

İnvitro Perfüze Sıçan Kalbinde Başlangıç Solüsyonu ve Kardiyoplejiye Kaptopril ve Lisinopril İlavesinin Myokard Üzerine Etkileri⁺

Metin Gülcüler*, Hasan.B.Cihan*, Öner Gülcan*, Mustafa Birincioğlu**, Ercüment Ölmez**, Mustafa Paç*

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD, MALATYA

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, MALATYA

Amaç: Myokard üzerine akut ve kronik olumlu etkileri bilinen Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörlerinden; -SH grubu içeren kaptopril ile -SH grubu içermeyen lisinopril'in başlangıç solüsyonuna ve kardiyoplejiye ilave edilmesinin myokard üzerine etkilerinin incelenmesi

Gereç ve Yöntem: Çalışma izole perfüze sıçan kalbinde gerçekleştirildi. Sıçanlar; kontrol grubu, lisinopril grubu ve kaptopril grubu olarak üç gruba ayrıldı. Tüm gruplarda 20 dakika perfüzyon, kardiyoplejik arrest, 30 dakika iskemi ve 30 dakika reperfüzyon yapıldı. İlaç gruplarında başlangıç solüsyonuna ve kardiyoplejiye, gruba göre lisinopril veya kaptopril eklendi. Tüm gruplarda perfüzyon ve reperfüzyon döneminde koroner kan akımı, kalbin oksijen tüketimi, CPK, LDH, AST enzim sekresyonu ölçüldü.

Bulgular: Her iki ilaç da kontrol grubuna göre, perfüzyon ve reperfüzyon döneminde koroner kan akımını ve reperfüzyonun 30. dakikasında kalbin oksijen tüketimini istatistiksel olarak anlamlı artırdı.

Sonuç: ADE inhibitörlerinin koroner kan akımını artırıcı etkileri nedeniyle; preoperatif riskli koroner arter hastalarında, oksijen ihtiyacı artmış hipertrofik myokarda ve KPB (kardiopulmoner bypass) süresi uzun sürmesi beklenen vakalarda kullanılabilecekleri kanısına vardık. Her iki ilaçla da benzer sonuçlar almamız, -SH grubunun bu etkilerde rolü olmadığını veya rolü olsa bile tek mekanizma olmadığını düşüncesine bizi ulaştırdı.

Anahtar kelimeler: ADE inhibitörü, İzole sıçan kalbi, Koroner akım

Myocardial Effects of Captopril and Lisinopril Addition to the Prime Solution and Cardioplegic Solution on Rat Heart under in vitro Perfusion Conditions

Aim: We aimed to investigate the myocardial effects of the addition of captopril, a sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor and lisinopril, a non-sulphhydryl-containing ACE inhibitor to the prime solution and cardioplegia.

Material and Methods: Isolated rat heart model was used for the study. Rats were allocated into three groups: a control group, lisinopril group and captopril group. For all groups, cardioplegic arrest was achieved following 20 minutes of perfusion and 30 minutes of ischemia with continuous cardioplegic infusion and 30 min of reperfusion following ischemia were performed. According to study group, lisinopril or captopril were added to the prime solution and cardioplegic solution. Coronary blood flow, cardiac oxygen consumption, CPK, LDH, AST secretions were measured in perfusion and reperfusion periods.

Results: Both drugs, compared to the placebo group, caused statistically significant increase in coronary blood flow during perfusion and reperfusion phases and cardiac oxygen consumption at minute 30 of reperfusion.

Conclusions: We concluded that, as ACE inhibitors have an increasing effect on coronary blood flow, they may be used in coronary artery disease cases with high preoperative risk, in hypertrophic myocardium with increased oxygen demand and cases with expected long CPB (cardiopulmonary bypass) durations. We obtained similar results with both drugs, therefore we assume that -SH groups don't play a major role in these effects.

Key words: ACE inhibitors, Isolated rat heart, Coronary flow

⁺ Belek-Antalya'da 20-24 Ekim 1998 tarihinde yapılan 5. Ulusal Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Kongresin'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri ilk kez 1977 yılında sentetik olarak elde edilmişlerdir.¹ Bu ilaçlar enzimin aktif merkezine dönüşümlü olarak bağlanıp anjiyotensin I (ATI)'in aktif formu olan anjiyotensin II (ATII)'ye dönüşümünü engellerler. Plazma ve dokularda ATII düzeyini azaltırlar, plazmada ATI düzeyini ve plazma renin düzeyini yükseltirler.² ADE inhibitörleri başlıca hipertansiyon ve kalp yetmezliği olmak üzere iki büyük alanda kullanılmışlardır. Son yıllarda iskemi - reperfüzyon hasarının önlenmesi gibi çeşitli durumlarda da ADE inhibitörlerinin yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir.^{3,4}

Kaptopril ilk bulunan ADE inhibitörüdür; kendisi aktif maddedir, etkin ayrı bir metaboliti yoktur.⁵ Molekülünde içerdiği sülfidril (-SH) grubunun serbest radikal yakalayıcı etkisinin özellikle iskemi - reperfüzyon hasarının önlenmesi gibi yararlı etkilerinin bir kısmından sorumlu olduğu ileri sürülmektedir.⁶ Bunun aksine, -SH grubunun ADE inhibitörlerinin koruyucu etkisinde herhangi bir rolü olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.⁷

Lizinopril kimyasal olarak peptid benzeridir; kendisi aktiftir, ayrıca aktif metaboliti yoktur ve -SH grubu içermez. Kaptopril'e göre *in vitro* 15, *in vivo* 26 kez daha potentdir.¹

Kaptopril ve lizinopril hariç diğer ADE inhibitörlerinin metabolitleri aktiftir; bu iki ilacın kendileri aktif olduğundan *in vitro* deneyler için uygun ilaçlardır.⁸

Bu çalışmada; ADE inhibitörleri olan kaptopril ve lizinopril'in izole sıçan kalbinde iske mi-reperfüzyon sonrası myokard üzerindeki koruyucu etkilerinin incelenmesi ve kaptoprilde bulunan -SH grubu nedeniyle bu etkide bir değişiklik olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma sabit basınçlı Langendorff modelinde, *in vitro* izole perfüze sıçan kalbinde gerçekleştirildi. 38 albino wistar, erkek sıçan kullanıldı. 14 sıçan kontrol grubu, 12 sıçan lizinopril ve 12 sıçan da kaptopril grubu olarak çalışmaya alındı. Deneyde kullanılacak sıçanlar işlem öncesi tartıldı. Myokard için toksik olabileceğinden dolayı anestezi ajanı kullanılmadı. Sıçanlar giyotin ile öldürüldükten sonra, çıkarılan kalpler Langendorff sistemine asılarak, 100cm H₂O sabit basınç ile perfüze edildi. Perfüzyon sıvısı olarak, %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılan, 37 °C da modifiye tyrode solüsyonu (NaCl:7,50 g/l, KCl: 0,35 g/l, CaCl₂: 0,15 g/l, NaH₂PO₄: 0,15g/l, NaHCO₃: 1,70

g/l, Glukoz: 2,00 g/l, MgCl₂: 0,10 g/l) kullanıldı. Kardiyopleji olarak St.Thomas 2 kardiyopleji solüsyonu (Na: 110 mEq/Lt, Klorid: 160 mEq/Lt, Potasyum: 16 mEq/Lt, Kalsiyum: 2.4 mEq/Lt, Magnezyum: 32 mEq/Lt) kardiyak arrest sağlamak için kullanıldı. 1.grupta (kontrol grubu) perfüzyon solüsyonu ve kardiyoplejik solüsyona herhangi bir ilaç eklenmedi. Perfüzyon solüsyonuna 2.grupta 100 µmol/l lizinopril, 3.grupta ise 360 µmol/l kaptopril eklendi. İlk 10 dakika kalbin stabilizasyonu için beklendi. 10.dakikada sağ atriya yerleştirilen ileti teli aracılığıyla kalp 8 mA akım ile 240 atım/dk sabit hızda uyarıldı. Perfüzyon sıvıları toplanarak 15. ve 20. dakikalardaki ortalama koroner akım hızları (ml/dk) kaydedildi. 15 - 20.dakikalar arası toplanan sıvıdan 3'er ml örnek alındı ve enzim ölçümleri (AST: aspartat amino transferaz, LDH: laktikdehidrogenaz, CPK: kreatin fosfokinaz) için ayrıldı.

Yirminci dakikada perfüzyon sıvısı kesilerek, 180 ml/saat (3 ml/dk) hızda sadece kardiyopleji (1.grup) veya lizinopril (2.grup) veya kaptopril (3.grup) ilave edilmiş kardiyopleji infüzyonuna başlandı. Bu sırada uyarı kapatıldı. İki dakikalık sürede toplam 6 ml kardiyopleji ile kardiyak arrest sağlandıktan sonra, 12 ml/saat (0.2 ml/dk) hızda kardiyopleji (veya lizinopril +kardiyopleji yada kaptopril +kardiyopleji) ile sürekli koroner perfüzyon sağlandı. Kardiyopleji oda ısısında (23 °C) verildi. Kardiyopleji verilirken kalbin etrafındaki ısı ceketinin ısısı 37 °C'de tutulmaya devam edildi.

Arrest başlangıcının 30.dakikasında kardiyopleji kesilerek, tekrar Tyrode (veya Tyrode+Lizinopril yada Tyrode+Kaptopril) ile koroner perfüzyona başlandı. Reperfüzyona toplam 30 dakika devam edildi. Reperfüzyonun 5. dakikasından itibaren tekrar uyarı ile kalp, 240 atım/dk sabit hızda, 8mA ile uyarıldı. Reperfüzyonun 10, 15, 20, 25, 30.dakikalarında koroner akım hesaplandı. Reperfüzyonun 15-20 ve 25-30 dakikalar arası toplanan perfüzyon sıvısından enzim ölçümleri (AST, LDH, CPK) için 3'er ml örnek alındı.

Reperfüzyonun 30.dakikasında deney sonlandırılmadan hemen önce kalpten süzülen sıvıdan (venöz) ve kalbe girmeden önceki perfüzyon sıvısından (arteryel) örnek alınarak, bu örneklerden ; PO₂, PCO₂, pH ölçüldü. Kalbe giren ve kalpten çıkan sıvılar arası PO₂ ölçümleri ile kalbin oksijen tüketimi hesaplandı (Kalbin oksijen tüketimi: [(arteriyel-venöz O₂ basıncı (mmHg)x37 °C de O₂ eriyebilirliği (ml/mlH₂O)/22,4 (ml/mmol) x koroner akım (ml/ saat)/kalp ağırlığı (gr)].

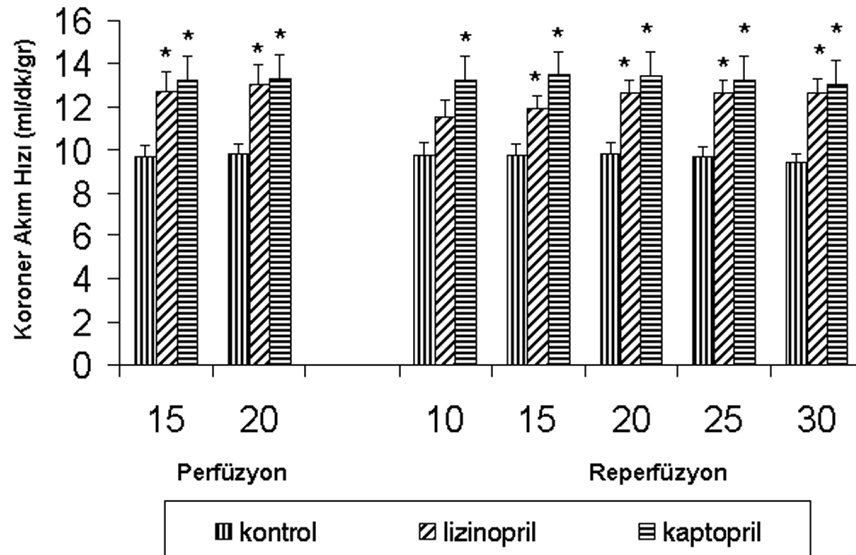
Çalışmada elde edilen değerler SPSS Windows 6.1 istatistik programı ile değerlendirildi. Elde edilen parametrelerin ortalamaları ve standart hataları hesaplandı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde aynı zaman aralığında grupların birbiri ile karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aynı grubun farklı iki zaman aralığındaki sonuçlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon iki bağımlı örnek testi kullanıldı. P değeri <0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç grupta perfüzyonun 15. ve 20. dakikası ile reperfüzyonun 10, 15, 20, 25 ve 30. dakikalarındaki ortalama koroner akım hızı ile, kalbin her 1 gram başına düşen ortalama akım hızları hesaplandı (Tablo 1). Lisinopril grubunda, perfüzyon ve reperfüzyon dönemindeki koroner akım hızı kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu yükseklik reperfüzyonun 10. dakikası hariç tüm zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1, Şekil 1). Kaptopril grubunda da benzer şekilde perfüzyon ve reperfüzyon dönemindeki koroner akım hızı kontrole göre tüm zaman aralıklarında anlamlı bir şekilde daha yüksekti (Tablo 1, Şekil 1). Lisinopril ve kaptopril grupları karşılaştırıldığında ise, perfüzyon döneminde ve reperfüzyonun 20. dakikasından sonra koroner akım hızları birbirinden anlamlı olarak farklı bulunmadı.

Kalbin oksijen tüketimi arteriyel (kalbe giren) ve venöz (kalpten süzülen) sıvıdaki oksijen farkından kalbin kullandığı oksijen miktarı hesaplanarak her üç grup birbiriyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 2). Kontrole göre (1631±116) 2. (2031±118) ve kaptopril (2083±175) grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu; ancak kaptopril ve lisinopril grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Her üç grupta perfüzyonun 20. dakikasında, reperfüzyonun ise 15. ve 30. dakikasında toplanan sıvıdan CPK, LDH ve AST düzeyleri ölçüldü; gruplar kendi içlerinde ve birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 3). CPK ve LDH düzeyleri perfüzyonun 20. dakikasında farklılık göstermedi; AST düzeyi kontrol grubunda yüksek olmasına rağmen bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Reperfüzyonun 15. dakikasında CPK düzeyinde kontrol grubunda %26.5 lik bir artış, lisinopril grubunda %3.5 azalma, kaptopril grubunda ise %10.8 artış olmuştur. Reperfüzyonun 15. dakikasında LDH düzeyinde kontrol grubunda %30.8'lik belirgin bir artış olurken; lisinopril grubunda %1.5, kaptopril grubunda %1 minimal artış olmuştur. Reperfüzyonun 30. dakikasında ise CPK ve LDH düzeylerinde az miktarda düşme olmuştur. Reperfüzyonun 15. ve 30. dakikasında CPK ve LDH düzeylerindeki değişiklikler, gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak fark göstermemiştir (p>0,05).



Şekil 1. Lisinopril ve kaptoprilin kalp gram ağırlığı başına düşen koroner akım hızına (ml/dk/gr) etkileri. * Kontrolde istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0,05).

Gülcüler ve ark

Tablo 1. Grupların ortalama koroner akım hızları (ml/dk) ile kalp gram ağırlığı başına düşen akım hızları (ml/dk/gr) ve standart hataları

	1.GRUP (kontrol)		2.GRUP (lizinopril)		3.GRUP (kaptopril)	
	Akım	Akım/gr	Akım	Akım/gr	Akım	Akım/gr
Perf 15.dk	8,36±0,46	9,66±0,49	11,0±0,7*	12,7±0,9*	11,1±0,9*	13,2±1,1*
Perf 20.dk	8,47±0,43	9,79±0,44	11,2±0,7**	13,0±0,9**	11,2±0,9*	13,3±1,1*
Reper 10.dk	8,39±0,51	9,72±0,59	9,9±0,6	11,5±0,8	11,1±0,9*	13,2±1,1*
Reper 15.dk	8,39±0,49	9,71±0,54	10,3±0,5*	11,9±0,6*	11,3±0,8**	13,5±1,0**
Reper 20.dk	8,47±0,46	9,80±0,50	10,9±0,5**	12,6±0,6**	11,2±0,9**	13,4±1,1**
Reper 25.dk	8,37±0,40	9,68±0,43	10,9±0,5**	12,6±0,6**	11,1±0,9*	13,2±1,1*
Reper 30.dk	8,11±0,38	9,38±0,39	10,9±0,6**	12,6±0,7**	10,9±0,9**	13,0±1,1**

1. gruba göre 2. ve 3. grupların p anlamlılık dereceleri: *p<0,05, **p<0,01

Tablo 2. Grupların arteriyel ve venöz PO₂ basınçları ve farklarının ortalamaları ile standart hataları

	1.GRUP (kontrol)	2.GRUP (lizinopril)	3.GRUP (kaptopril)
Arteriyel PO ₂	303±13,3 mmHg	318±14,6 mmHg	307±7,9 mmHg
Venöz PO ₂	131±8,3 mmHg	156±13,3 mmHg	143±10,2 mmHg
Arter-Ven PO ₂	171±6,8 mmHg	161±6,91 mmHg	164±7,7 mmHg

Tablo 3. Grupların ölçülen enzim ortalamaları ve standart hataları

	1.GRUP (kontrol)			2.GRUP (lizinopril)			3.GRUP (kaptopril)		
	CPK (Ü/lit)	LDH (Ü/lit)	AST (Ü/lit)	CPK (Ü/lit)	LDH (Ü/lit)	AST (Ü/lit)	CPK (Ü/lit)	LDH (Ü/lit)	AST (Ü/lit)
Perf. 20.dk	46,3±6,8	33,1±4,7	5,86±0,7	47,5±8,8	32,0±5,3	5,00±1,1	40,4±6,7	28,9±4,5	4,33±0,11
Reper. 15.dk	58,6±9,3	43,3±8,1	6,86±1,0*	45,8±6,7	32,5±4,9	5,25±0,7	44,8±7,9	29,2±3,9	5,33±1,1
Reper. 30.dk	45,7±6,1	32,3±4,6	6,07±0,7	43,0±5,9	29,9±4,1	4,75±0,6	37,4±6,9	23,5±3,2	4,08±0,8

* Perfüzyonun 20. dakikasına göre aynı grup içerisindeki istatistiksel anlamlı artışı göstermektedir (p<0,05).

AST düzeyleri, perfüzyonun 20. dakikasında bakıldığında, kontrol grubunda yükseklik olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (p>0,05). Arrest sonrası reperfüzyonun 15. dakikasında, kontrol grubunda perfüzyonun 20. dakikasına göre %17'lik bir artış saptanmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). İkinci grupta %5, üçüncü grupta %23 artış olmuştur; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Reperfüzyonun 30. dakikasında AST değerleri düşmeye başlamıştır ancak bu değerler grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Teknik açıdan başarılı kalp ameliyatlarını takiben görülen mortalite ve morbiditenin en başta gelen sebebinin intraoperatif miyokardiyal hasar olduğu bilinmektedir.⁹ Cerrahi teknik ve miyokard korunmasındaki

gelişmeler sayesinde kalp cerrahisinde mortalite ve morbidite giderek azalmıştır. Myokardın cerrahi sırasında daha iyi korunabilmesi için günümüzde de çeşitli çalışmalar hızla sürdürülmektedir. Biz bu çalışmada, 1977 yılında kaptopril'in ilk ortaya atılışından bu yana geçen zaman içinde, başta hipertansiyon daha sonra da kalp yetmezliği olmak üzere iki büyük alanda kullanılan, son yıllarda da pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanan ADE inhibitörlerinin¹, kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılabilirliğine yönelik bir öngöründe bulunup bulunamayacağımızı araştırdık.

ADE inhibitörlerinin kalp üzerine akut ve kronik olumlu etkileri vardır.¹⁰ ADE inhibitörlerinin koroner kan akım hızını arttırmadaki etki mekanizmaları tartışmalıdır. Anjiyotensin-2 (ATII) koroner damarlarda vazokonstriksiyon yaparak koroner akımı azaltır, kalp hızını düşürür, sol ventrikül diyastolik basıncını artırır. Anjiyotensin 1 (ATI) de benzer etkiler yapar, ancak bu etkiler ortama kaptopril eklenmesi ile

önlenebilir. Bu durum ATP'in etkisinden de ATII'ye dönüşümünün rol oynadığını gösterir ve intrakardiyak renin-anjiyotensin sisteminin varlığını doğrular.¹¹ Dene ortamına kaptopril+ATII eklenmesi ile, kaptopril'in oluşturması beklenen vazodilatasyonu oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu durum ADE inhibitörlerinin koroner vazodilatasyon oluşturucu etkisinde ATP'den ATII oluşumunun önlenmesinin rol aldığını düşündürür.⁶ Gist ve ark., -SH grubunun etkilerini araştırmak amacıyla, kaptopril, ramiprilat ve ADE inhibitörü olmayan fakat -SH içeren sistein ve glutasyon ile yaptıkları çalışmada, tüm ilaç gruplarında koroner kan akımının arttığını, ramiprilat ile bu artışın daha az olduğunu göstermiş; böylece -SH grubunun koroner kan akımı üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini bildirmişlerdir.¹²

Biz de bu çalışma ile, -SH içeren ADE inhibitörü kaptopril ve -SH içermeyen ADE inhibitörü lizinopril kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda; her ikisinde de perfüzyon döneminde koroner kan akımını anlamlı ve eşdeğer arttırdığımızı bulduk. Reperfüzyon döneminde ise, 10.dakikada kaptopril grubunda koroner kan akımı perfüzyon dönemi ile aynı olduğu halde; lizinopril grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, fakat kaptopril grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Reperfüzyonun ilerleyen dakikalarında lizinoprilin oluşturduğu koroner kan akımındaki artış, ancak reperfüzyonun 20. dakikasında kaptoprilin oluşturduğu koroner kan akımıyla hemen hemen aynı olmuştur. Bu durum, kaptoprilin, klasik ADE inhibisyonu yanında, muhtemelen -SH grubuna bağlı başka bir mekanizmayla da, koroner kan akımını arttırdığını düşündürmüştür. Peroperatif ciddi koroner arter hastalığı olan veya tam revaskülarizasyon yapılamıyacak koroner arter hastaları ile, ventrikül hipertrofisi nedeniyle myokardın oksijen ihtiyacı artmış hastalarda, ADE inhibitörleri koroner kan akımını arttırıcı etkileri nedeniyle kullanılabilirler. Bu grup hastalarda; ADE inhibitörlerinin preoperatif dönemde oral başlanması ve kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında kardiyoplejiye ve başlangıç solüsyonuna eklenmesinin peroperatif mortalite morbiditeyi azaltabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmada diğer bulgumuz, her iki ilacın da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) şekilde kalbin oksijen tüketimini arttırmalarıdır. Gurevitch ve ark.da kaptopril ile yaptıkları çalışmada, bu ilacın kalbin oksijen kullanımını arttırdığını bildirmişlerdir.¹³ Buradan yola çıkarak ADE inhibitörlerinin kalbin oksijen kullanımını arttırıcı etkilerinden, -SH grubunun 1. derece sorumlu olmadığı kanısına vardık. İskemi sonrası dönemde koroner akım ve

kalbe gelen oksijen içeriği arttığında, oksijen kullanımı yetersiz olursa reperfüzyon hasarına neden olur.¹⁴ Her iki ADE inhibitörünün daha önce gösterilen serbest radikallere karşı koruyucu etkilerinden, diğer mekanizmaların yanında, kalbin oksijen kullanımını arttırmaları da rol oynayabilir.

Myokardda hücre hasarı olması; hücre içindeki enzimlerin hücre dışına çıkmasına neden olur.¹⁵ Bunun klinik sonucu, kanda bu enzimlerin yükselmesidir. İn vitro çalışmalarda ise kalpten süzülen sıvılarda bu enzimler yükselir. Gurvitch ve ark., reperfüzyon sıvısı ve kardiyoplejiye kaptopril eklenmesinin CPK salınımını azaltarak myokard üzerinde koruyucu etki oluşturduğunu bildirmişlerdir.¹³ Bagchi ve ark., kaptopril ile LDH ve CPK salınımlarının azaldığını göstererek, bu ilacın myokard koruyucu etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶ Zhang ve ark.da, hipertrofik ve normal kalplerde yaptıkları çalışmada, hipertrofik kalplerde renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun arttığını ve kaptopril ile CPK salınımının azaldığını ve bu koruyucu etkiden muhtemelen renin anjiyotensin sisteminin inaktivasyonunun sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷ Bu çalışmada, sadece kalpten süzülen sıvıdan örnek çalışıldığı için; arrest sonrası reperfüzyonun 15.dakikasında her üç grupta da enzimlerin yükseldiği gözlenmektedir. Kontrol grubunda bu yükselme, kaptopril ve lizinopril grubuna göre daha belirgindir. Bu durum her iki ilacında myokard hasarını azalttığını düşündürmektedir; ancak istatistiksel olarak anlamlılık gösterilememiştir. AST, sadece kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı artarken, ilaç gruplarında artmaması myokard hasarının ilaç gruplarında daha az olduğunun bir göstergesi olabilir. Reperfüzyonun 30.dakikasında myokard kendini toplamaya başlayarak enzimler tüm gruplarda tekrar düşmektedir. Bu düşme her iki ilaç grubunda, kontrol grubuna göre daha fazladır. Bu durumda her iki ilacın myokard üzerine olumlu etkilerini düşündürmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sonuç olarak; iki farklı ADE inhibitörü olan kaptopril ve lizinopril'in her ikisinin de koroner kan akımını anlamlı derecede yükselttiğini, myokardın oksijen tüketimini anlamlı olarak arttırdığını bulduk. Her iki ilaç da myokarddan iskemi sonrası hücre içi enzim salgısını azaltmakla beraber, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızdaki bulguların her iki ilaçta da birbirine yakın olması -SH grubunun bu sonuçlardan sorumlu ana mekanizma olmadığını düşündürdü. Riskli hasta gruplarında, özellikle KPB zamanı uzun sürmesi beklenen, preoperatif ağır iskemisi olan, pulmoner arter basıncı yüksek olan veya hipertrofik kalplerde; açık kalp cerrahisinden önce peroral ADE inhibitörlerinin başlanarak, başlangıç solüsyon ve kardiyoplejiye

plejiye eklenmesinin operatif riski azaltılabileceği kanısına vardık. Fakat kesin sonuca ulaşabilmek için, farklı ADE inhibitörleri ile deneysel çalışmaların ve ileride klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nalbantgil I. Angiotensin konverting enzim inhibitörleri. Istanbul, Tunç matbaacılık. 1989.
2. Kayaalp O. Peptid yapılı otokoidler ve antagonistleri. Tıbbi Farmakoloji 3. cilt. Ankara, Feryal Matbaacılık.1997.
3. Jaberansari MT, Baxter GF, Muller CA, Latouf SE. Angiotensin -converting enzyme inhibition enhances a subthreshold stimulus to elicit delayed preconditioning in pig myocardium. Am Coll Cardiol 2001;37:1996 -2001.
4. Maulik SK, Kumari R, Maulik M, Manchanda SC. Captopril and its time of administration in myocardial ischemic -reperfusion injury. Pharmacol Res 2001; 44:123.
5. Kayaalp O. Antihipertansif ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji 2. cilt.3. baskı. 1985. Ankara, Ulucan matbaası.
6. Huizer T, Weer P, Jong JW. Captopril inhibits an giotensin 1-induced coronary flow reduction in isolated rat heart but has also no effect on contractility or energy metabolism. Eur Heart J 1992; 13:109.
7. Birincioglu M, Aksoy T, Olmez E, Acet A. Protective effect of ADE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats: Is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs. Free Rad Res 1997; 27:389.
8. Opie L H. ACE inhibitors: Specific agent and pharmacokinetics. 1992. New York, A John Wiley&Sons inc. Publication.
9. Pasaoglu I, Bozer AY. Myokard korunması. Kalp hastalıkları ve cerrahisi. 1985. Ankara, Ayyıldız matbaası.
10. Anning PB, Grocott-Mason RM, Lewis MJ, Shah AM. Enhancement of left ventricular relaxation in the isolated heart by an angiotensin -converting enzyme inhibitor. Circulation 1985; 92: 2260.
11. Traquandi C, Riva E. Cardiac effects of sngiotensin I and angiotensin II: Dose response studies in isolated perfused rat heart. Pharmacol Res 1998; 37:57.
12. Gilst WH, Scholtens E, Graeff PA, Langen CD, Wesseling H. Different al influences of angiotensin -converting enzyme inhibitors on the coronary circulation. Circulation 1988; 77, 124.
13. Gurevitch J, Pevni D, Frolkis I, Matsa M, Paz Y, Mohr R, Yakirevich V. Captopril in cardioplegia and reperfusion. Protective effects on the i schemic heart. Ann Thorac Surg 1997; 63, 627..
14. Wood JA, Hanley HG, Entman JL. Biochemical and morphological correlates of acute experimental myocardial ischemia in the dog. IV. Early mechanisms during very early ischemia. Circ Res 1979; 44:52.
15. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Kirklin JW, Barratt -Boyes BG, editors. 2, 129. 1993. New York, Churchill Livingstone Inc.
16. Bagchi D, Iyengar J, Stockwell P, Das DK. Enhanced prostoglandin product ion in the ischemic -reperfused myocardium by captopril linked with its free radical scavenging action. Prostoglandins Leukot Essenty Fatty Acids 1989; 38:145.
17. Zhang YH, Xu SC. Captopril cardioplegia on myocardial protection in the hypertrophied rat hearts . Int J Cardiol 1994; 47:131.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hasan Berat Cihan
Turgut Özal Tıp Merkezi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi AD,
MALATYA
Tel: 422 3410660/3903
Fax : 422 3246557
e-mail: canege@ ttnet.net.tr