülmesi çok yaygın bir durumdur. Bu durum özellikle hipertansif hastalar için özel bir sorun oluşturmaktadır. Bu çalışmada hipertansiyonu olan ve kronik olarak ACEİ ve/veya ARA kullanan hastalarda üç değişik intravenöz ajanla yapılan genel anestezi indüksiyonu sonrası gelişen hipotansiyonu araştırdık.

Genel cerrahi, üroloji, kadın doğum ve ortopedik cerrahi popülasyonundan oluşan doksan hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif vizitler sırasında hastaların arteriyel kan basınçları, demografik bilgileri, preoperatif ilaç geçmişleri sorgulandı ve kaydedildi. İndüksiyon anında ameliyat öncesi kullanılan son doz ACEİ ve/veya ARA kullanımından ameliyata kadar olan süre kaydedildi.

Hastalar indüksiyon aşamasında propofol, etomidat ve pentotal olmak üzere üç gruba randomize edildi. Arteriyel kan basıncı ve kalp hızının postindüksiyon ilk 15 dakika ve ekstübasyondaki değerleri kaydedildi. OAB'nın 70 mmHg altına inmesi hipotansiyon, 60 mmHg altına inmesi ciddi hipotansiyon olarak belirlendi. Tedavide öncelikle pozisyon ve bolus sıvı uygulaması cevap alınamazsa efedrin uygulaması denendi. Hipotansiyon sıklığı ve uygulanan tedaviler kaydedildi.

Araştırmaya dahil edilen 90 hasta demografik özellikler, operasyon öncesi tıbbi kondisyon ve ACEİ/ARA son doz kullanımı açısından benzer bulundu. Anestezi indüksiyonu sonrası hastaların sistolik kan basıncı (SKB) 4. ve 10. dakikalarda farklılık gösterdi. Dördüncü dakikada propofol ve pentotal gruplarında ölçülen SKB etomidat hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p;0.003$), indüksiyon sonrası 10. dakikada ise tiyopental grubunun SKB'ı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p;0.007$). Diyastolik ve ortalama kan basınçları da paralel bir seyirle etomidat grubunda ölçülen basınçların diğer iki gruba göre yüksek olduğu saptandı. Yine bu çalışmada araştırmanın kapsadığı süre olan indüksiyonu takip eden ilk onbeş dakika içinde hipotansiyon gelişme sıklığı propofol ile indüklenen grupta anlamlı olarak yüksek ($n=16$), ancak tedavi ve tedaviye yanıt gruplar arasında benzer olarak bulundu. Hastane kalış süreleri ve bu süre boyunca gelişen postoperatif komplikasyonlarda gruplar arasında bir farklılık yoktu.

Sonuçta kronik olarak ACEİ ve/veya ARA ile RAS blokajı yapılmış hipertansif hasta grubunda anestezi indüksiyonunu takip eden ilk 15 dakika içinde özellikle indüksiyonu propofol ile yapılan hastalarda kan basıncında gözlenen düşüş, tiyopental ve etomidat hastalarına göre daha çok yaşanmıştır. Post indüksiyon hemodinamik profile bakıldığında

kismen tiyopental ama özellikle etomidat ile yapılan anestezi indüksiyonunun bu grup hastada daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Hypotension after induction of general anesthesia is a common problem which may cause poor outcome especially in hypertensive patients. In this study we investigated the occurrence of hypotension after induction of general anesthesia with three different intravenous agents in patients that have hypertension and chronically treated with ACEI and/or ARAs.

90 patients undergoing general, urological gynecological and orthopedic surgeries were enrolled. Demographic data and preoperative medications are recorded and arterial blood pressure is measured preoperatively. The time and dose of the last ACEI and/or ARA medication are also recorded.

At the induction patients were randomized in three groups according to the anesthetic agents used in the general anesthesia which were propofol, etomidate, and thiopental. Arterial blood pressure and heart rate were measured for the first 15 minute period after anesthesia induction and during extubation. Mean arterial blood pressure (MAP) below 70mmHg and 60 mmHg are defined as hypotension and serious hypotension respectively. Events of hypotension were treated with position and bolus fluid treatment. If this treatment did not result in positive outcome hypotension was treated by ephedrine bolus. The frequency of hypotensive events and the treatments were recorded.

Demographic characteristics, preoperative medical conditions and dose of the last ACEI/ARA medications were similar in 90 patients included in this study. The systolic blood pressure after anesthesia induction showed differences in 4th and 10th minutes. In the 4th minute systolic blood pressure in propofol and thiopental groups were significantly lower than etomidate group (p: 0.003). 10 minutes after induction, systolic blood pressure in thiopental group was significantly lower than the other two groups (p: 0.007). Diastolic and mean arterial pressure (MAP) showed parallel pattern in etomidate group and was higher than the other two groups. Within 15 minutes after induction, the frequency of hypotensive events was significantly higher in propofol group (n=16), but the treatment and the reaction to treatment were similar between groups. There was no difference between groups in the length of hospitalization and occurrence of postoperative complications.

In conclusion, in hypertensive patients chronically treated with ACEI and/or ARA, in 15 minutes after general induction the decrease in blood pressure was higher in propofol

group compared to thiopental and etomidate groups. The post-induction hemodynamic profile suggests that in this type of patients, both anesthetic induction with thiopental (partially) and etomidate are safer compared to propofol.

KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003;289:2560-72.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R;prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
3. Guilbert JJ. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Educ Health (Abingdon) 2003;16:30.
4. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet. 2000 Mar 11;355(9207):865-72. Erratum in: Lancet 2001 Mar 3;357(9257):724.
5. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isojated Isolated systolic hypertension : prognostic information provided by pulse pressure. Hypertension. 1999 Sep;34(3):375-80.
6. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, 12 yıllık izleme deneyimine göre Tuk erişkinlerde kalp sağlığı. İstanbul TÜRKİYE, 2003.
7. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation. 2000 Jan 25;101(3):329-35.
- 1.4. PATOFİZYOLOJİ
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Eds. Clinical Anesthesiology. Second Edition. Lange. New York, The McGraw Hill Company, 1996,341-376.
9. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. J Hypertens. 1998 Dec;16(12 Pt 2):1979-87.
10. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev. 1997 Jan;77(1):75-197.
11. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med. 1972 May;52(5):584-94.
12. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. Steroids. 1995 Jan;60(1):48-51.
13. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. Hypertension. 1992 Jul;20(1):38-45/
14. Kaplan NM. Primary hyprtension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. Clinical hypertension. 6th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, 47-108.
15. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. Cardiovasc Res. 1997 Apr;34(1):55-68.
16. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. J Lab Clin Med. 1994 May;123(5):647-52.
17. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, Stinga F, Iacone R, Strazzullo P. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. Hypertension. 1996 May;27(5):1160-4.
18. Sasaki S, Zhang XH, Kesteloot H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol, and stroke mortality. Stroke. 1995 May;26(5):783-9.
19. MacGregor GA, Sever PS. Salt--overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry? CASH (Consensus Action on Salt and Hypertension). BMJ. 1996 May 18;312(7041):1287-9.

20. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994 Feb;23(2):171-5/
21. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens.* 1996 Oct;10(10):633-9.
22. Laragh JE. The renin system and four lines fo hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium connection, the prorenin vasodilator limb, and plasma renin and heart attack. *Hypertension* 1992 Sep;20(3):267-79.
23. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20;334(25):1649-54.
24. Williams GH, Fisher ND, Hunt SC, Jeunemaitre X, Hopkins PN, Hollenberg NK. Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int.* 2000 Apr;57(4):1404-7.
25. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest.* 1993 Apr;91(4):1269-81.
26. Nava E, Lüscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens Suppl.* 1995 Aug;13(2):S39-48.
27. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G. Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1999 Jan;12(1 Pt 1):8-15.
28. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med.* 1999 Nov;107(5):479-87.
29. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med.* 1995 Aug 10;333(6):356-63.
30. Ergul S, Parish DC, Puett D, Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension.* 1996 Oct;28(4):652-5.
31. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 19;338(12):784-90.
32. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, Omoigui N. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation.* 1993 Mar;87(3):705-19.
33. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension.* 1990 Jul;16(1):89-101.
34. Wong ND, Thakral G, Franklin SS, L'Italien GJ, Jacobs MJ, Whyte JL, Lapuerta P. Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertensive subtype, stage, age, and sex. *Am Heart J.* 2003 May;145(5):888-95.
35. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Glynn RJ. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in Men. *Hypertension.* 2000 Nov;36(5):801-7.
36. Domino KB. Perioperative Hypertension. 46th Annual Refresher Course Lectures and Clinical Update Program. American Society of Anesthesiologists. USA. 1995, P: 115; 1-7.
37. Prys-Roberts C, Meloche R, Foex B. Studies of anesthesia in relation to hypertension I: Cardiovascular responses of treated and untreated patients. *Br J Anesth.* 1971;43: 122-37.
38. Edde RR. Hemodynamic changes prior to and after sternotomy in patients anesthetized with high-dose fentanyl. *Anesthesiology.* 1981;55: 444-6.
39. Wynands JE, Townsend GE, Wong P, Whalley DG, Srikant CB, PatelYC. Blood Pressure and Plasma Fentanyl Concentrations During High and Very-High Dose Fentanyl Anesthesia for Coronary Artery Surgery. *Anest. Analg.* 1983;62: 661-5.

40. Stoelting RK, Dierdorf SF. Anesthesia and CO-existing Disease. 3rd. Ed. Churchill Livingstone, New York, 1993, p. 79-86.
41. Goldman L, Caldera DL. Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. *Anesthesiology*. 1979 Apr;50(4):285-92.
42. Hanada S, Kawakami H, Goto T, Morita S. Hypertension and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Jun;19(3):315-9.
43. The sixth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNV-6). *Arch Intern med*. 1997;157:2413-46.
44. Julia PL, Buckberg GD, Acar C, Partington MT, Sherman MP. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XXI. Reperfusate composition: superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage--importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cells. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Feb;101(2):303-13.
45. Herskowitz A, Mangano DT. Inflammatory cascade. A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology*. 1996 Nov;85(5):957-60.
46. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH, Leung JM, Mangano DT, Greenfield LJ, Rankin JS. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994 Oct;108(4):626-35.
47. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999 Apr;79(2):609-34.
48. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4):354-60.
49. Mangano DT. Cardiovascular morbidity and CABG surgery--a perspective: epidemiology, costs, and potential therapeutic solutions. *J Card Surg*. 1995 Jul;10(4 Suppl):366-8.
50. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, Hardesty RL. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1990 May;15(6):1261-9.
51. Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, Nussbaum SR, Murray B, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Burke DS, Krogstad D, Carabello B, Slater EE. Cardiac risk factors and complications in non-cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 1978 Jul;57(4):357-70.
52. Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Shires GT. Intraoperative blood pressure. What patterns identify patients at risk for postoperative complications? *Ann Surg*. 1990 Nov;212(5):567-80.
53. Reich DL, Bennett-Guerrero E, Bodian CA, Hossain S, Winfree W, Krol M. Intraoperative tachycardia and hypertension are independently associated with adverse outcome in noncardiac surgery of long duration. *Anesth Analg*. 2002 Aug;95(2):273-7.
54. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001 Mar;37(3):869-74.
55. Aronson S, Fontes ML. Hypertension: a new look at an old problem. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Feb;19(1):59-64.
56. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 2000 Jan 15;85(2):251-5.
57. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002 Jan;20(1):145-51.

58. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med.* 2000 Apr 24;160(8):1085-9.
59. Kaplan NM. New issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation.* 2000 Sep 5;102(10):1079-81.
60. Verdecchia P, Angeli F. Natural history of hypertension subtypes. *Circulation.* 2005 Mar 8;111(9):1094-6.
61. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001 Mar 6;103(9):1245-9.
62. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetière P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):673-80.
63. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 1;128(3):194-203.
64. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998 Apr;104(4):343-8.
65. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foëx P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1971 Jun;43(6):531-47.
66. Prys-Roberts C, Foëx P, Greene LT, Waterhouse TD. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. IV. The effects of artificial ventilation on the circulation and pulmonary gas exchanges. *Br J Anaesth.* 1972 Apr;44(4):335-49.
67. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977 Oct 20;297(16):845-50.
68. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens.* 2003 Apr;21(4):707-16.
69. Dayimi K. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi fizyolojisi. *Türk kardiyoloji seminerleri* 2003;3(6):699-708.
70. Oparil S, Haber E. The renin-angiotensin system (first of two parts). *N Engl J Med.* 1974 Aug 22;291(8):389-401.
71. Campbell DJ. The site of angiotensin production. *J Hypertens.* 1985 Jun;3(3):199-207.
72. Goodfriend TL. Angiotensins. A family that grows from within. *Hypertension.* 1991 Feb;17(2):139-40.
73. Wong PC, Hart SD, Zaspel AM, Chiu AT, Ardecky RJ, Smith RD, Timmermans PB. Functional studies of nonpeptide angiotensin II receptor subtype-specific ligands: DuP 753 (AII-1) and PD123177 (AII-2). *J Pharmacol Exp Ther.* 1990 Nov;255(2):584-92.
74. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev.* 2000 Sep;52(3):415-72.
75. Schachter M. ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists and bradykinin. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000 Mar;1(1):27-9.
76. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, Corvol P. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988 Dec;85(24):9386-90.

77. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med.* 1993 Apr 26;153(8):937-42.
78. Mento PF, Wilkes BM. Plasma angiotensins and blood pressure during converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 1987 Jun;9(6 Pt 2):III42-8.
79. Sonnenberg H. Mechanisms of release and renal tubular action of atrial natriuretic factor. *Fed Proc.* 1986 Jun;45(7):2106-10.
80. Maack T, Atlas SA, Camargo MJ, Cogan MG. Renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Fed Proc.* 1986 Jun;45(7):2128-32.
81. Hanon S, Vijayaraman P, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH. Persistent formation of angiotensin II despite treatment with maximally recommended doses of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1; 147.
82. Quan A, Baum M. Regulation of proximal tubule transport by angiotensin II. *Semin Nephrol.* 1997 Sep;17(5):423-30.
83. Quan A, Baum M. Effect of luminal angiotensin II receptor antagonists on proximal tubule transport. *Am J Hypertens.* 1999 May;12(5):499-503.
84. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors; scientific basis for clinical use, 3rd ed. New York: APH, Wiley-Liss, 1994:8.
85. Ichikawa I, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Hostetter TH, Brenner BM. Role of angiotensin II in the altered renal function of congestive heart failure. *Circ Res.* 1984 Nov;55(5):669-75.
86. Wong LF, Polson JW, Murphy D, Paton JF, Kasparov S. Genetic and pharmacological dissection of pathways involved in the angiotensin II-mediated depression of baroreflex function. *FASEB J.* 2002 Oct;16(12):1595-601.
87. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992 Jun;262(6 Pt 1):E763-78.
88. Esler M. Differentiation in the effects of the angiotensin II receptor blocker class on autonomic function. *J Hypertens Suppl.* 2002 Jun;20(5):S13-9.
89. Tota MR, Strader CD. Characterization of the binding domain of the beta-adrenergic receptor with the fluorescent antagonist carazolol. Evidence for a buried ligand binding site. *J Biol Chem.* 1990 Oct 5;265(28):16891-7.
90. Gavras I, Gavras H. Angiotensin II as a cardiovascular risk factor. *J Hum Hypertens.* 2002 May;16 Suppl 2:S2-6.
91. Schelling P, Fischer H, Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? *J Hypertens.* 1991 Jan;9(1):3-15.
92. Lyall F, Dornan ES, McQueen J, Boswell F, Kelly M. Angiotensin II increases proto-oncogene expression and phosphoinositide turnover in vascular smooth muscle cells via the angiotensin II AT1 receptor. *J Hypertens.* 1992 Dec;10(12):1463-9.
93. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 6;79(5A):12-6.
94. Vaughan DE. Angiotensin and vascular fibrinolytic balance. *Am J Hypertens.* 2002 Jan;15(1 Pt 2):3S-8S.
95. Brasier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Aug 1;22(8):1257-66.
96. Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002 Apr;3(4):569-77.
97. Granger JP, Schnackenberg CG. Renal mechanisms of angiotensin II-induced hypertension. *Semin Nephrol.* 2000 Sep;20(5):417-25.

- 98.** Rakugi H, Ogihara T. Role of angiotensin in the metabolic syndrome and cardiovascular complications. *Nippon Rinsho*. 2002 Oct;60(10):1898-903.
- 99.** Oparil S, Haber E. The renin-angiotensin system (second of two parts). *N Engl J Med*. 1974 Aug 29;291(9):446-57.
- 100.** Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1411-20.
- 101.** Grimm RH Jr, Flack JM, Grandits GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, Lewis C, McDonald R, Schoenberger J, Stamler J. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1549-56.
- 102.** Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, Hamburger RJ, Fye C, Lakshman R, Gottdiener J, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med*. 1993 Apr 1;328(13):914-21.
- 103.** Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 1988 Dec 8;319(23):1517-25.
- 104.** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):145-53.
- 105.** Wang DW, Zhao HY, Yang SL, Deng ZD. Effects of captopril on platelet cytosolic free Ca²⁺ concentrations and on suppression of cell proliferation in culture. *J Tongji Med Univ*. 1993;13(3):183-5.
- 106.** Massie BM, Kramer BL, Topic N. Lack of relationship between the short-term hemodynamic effects of captopril and subsequent clinical responses. *Circulation*. 1984 Jun;69(6):1135-41.
- 107.** Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation*. 1992 Aug;86(2):431-8.
- 108.** Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J*. 1995 Dec;16 Suppl N:98-102.
- 109.** MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, Pringle SD, Struthers AD. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart*. 1999 Jul;82(1):57-61.
- 110.** Volpe M, Tritto C, DeLuca N, Rubattu S, Mele AF, Lembo G, Enea I, deCampa P, Rendina V, Romano M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition restores cardiac and hormonal responses to volume overload in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. *Circulation*. 1992 Dec;86(6):1800-9.
- 111.** Davis R, Ribner HS, Keung E, Sonnenblick EH, LeJemtel TH. Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med*. 1979 Jul 19;301(3):117-21.
- 112.** Captopril Multicenter Research Group. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Oct;2(4):755-63.
- 113.** Oparil S, Dyke S, Harris F, Kief J, James D, Hester A, Fitzsimmons S. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 1996 Sep-Oct;18(5):797-810.
- 114.** Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan potassium: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs*. 1996 May;51(5):820-45.
- 115.** Grossman E, Peleg E, Carroll J, Shamiss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994 Dec;7(12):1041-4.
- 116.** Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1995 Apr 15;75(12):793-5.

- 117.** Holwerda NJ, Fogari R, Aneli P, Porcellati C, Hereng C, Oddou-Stock P, Heath R, Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens*. 1996 Sep;14(9):1147-51.
- 118.** Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
- 119.** Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of bothrops jararaca. *Br J Pharmacol Chemother*. 1965 Feb;24:163-9.
- 120.** Ng KK, Vane JR. Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature*. 1967 Nov 25;216(5117):762-6.
- 121.** Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, Pluscec J, Weaver ER, Kocy O. Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of Bothrops jararaca. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry*. 1971 Oct 26;10(22):4033-9.
- 122.** Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*. 1977 Apr 22;196(4288):441-4.
- 123.** Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors; scientific basis for clinical use, Authors' publishing house, New York: USA, 1992, pp:21-60.
- 124.** Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol*. 2003 Jan;93(1):P3-13.
- 125.** Hodsman GP, Isles CG, Murray GD, Usherwood TP, Webb DJ, Robertson JL. Factors related to first dose hypotensive effect of captopril: prediction and treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Mar 12;286(6368):832-4.
- 126.** Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992 Aug 1;117(3):234-42.
- 127.** Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr Nephrol*. 1995 Jun;9(3):382-5.
- 128.** Oates JA, Brown NJ. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (ed), New York, McGraw-Hill Professional; 10 th, 2001, 871-900.
- 129.** Kayaalp SO. Antihypertansif ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. In: Kayaalp SO (ed), Ankara, Hacettepe-Taş kitapçılık Ltd. Şti. 10. baskı, 2002:429-464.
- 130.** McConnaughey MM, McConnaughey JS, Ingenito AJ. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol*. 1999 Jun;39(6):547-59.
- 131.** Chung O, Unger T. Pharmacology of angiotensin receptors and AT1 receptor blockers. *Basic Res Cardiol*. 1998;93 Suppl 2:15-23.
- 132.** Willenheimer R, Dahlöf B, Rydberg E, Erhardt L. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur Heart J*. 1999 Jul;20(14):997-1008.
- 133.** Reves JG, Flezzani P, Kissin I. Pharmacology of Anesthetic Induction Drugs. *Cardiac Anesthesia*. Kaplan SA, ed. 2 nd ed, Grune and Stratton Inc., Orlando, 1987.
- 134.** Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD. Ed. *Anesthesia*, 5 th Ed. New York, Churchill Livingstone, 1999:228-72.
- 135.** Collins VJ. Principles of Anesthesiology: General and Regional Anesthesia. 3rd Ed. Pennsylvania. Lea & Febiger 1993; 651-786.
- 136.** Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Philadelphia. JP Lippincott 1989: 227-53.

137. Trevor AJ, Miller RD. General Anesthetics. Basic and Clinical Pharmacology. Ed. Katzung Bg. 7 th Ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1998: 409-423.
 138. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. General Anesthetic Agents. Pharmacology. 3 th Ed. Churchill Livingstone, New York. Inc. 1995: 532-547.
 139. (S-46) Angelini G, Ketzler JT, Coursin DB. Use of Propofol and Other nonbenzodiazepine sedatives in the intensive care unite. Crit Care Clin 2000; 17:863-880.
 140. Marshall BE, Longnecker DE. General Anesthetics. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. In Chief: Hardman JG, Limbird LE. 9 th Ed. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc. 1996: 307-329.
 141. Song D, Chung F, Wong J, Yogendran S. The assessment of postural stability after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane with propofol. Anesth Analg. 2002 Jan;94(1):60-4
 142. Ellenhom MJ. Ellenhom's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. 2 nd Ed. Pennsylvania. Williams & Wilkins 1997; 1166-1233.
 143. De Hert SG. Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). Acta Anaesthesiol Belg. 1991;42(1):3-39.
 144. Beskow A, Werner O, Westrin P. Faster recovery after anesthesia in infants after intravenous induction with methohexital instead of thiopental. Anesthesiology. 1995 Nov;83(5):976-9.
 145. Archer DP, Samanani N, Roth SH. Pentobarbital induces nocifensive yhyperreflexia, not hyperalgesia in rats. Can J Anaesth. 2000 Jul;47(7):687-92.
 146. Tassani P, Jänicke U, Ott E, Groh J, Conzen P. Hemodynamic effects of anesthetic induction with eltanolone-fentanyl versus thiopental-fentanyl in coronary artery bypass patients. Anesth Analg. 1995 Sep;81(3):469-73.
 147. Frager RJ, Avram MJ. Barbiturates. In: Miller RD (ed). Anesthesia. 5 th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 207-227.
- VI. RAS BLOKAI VE ANESTEZI
148. Makris R, Coriat P. Interactions between cardiovascular treatments and anaesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2001 Feb;14(1):33-9.
 149. Colson P, Ryckwaert F, Coriat P. Renin angiotensin system antagonists and anesthesia. Anesth Analg. 1999 Nov;89(5):1143-55.
 150. Gavras H, Hatzinikolaou P, North WG, Bresnahan M, Gavras I. Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure. Hypertension. 1982 May-Jun;4(3):400-5.
 151. Brand PH, Metting PJ, Britton SL. Support of arterial blood pressure by major pressor systems in conscious dogs. Am J Physiol. 1988 Sep;255(3 Pt 2):H483-91.
 152. Kataja JH, Kaukinen S, Viinamäki OV, Metsä-Ketelä TJ, Vapaatalo H. Hemodynamic and hormonal changes in patients pretreated with captopril for surgery of the abdominal aorta. 1989 Aug;3(4):425-32.
 153. Thaker U, Geary V, Chalmers P, Sheikh F. Low systemic vascular resistance during cardiac surgery: case reports, brief review, and management with angiotensin II. J Cardiothorac Anesth. 1990 Jun;4(3):360-3.
 154. Coriat P, Richer C, Douraki T, Gomez C, Hendricks K, Giudicelli JF, Viars P. Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction. Anesthesiology. 1994 Aug;81(2):299-307.
 155. Frohlich ED. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Present and future. Hypertension. 1989 May;13(5 Suppl):1125-30.
 156. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. N Engl J Med. 1988 Dec 8;319(23):1517-25.
 157. Unger T, Gohlke P. Tissue renin-angiotensin systems in the heart and vasculature: possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol. 1990 May 22;65(19):31-101.

158. Juggi JS, Koenig-Berard E, Vitou P. Vasodilator therapy: interaction of nitrates with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J Cardiol*. 1991 Nov;7(9):419-25.
159. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med*. 1980 Oct;69(4):576-84.
160. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*. 1982 Apr;62(2):347-504.
161. Mimran A, Ribstein J. Effect of captopril on blood pressure and renal responses to acute saline loading in normal man and essential hypertensive subjects. *Clin Sci* 1982;63:223S-5S.
162. Ecoffey C, Edouard A, Pruszczyński W, Taly E, Samii K. Effects of epidural anesthesia on catecholamines, renin activity, and vasopressin changes induced by tilt in elderly men. *Anesthesiology*. 1985 Mar;62(3):294-7.
163. Miller ED Jr, Longnecker DE, Peach MJ. The regulatory function of the renin-angiotensin system during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1978 Jun;48(6):399-403.
164. Pettinger WA. Anesthetics and the renin--angiotensin--aldosterone axis. *Anesthesiology*. 1978 Jun;48(6):393-6.
165. Carp H, Vadhera R, Jayaram A, Garvey D. Endogenous vasopressin and renin-angiotensin systems support blood pressure after epidural block in humans. *Anesthesiology*. 1994 May;80(5):1000-7.
166. Licker M, Schweizer A, Höhn L, Farinelli C, Morel DR. Cardiovascular responses to anesthetic induction in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Can J Anaesth*. 2000 May;47(5):433-40.
167. Pagani M, Pizzinelli P, Mariani P, Lucini D, di Michele R, Malliani A. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical approach. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 Suppl 6:S110-6.
168. Grichois ML, Blanc J, Deckert V, Elghozi JL. Differential effects of enalapril and hydralazine on short-term variability of blood pressure and heart rate in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992 Jun;19(6):863-9.
169. Licker M, Neidhart P, Lustenberger S, Vallotton MB, Kalonji T, Fathi M, Morel DR. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1996 Apr;84(4):789-800.
170. Colson P, Grolleau D, Chaptal PA, Ribstein J, Mimran A, Roquefeuil B. Effect of preoperative renin-angiotensin system blockade on hypertension following coronary surgery. *Chest*. 1988 Jun;93(6):1156-8.
171. Yates AP, Hunter DN. Anaesthesia and angiotensin-converting enzyme inhibitors. The effect of enalapril on peri-operative cardiovascular stability. *Anaesthesia*. 1988 Nov;43(11):935-8.
172. McCarthy GJ, Hainsworth M, Lindsay K, Wright JM, Brown TA. Pressor responses to tracheal intubation after sublingual captopril. A pilot study. *Anaesthesia*. 1990 Mar;45(3):243-5.
173. Murphy JD, Vaughan RS, Rosen M. Intravenous enalaprilat and autonomic reflexes. The effects of enalaprilat on the cardiovascular responses to postural changes and tracheal intubation. *Anaesthesia*. 1989 Oct;44(10):816-21.
174. Raman GV, Waller DG, Warren DJ. The effect of captopril on autonomic reflexes in human hypertension. *J Hypertens* 1985;3(suppl 2):S111-5.
175. Dagnina J, Prys-Roberts C. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. VI: Cardiovascular responses to extradural blockade of treated and untreated hypertensive patients. *Br J Anaesth*. 1984 Oct;56(10):1065-73.
176. Giles TD. Antihypertensive therapy and cardiovascular risk. Are all antihypertensives equal? *Hypertension*. 1992 Jan;19(1 Suppl):I124-9.
177. Richer C, Mulder P, Fornes P, Richard V, Camilleri JP, Giudicelli JF. Hemodynamic and morphological effects of quinapril during genetic hypertension development. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991 Oct;18(4):631-42.
178. Matsukawa K, Ninomiya I, Nishiura N. Effects of anesthesia on cardiac and renal sympathetic nerve activities and plasma catecholamines. *Am J Physiol*. 1993 Oct;265(4 Pt 2):R792-7.

- 179.** Hopf HB, Schlaghecke R, Peters J. Sympathetic neural blockade by thoracic epidural anesthesia suppresses renin release in response to arterial hypotension. *Anesthesiology*. 1994 May;80(5):992-9.
- 180.** Kellow NH. The renin-angiotensin system and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Anaesthesia*. 1994 Jul;49(7):613-22.
- 181.** Colson P, Saussine M, Séguin JR, Cuchet D, Chaptal PA, Roquefeuil B. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg*. 1992 Jun;74(6):805-8.
- 182.** Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1995 Mar;80(3):473-9.
- 183.** Behnia R, Molteni A, Igic R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: mechanisms of action and implications in anesthesia practice. *Curr Pharm Des*. 2003;9(9):763-76.
- 184.** Ryckwaert F, Colson P. Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg*. 1997 May;84(5):945-9.
- 185.** Boldt J, Schindler E, Härter K, Görlach G, Hempelmann G. Influence of intravenous administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilat on cardiovascular mediators in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 1995 Mar;80(3):480-5.
- 186.** Behnia R. Physiology and pharmacologic basis of anesthesia. Collins VJ, ed, Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999,47-63.
- 187.** Brabant SM, Bertrand M, Eyraud D, Darmon PL, Coriat P. The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists. *Anesth Analg*. 1999 Dec;89(6):1388-92.
- 188.** Bertrand M, Godet G, Meerschaert K, Brun L, Salcedo E, Coriat P. Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery? *Anesth Analg*. 2001 Jan;92(1):26-30.
- 189.** David L. Reich, MD, Sabera Hossain, MA, Marina Krol, PhD, Bernard Baez, MD, Puja Patel, Ariel Bernstein, and Carol A. Bodian, DrPH. Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101:622-628