



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE SIK KULLANILAN
BETA BLOKERLERİN(NEBİVOLOL VE METOPROLOL)
VASKÜLER NİTRİK OKSİT DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Ekrem BAYAR
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Haşim ÜSTÜNŞOY**

Mayıs-2007

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE SIK KULLANILAN
BETA BLOKERLERİN(NEBİVOLOL VE METOPROLOL)
VASKÜLER NİTRİK OKSİT DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ekrem BAYAR
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Haşim ÜSTÜNŞOY

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca bilgi, deneyim, meslek sevgisi ile örnek aldığım; yetişmemde büyük emeği olan kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Haşim Üstünsoy' a, Prof. Dr. Bahadır Dağlar' a, Yrd. Doç. Dr. Adnan Celkan' a, Doç. Dr. Hakkı Kazaz' a, ve Yrd. Doç. Dr. Oktay Burma' ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum bütün asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas süresi boyunca bana desteğini ve sevgisini esirgemeyen değerli eşim Arzu Bayar' a da teşekkür ediyorum.

Dr. Ekrem BAYAR
GAZİANTEP 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VIII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Bypass Cerrahisi	3
2.2.1.Koroner Bypass Cerrahisi (Tarihçe)	3
2.2.2.Koroner Arter Bypass Endikasyonları	3
2.2.2.1.Asemptomatik / Hafif Angina	5
2.2.2.2.Stable Angina	5
2.2.2.3.Unstable Angina/Non-Q Miyokard İnfarktüs(MI)	6
2.2.2.4.ST SEGMENT YÜKSELMESİ (Q dalgası) İLE OLAN MI	6
2.2.2.5.KÖTÜ SOL VENTRİKÜL FONKSİYONU	6
2.2.2.6.YAŞAMI TEHDİT EDEN VENTRİKÜLER ARİTMİLER	7
2.2.2.7.Başarılı Olmayan Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty(PTCA)	7
2.2.2.8.GEÇİRİLMİŞ KORONER BYPASS CERRAHİSİ	7
2.3.Koroner By-Pass Cerrahisinde Kullanılan Greftler	8
2.3.1.Arteryel Greftler	8
2.3.1.1.İTA(İnternal Torasik Arter-İnternal Mamarian Arter)	8
2.3.1.2.Radial Arter	8
2.3.1.3.Gastoepiploik Arter	8
2.3.1.4.Diğer	9
2.3.2.Venöz greftler	9
2.3.2.1.Büyük Safen Ven(Vena Safena Manga)	9
2.3.2.2.Küçük Safen Ven(Vena Safena Parva)	9
2.3.2.3.Sefalik Ven(Vena Cephalica)	9
2.4.NİTRİK OKSİT	9

2.4.1.NO' in Biyosentezi ve Salınımı	12
2.4.2.NO' in Etkileri	14
2.4.3.NO' İN KLİNİKLE İLGİSİ	15
2.4.3.1. Kardiyovasküler sistem	15
2.4.3.1.1.Endotel Disfonksiyonu	16
2.4.3.2.Pulmoner Sistem	19
2.4.3.3.Santral Sinir Sistemi	19
2.4.3.4.İmmünite	20
2.5.BETA ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ	20
2.5.1.TEMEL FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ	22
2.5.1.1.Selektiflik	22
2.5.1.2.İntrinsik sempatomimetik etkinlik(İSE)	22
2.5.1.3.Lipofilik olma ve buna bağlı farmakokinetik farklar	23
2.5.1.4.Membran stabilize edici etki	23
2.5.1.5.Hibrid etkinlik	23
2.5.2.Beta Bloker' lerin Klinikte Kullanılışı	25
2.5.2.1.Akut miyokard enfarktüsünde kullanım(AMI)	26
2.5.2.2.AMI sonrasında sekonder koruma	26
2.5.2.3.Akut Koroner Sendromda Kullanım	27
2.5.2.4.Kronik, stable iskemik kalp hastalığında kullanım	27
2.5.2.5. Kronik kalp yetmezliğinde kullanım	27
2.5.2.6. Aritmilerde kullanımı	28
2.5.2.7.Ani kardiyak ölümün önlenmesinde	29
2.5.2.8.Hipertansiyon tedavisinde kullanım	29
2.5.2.9.Aort diseksiyonunda kullanım	30
2.5.3.Beta Bloker' lerin Yan Etkileri	30
2.5.3.1.Kardiyovasküler	30
2.5.3.2.Metabolik	30
2.5.3.3.Pulmoner	30
2.5.3.4.Santral Sinir Sistemi	30
2.5.3.5.Seksüel Disfonksiyon	31
2.5.3.4.Beta Bloker Kullanımının Kontraendikasyonları	31
2.6.NEBİVOLOL	31
2.6.1.Nebivolol	31

2.6.2.Nebivolol' un etkileri	35
2.6.3.Genel değerlendirme	36
3-GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1.Hasta seçimi	38
3.2.Cerrahi	39
3.3.İmmünohistokimya	39
3.3.1.Prosedür	39
3.3.2.Değerlendirme	41
3.4.İSTATİSTİK	41
4-BULGULAR	42
4.1.Demografik veriler	42
4.2.İMMÜNİSTOKİMYASAL BULGULAR	44
5-TARTIŞMA	51
6-SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7- KAYNAKLAR	56

ÖZET

KORONER BY-PASS CERRAHİSİNDE SIK KULLANILAN BETA BLOKERLERİN(NEBİVOLOL VE METOPROLOL) VASKÜLER NİTRİK OKSİT DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ekrem BAYAR, Uzmanlık Tezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY
Mayıs 2007, 61 Sayfa

Koroner by-pass cerrahisinde greft stenozu ile özellikle arteriyel greftlerde görülen greft spazmı halen ciddi sorun olmaya devam etmektedir. Metoprolol ve nebivolol β 1 adrenerjik reseptör bloker ilaçlardır. Nebivolol' un β 1 antagonist etkisine ilave olarak arteriyel ve venöz damar endotelinde nitrik oksit modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Nitrik Oksit(NO), plateletlerin ve diğer kan hücrelerin agregasyonunu ve adezyonunu inhibe edici primer rolü vardır ve esas kan akımını sağlayacak damar duvarının dilatasyonunu sağlar.

Koroner by-pass cerrahisi uygulanan 55 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, 3 gruba ayrılarak, preoperatif kullanılan metoprolol ve nebivolol' un, ilaç kullanmayan kontrol grubuna göre vasküler greftlerin endotelinde ve vazovazorumunda, NO düzeylerine ne şekilde etki ettiğinin araştırılması amaçlandı.

Sternumu uygun hastalarda LİMA preparasyonu, birden fazla koroner by-pass grefti planlanan hastalarda ilave olarak safen ven preparasyonu yapıldı. Bu greftlerden doku örnekleri alındı ve immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi.

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Ayrıca hasta grupları; diabetes mellitus(DM), hipertansiyon(HT), hiperlipidemi(HL) gibi risk faktörleri bakımından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

LİMA ve safen damarlarında hem endotelial hem de vazovazorum düzeyinde NO(nitrik oksit) aktivitesi en fazla nebivolol grubunda gerçekleşti. Metoprolol' un ise kontrol grubuna göre doku düzeyinde NO aktivitesini arttırmadığı gözlemlendi.

Bu veriler ışığında, açıkça kontraendikasyonun gösterilmediği olgularda nebivolol' un koroner by-pass cerrahisi öncesinde ve sonrasında kullanımı, β 1 selektif antagonist etkisine ilave olarak NO aracılı vazodilatör özelliğiyle greft patensinin sağlanmasında, güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter by-pass cerrahisi, Nitrik oksit, Beta bloker ilaçlar, Nebivolol

ABSTRACT**COMPARING THE EFFECTS OF FREQUENTLY USED BETA BLOCKERS (NEBIVOLOL, METOPROLOL) ON THE VASCULAR NITRIC OXIDE LEVELS OF THE CORONARY BY-PASS SURGERY PATIENTS**

Dr. Ekrem BAYAR, Residency Thesis, Department of Cardiovascular Surgery
Supervisor: Associate Prof. Dr. Hasim USTUNSOY
May 2007, 61 pages

Graft stenosis and graft spasm seen in arterial grafts are still an important problem in coronary artery by-pass surgery. Metoprolol and nebivolol are β_1 adrenergic blockers. Nebivolol plays an important role in the modulation of nitric oxide (NO) secretion in arterial and venous endothelium. NO primarily inhibits the aggregation and adhesion of platelets and other blood cells and contributes to the dilatation of vessels.

Fifty five patients undergoing CABG operation had been included to our study. Patients were separated to 3 groups. The effects of preoperative metoprolol and nebivolol administration on nitric oxide levels in vascular graft endothelium and vascular graft vasovasorum was compared with controls.

LIMA preparation was made in patients with suitable sternums. In patients with more than one coronary artery stenosis, saphenous ven were added. Tissue samples were collected from these grafts and evaluated by immunohistochemical methods.

There were not statistically significant differences in the age, sex, diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia parameters of the groups.

The highest activity in both endothelium and vasovasorum levels in LIMA and saphenous graft was measured in the nebivolol group. Metoprolol did not increase NO activity in tissue level when compared with the controls.

These findings suggest that nebivolol administration before and after coronary by-pass surgery (unless contraindicated) may be useful in the maintenance of graft patency by its NO mediated vasodilating effects.

Key Words: Coronary artery by-pass grafting, nitric oxide, beta receptor antagonists, nebivolol

KISALTMALAR

ACC	: American College of Cardiology
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arginin
AHA	: American Heart Association
AMI	: Akut Miyokard Infarktüs
BSV	: Büyük safen ven
DM	: Diabetes Mellitus
ED	: Endotel Disfonksiyonu
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
EF	: Ejeksiyon Fraction
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: European Society of Cardiology
IFNγ	: İnterferon gamma
IL-1	: İnterlökin 1
İMA	: İnternal Mammarian artery
İTA	: İnternal Thorasic Artery
İSE	: İntrensek Sempatometik Etki
HRP	: Hourse Radish Peroxidase
KABG	: Koroner Arter By-Pass Greftleme
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KKY	: Kronik Kalp Yetmezliği
KSV	: Küçük Safen Ven
LAD	: Left Anterior Descending

LDL	: Low Density Lipoprotein
LMCA	: Left main coronary artery
L-NAME	: N ^G -Monomethyl-L-Arginine Methyl Ester
L-NMMA	: N ^G -Monometil-L-Arginin
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NMDA	: N-Metil -D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NYHA	: New York Heart Association
PTCA	: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVEF	: Sol Ventrikül-Ejection Fraction
MI	: Miyokard Infarktüs
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
WPW	: Wolf-Parkinson-White

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Uzlaşma sınıflaması(AHA ve ACC tarafından belirlenen)	4
Tablo 2.	Asemptomatik ve hafif anjina pektoriste KABG endikasyonları	5
Tablo 3.	Stable anjina pektoriste KABG endikasyonları	5
Tablo 4.	Unstable anjina pektoriste KABG endikasyonları	6
Tablo 5.	Miyokard enfarktüsünde KABG endikasyonları	6
Tablo 6.	Kötü sol ventrikül fonksiyonlarının eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları	6
Tablo 7.	Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilerin eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları	7
Tablo 8.	Başarısız PTCA' da KABG endikasyonları	7
Tablo 9.	Önceden geçirilmiş KABG'de tekrar KABG endikasyonları	7
Tablo 10.	β_1 ve β_2 reseptörlerin efektör organ dağılımı ve etkileri	21
Tablo 11.	Beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılması	24
Tablo 12.	Uzlaşma sınıflaması(ESC tarafından belirlenen)	25
Tablo 13.	Kanıtların seviyesi(ESC tarafından belirlenen)	25
Tablo 14.	AMI' de beta bloker kullanımı	26
Tablo 15.	Enfarktüs sonrasında ikincil koruma için beta blokerlerin kullanımı	26
Tablo 16.	ST segmenti yükselmemiş akut koroner sendromda beta bloker kullanımı	27
Tablo 17.	Kronik, stable iskemik kalp hastalığında beta bloker kullanımı	27
Tablo 18.	Kronik kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı	28
Tablo 19.	Aritmilerde beta bloker kullanımı	28

Tablo 20.	Ani kardiyak ölümün önlenmesinde beta bloker kullanımı	29
Tablo 21.	Hipertansiyon tedavisinde beta bloker kullanımı	29
Tablo 22.	Aort diseksiyonunda beta bloker kullanımı	30
Tablo 23.	Gruplar arasında cinsiyet dikkate alınarak karşılaştırma	42
Tablo 24.	Gruplar arasında DM dikkate alınarak karşılaştırma	42
Tablo 25.	Gruplar arasında HT dikkate alınarak karşılaştırma	43
Tablo 26.	Gruplar arasında HL dikkate alınarak karşılaştırma	43
Tablo 27.	Hasta damar sayısı bakımından karşılaştırma	44
Tablo 28.	Safen ven endotel düzeyinde NO aktivitesi	44
Tablo 29.	Safen vazo vazorum düzeyinde NO aktivitesi	45
Tablo 30.	LİMA endotel düzeyinde NO aktivitesi	46
Tablo 31.	LİMA Vazo Vazorum Düzeyinde NO aktivitesi	46

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Nitrik oksit sentazın aktive edilerek NO sentezlenmesi ve NO' in etkisi_ **10**
- Şekil 2.** L-Argininden NO biyosentezi_____ **12**
- Şekil 3.** iNOS' ın aktive edilerek NO salınımı_____ **15**
- Şekil 4.** Nebivolol' un kimyasal yapısı_____ **32**

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** LİMA endotel (grade 2) NO aktivitesi (X 20 büyütme, immünohistokimya, DAB kromojen) **47**
- Resim 2.** LİMA vazovazorum (grade 2) NO aktivitesi (X 40 büyütme, immünohistokimya, DAB kromojen) **47**
- Resim 3.** LİMA endotelde grade 1 NO aktivitesi(X 10 büyütme, immünohistokimya, DAB kromojen) **48**
- Resim 4.** LİMA vazovazorum (grade 1) NO aktivitesi(X 40 büyütme **48**
immünohistokimya, DAB kromojen)
- Resim 5.** LİMA endotel ve vazovazorum (grade 0) NO aktivitesi(X 20 büyütme **49**
immünohistokimya, DAB kromojen)
- Resim 6.** Safen ven endotel (grade 2) NO aktivitesi(X 20 büyütme immünohistokimya, **49**
DAB kromojen)
- Resim 7.** Safen ven vazovazorum (grade 2) NO aktivitesi (X40 büyütme **50**
immünohistokimya, DAB kromojen)

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı, miyokardın oksijen gereksinimi ve alabildiği oksijen arasındaki dengesizlikten kaynaklanan kalp hastalığıdır.

Klinik endikasyonlarına göre, iskemik kalp hastalığının tedavi seçeneklerinden birisi de koroner arter by-pass greftlemedir(KABG). Koroner arter bypass cerrahisi günümüzde tüm dünyada yaygın ve sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ülkemizde yılda ortalama 25.000 açık kalp ameliyatı yapılmakta ve bunların da %70' ini koroner arter bypass ameliyatları oluşturmaktadır(1).

β adrenoseptör antagonistleri, geçmişten buyana esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan ve kan basıncını düşürücü etkileri klinik çalışmalarla ispatlanmış, kardiyovasküler hastalık riskini azaltan ilaçlardır(2,3,4). Beta blokerler, koroner arter hastalığının çeşitli klinik durumlarında(stable anjina, unstable koroner sendrom, miyokard enfaktüsü gibi) faydalı etkileri bulunmaktadır(2,3,4). İskemik kalp hastalığı olan kişilerde beta bloker ajanlar, kalbin kontraksiyon gücünü ve iletim hızını azaltarak kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltırlar(3). Bu hastalarda belirgin klinik rahatlama sağlarlar. Koroner arter hastalığı olan kişilerde β 1 adrenerjik reseptör blokerleri, kardioselektif olması ve bilinen kontraendikasyonu yoksa klinik uygulama dozlarında diğer sistemlere çok az etkisi olduğundan tercih edilmektedirler(3, 5).

Metoprolol ve nebivolol β 1 adrenerjik reseptör bloker ajanlardandır. Nebivolol' un β 1 antagonist etkisine ilave olarak arteriyel ve venöz damar endotelinde nitrik oksit modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir(3, 6, 7, 8, 9,10).

Endothelium Derived Relaxing Factor' un (EDRF) bulunmasıyla ki "daha sonra bu maddenin nitrik oksit(NO)" olduğu keşfedilmiştir, damar kontraksiyon direncinin bu mediatör sayesinde vazodilatasyona dönüşmesi ile vazokontrol mekanizma tekrar kıymetlenmiştir(11). NO, tamamıyla yeni sinyal moleküle ilk örnektir ve klasik mediatör kavramından farklıdır(12, 13, 14). NO, kovalent bağlı oldukça basit radikal bir gazdır. [Klasik mediatörler, kompleks yapıya sahip ve etkilerini göstermek için uygun reseptöre bağlanmaları gereklidir.] NO ise depolanmaz ama oluştuğu yerden serbestçe dağılır. Halbuki klasik mediatörler sıklıkla depolanır ve spesifik olarak salgılanır. NO damar düz kas hücrelerinin, aralarında aterosklerozun da yer aldığı çeşitli patolojik durumlardan

sonra ortaya çıkan anormal proliferasyonunu baskılamak yoluyla vasküler homeostazda kilit rol oynar (15,16). NO ayrıca, homeostazi, trombosit ve lökositlerin arter duvarı ile ilişkilerini, vasküler tonus ve proliferasyon ile kan basıncını düzenler. NO, önceden fizyolojik antagonistlere maruz bırakılarak oluşturulan vazokonstriktör etkinin vazodilatör mediatörüdür. İnsanlarda NO sentaz inhibitörleri kullanılarak fizyolojik kan basıncı kontrolünü de kapsayan L-arginin/NO mekanizmaları açıkça gösterilmiştir(17).

Çalışmamızda β 1 adrenerjik reseptörü olan metoprolol ve nebivolol' un NO düzeyi üzerine etkisini ölçmek amaçlandı. Bu amaçla, koroner arter lezyonu nedeniyle koroner by-pass cerrahisi uygulanan 55 hasta 3 gruba ayrılarak, preoperatif kullanılan metoprolol ve nebivolol' un, ilaç kullanmayan kontrol grubuna göre vasküler greftlerin endotelinde ve vazovazorumunda, NO düzeylerine ne şekilde etki ettiğinin araştırılması gerçekleştirildi.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Bypass Cerrahisi

2.2.1.Koroner Bypass Cerrahisi (Tarihçe)

Aterosklerotik koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavi 1935 yılında Beck' in pektoral kasın pediküllü greftini kalbin üzerine dikmesi ile başlamıştır(1, 18). 1941 yılında Beck aynı amaçla koroner sinüsün daraltılması, perikardın ve epikardın mekanik veya kimyasal(perikard içerisine asbest veya trikloresidik asit uygulaması) olarak aşındırılması ve epikard üzerine mediastinal yağ dokusu yerleştirilmesi gibi teknikler yayınlamıştır(1). 1951 yılında Vineberg, internal torasik arteri(İTA) direkt olarak miyokard içerisine implante etmiştir(1). 1950' lerin ortalarında Murray, İTA –koroner arter anastomozları ilk deneysel çalışmalarını yayınlamıştır(1). Bailey, 1950' lerin sonlarında direkt koroner endarterektomileri tarif etmiştir(1). Senning ise 1961 yılında stenotik bir koroner artere uyguladığı anjiyoplastiyi yayınlamıştır(1). Sones ve Shirey ise 1962 yılında koroner anjiyografi alanında uyguladıkları yenilikler ile, koroner arterlerdeki darlıkların yerlerinin kesin olarak gösterilmesini sağlayarak koroner cerrahisinin önünü açmışlardır. 1962 yılında Sabiston ilk aorto-koroner bypass hastasını bildirmiştir(1). Garrett ve DeBakey ise 1964 yılında yaptıkları aorto-koroner bypass ameliyatını 1973 yılında yayınlamışlardır(1). 1964 yılında Kolesov ilk LİTA-LAD(sol anterior inen dal) op-pump anastomozunu gerçekleştirmiştir(1). 1968 yılında ise Favaloro koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalardan büyük seri yayınlamıştır(1). 1970' lerin başından itibaren aorto-koroner venöz bypasslar ile birlikte İTA-koroner anastomozlarının yapılması popüler olmaya başlamış ve günümüzde en çok yapılan ameliyatlardan birisi haline gelmiştir(1).

2.2.2.Koroner Arter Bypass Endikasyonları

Koroner bypass endikasyonları sürekli olarak güncellenen American Heart Association(AHA) ve American Collage of Cardiology(ACC) tarafından belirlenmektedir. AHA ve ACC' nin belirlediği koroner bypass endikasyonlarına genel olarak bakıldığında miyokard revaskülarizasyonu için endikasyonlar net olarak belirlenmiş olup, anatomik kriterlere dayanmaktadır(19). Bu temel kriterleri sıralarsak:

1-Miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi fizyolojik sekeller birlikte olsun veya olmasın sol ana koroner arter hastalığı,

2-Çok damar koroner arter hastalığı ve proksimal LAD' yi içeren iki damar hastalığı

Koroner bypass yapılacak damarların darlığı kural olarak; kesit alanı % 70 ya da anjiyografide % 50'den fazla olmalıdır. Bu olmadığında doğal koroner akım baskın olacağından greft açıklığı yarışma nedeniyle tehlikeye girecektir(1, 19).

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Greft (KABG) endikasyonlarında görüşler; tedavide fikir birliği, çelişki veya fikir ayrılığı; ve yararlı olmadığı, hatta zararlı olabileceği şeklinde 3 sınıfa ayrılmıştır(19).(Tablo 1)

Tablo 1: Uzlaşma Sınıflaması(19)

Sınıf I: Bir işlem veya tedavinin faydalı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel fikir birliğinin olduğu durumlardır.
Sınıf II: Bir işlem veya tedavinin fayda ve etkisine dair çelişen kanıtların ve/veya fikir ayrılıklarının olduğu durumlardır:
Sınıf IIa: Kanıt veya fikirlerin ağırlığı faydalı veya etkili olduğu yönündedir.
Sınıf IIb: Fayda veya etki, kanıt veya fikirler ile az desteklenmektedir.
Sınıf III: Bir işlem veya tedavinin faydalı veya etkili olmadığına, hatta bazen zararlı olabileceğine dair kanıt ve/veya genel fikir birliği olduğu durumlardır.

Çok damar koroner arter hastalığında miyokardın revaskülarizasyonu için cerrahi tedavi en etkili ve uzun süreli bir çözümdür(Sınıf I).

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Greft (KABG) endikasyonlarının angina durumuna göre ana hatları(1, 18):

2.2.2.1.Asemptomatik / Hafif Angina

Tablo 2: Asemptomatik ve hafifi angina pektoriste KABG endikasyonları(19)

Sınıf I:	1-Sol ana koroner arter darlığı 2-Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri(Proksimal LAD ve proksimal Circumflex \geq %70 darlık) 3-Üç damar hastalığı
Sınıf IIa:	Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı
Sınıf IIb:	Proksimal LAD'yi içermeyen ve bir veya iki damar hastalığı

2.2.2.2.Stable Angina

Tablo 3: Stable angina pektoriste KABG endikasyonları(19)

Sınıf I:	1-Sol ana koroner arter darlığı 2-Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri(Proksimal LAD ve proksimal Circumflex \geq %70 darlık) 3-Üç damar hastalığı 4-Proksimal LAD darlığı da olan iki damar hastalığı ve EF:< %50 veya kanıtlanabilir iskemi 5-Proksimal LAD darlığı olmayan bir veya iki damar hastalığı, ancak risk altındaki alan büyük ve non-invaziv testlerde risk kriteri yüksek 6-Medikal tedaviye dirençli kısıtlayıcı angina
Sınıf II:	1-Proksimal LAD darlığı ve tek damar hastalığı 2- Proksimal LAD darlığı olmayan bir veya iki damar hastalığı,ancak risk altındaki alan orta büyüklükte ve kanıtlanabilir iskemi mevcut
Sınıf III:	1- Hafif semptomları olan ve semptomlarının miyokardiyal iskemiye bağlı olma ihtimali düşük olan hastalarda kritik olmayan proksimal LAD darlığı ile birlikte bir veya iki damar hastalığı a)Sadece çok küçük bir viable miyokard bölgesi mevcut b)Non-invaziv testlerde gösterilebilen iskemi yok 2- Sınırdaki (borderline) koroner darlığı; LMCA dışında %50-60 darlık ve non-invaziv testlerde gösterilebilir iskemi yok. 3- Kritik olmayan koroner darlığı(<%50)

2.2.2.3.Unstable Angina/Non-Q Miyokard İnfarktüs(MI)

Tablo 4: Unstable angina pektoriste KABG endikasyonları(19)

<p>Sınıf I:1-Sol ana koroner arter darlığı 2-Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri(Proksimal LAD ve proksimal Circumflex \geq%70 darlık) 3-Medikal tedaviye rağmen devam eden iskemi</p>
<p>Sınıf IIa:Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı</p>
<p>Sınıf IIb:Proksimal LAD'yi içermeyen ve bir veya iki damar hastalığı</p>

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Graft (KABG) endikasyonlarının özel durumlara göre ana hatları(1,18):

2.2.2.4.ST SEGMENT YÜKSELMESİ (Q dalgası) İLE OLAN MI

Tablo 5: MI' nde KABG endikasyonları(19)

<p>Sınıf I: Endikasyon yok</p>
<p>Sınıf IIa:Medikal tedaviye rağmen devam eden iskemi</p>
<p>Sınıf IIb:1- ilerleyen kalp yetmezliği ve risk altında olan uzak bir bölge 2- 6-12 saat içerisinde primer reperfüzyon</p>
<p>Sınıf III:Geç primer reperfüzyon(>12 saat)</p>

2.2.2.5.KÖTÜ SOL VENTRİKÜL FONKSİYONU

Tablo 6: Kötü sol ventrikül fonksiyonun eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları(19)

<p>Sınıf I:1-Sol ana koroner arter darlığı 2-Sol ana koroner arter darlık eşdeğeri(Proksimal LAD ve proksimal Circumflex \geq%70 darlık) 3- Proksimal LAD darlığı ve iki veya üç damar hastalığı,</p>
<p>Sınıf IIa: Belirgin canlı bölge ve kontraktıl olmayan miyokard,</p>
<p>Sınıf III: Aralıklı iskemi ve revaskülarize edilebilecek belirgin viable bir miyokard lehine bulgusu olmayan kötü sol ventrikül fonksiyonları</p>

2.2.2.6.YAŞAMI TEHDİT EDEN VENTRİKÜLER ARİTMİLER

Tablo 7: Ciddi ventriküler aritmilerinin eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları(19)

Sınıf I: 1-Sol ana koroner arter darlığı 2-Üç damar hastalığı
Sınıf IIa: 1-Bypass yapılabilir bir veya iki damar hastalığı 2-Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı
Sınıf III: Skar olan ve iskemi bulgusu olmayan ventriküler taşikardi

2.2.2.7.Başarılı Olmayan Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty(PTCA):

Tablo 8: Başarısız PTCA' de KABG endikasyonları(19)

Sınıf I: 1-Önemli büyüklükte bir bölgenin risk altında olduğu devam eden iskemi, 2- Şok
Sınıf IIa: 1- Kritik pozisyonda yabancı cisim, 2- Koagülopati ile birlikte oluşan şok, daha önce sternotomi yapılmamış,
Sınıf IIb: Koagülopati ile birlikte oluşan şok daha önce sternotomi yapılmış
Sınıf III: 1-iskeminin yokluğu 2-Hedef anatomiden veya no-reflow durumundan dolayı revaskülarize edememe

2.2.2.8.GEÇİRİLMİŞ KORONER BYPASS CERRAHİSİ

Tablo 9: Önceden geçirilmiş KABG'de tekrar KABG endikasyonları(19)

Sınıf I: Medikal tedaviye yanıtız kısıtlayıcı angina
Sınıf IIa: Risk altında büyük bir bölge ve bypass yapılabilir distal damar
Sınıf IIb: Çalışan LİMA-LAD grefti, LAD alan dışında iskemi, ancak agresif medikal veya perkütan tedavi uygulanmamış

2.3.Koroner By-Pass Cerrahisinde Kullanılan Greftler

Koroner by-pass cerrahisinde arteriyel ve venöz greftler olmak üzere 2 ana tip greft kullanılır.

2.3.1.Arteriyel Greftler

2.3.1.1.İTA(İnternal Torasik Arter-İnternal Mamarian Arter)

Koroner arterin çapına ve histoloji yapısına benzerlikler gösteren İMA, koroner by-pass cerrahisinde özellikle 60 yaşlar altında kontraendikasyon yoksa rutin kullanılan greftlerdendir. İMA, subklavien arterin dalıdır ve sahip olduğu farklı moleküller ve hücresel nitelikler ile ateroskleroza karşı direnç oluşturarak uzun dönem açık kalma oranlarına katkıda bulunur. Bir yıllık açık kalım oranlarına bakıldığında İMA-LAD anastomozunda %92-97 arasında değişmektedir. Bu oran 5 yılda %88-96, 10 yılda %88-93 arasında değişmektedir(18). Klinikte genelde İMA, pediküllü greft olarak LAD' ye by-pass yapılır. Bazı durumlarda İMA serbest greft olarak da kullanılabilir. Diabetik ve obez hastalarda İMA çıkarılması, sternal iyileşmeyi geciktirebilmektedir(1,18).

2.3.1.2.Radial Arter

İlk defa Carpentier(20) tarafından 1971 yılında kullanılan bu greft o yıllarda erken dönemdeki sonuçlarının iyi olmaması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir. 1990 yılların başlarında da tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Calafiore ve arkadaşları(21) 1995 yılında radial arteri kullanarak yaptıkları koroner by-pass serilerini bildirmişler ve greft açıklığının anjiyografik olarak, ilk 30 günde % 100 ve ilk 1 yıl içinde % 94,1 olarak rapor etmişlerdir. Radial arterin, arteriyel greft olması nedeniyle safen ven grefte bariz üstünlüklerinin olmasına rağmen, vazospazma cevabı yüksek media tabakası bulunmaktadır. Bunu önlemek için çeşitli vazodilatör ilaçlar topikal ve sistemik olarak kullanılmaktadır. Radial arter çıkarılmasında Randall Wolf tarafından belirlenen allen testi ile elin beslenmesi değerlendirilir(1,18).

2.3.1.3.Sağ(Right) Gastroepiploik Arter

Tam arteriyel revaskülarizasyon planlanan hastalarda 3. veya 4. greft olarak kullanılır. Gastroepiploik arterin çıkarılmasının güçlüğü, ilave zaman alması ve

abdominal komplikasyonlar gelişme ihtimali gibi nedenlerden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Gastroepiploik arter pediküllü greft olarak kullanılır. Gastroepiploik arterle ilgili hücresel histolojik olarak yapılan çalışmalarda biyolojik özelliklerinin ve çapının İMA' ya benzer özellikleri göstermesine rağmen vazospazm eğilimi olduğunu göstermektedir(1,18). Açık kalma oranları % 70-90 arasındadır(18).

2.3.1.4.Diğer

Inferior epigastrik arter, ulnar arter, splenik arter, lateral femoral sirkumfleks arter, sol gastrik arter gibi arteryel greftler de total arteryel revaskülarizasyon düşünüldüğünde ya da İTA ve/veya radial arter kullanımında ve varsa koroner by-pass cerrahisi için kullanılabilir(1).

2.3.2.Venöz greftler

2.3.2.1.Büyük Safen Ven(Vena Safena Manga)

Vena safen magna koroner by-carrahisinde LİMA ile birlikte en sık kullanılan grefttir. Büyük safen venin(BSV) çıkarılmasının kolaylığı ve vazospazm gözükmemesi greftin avantajlarından. Ancak venöz greft olması nedeniyle baro travmaya dayanıksızdır. Barotravma ve yırtıklar nedeniyle greft açıklığı arteryel greftlere göre daha azdır. Ayrıca proksimal ve distal anastomozlar arasında çap uyumsuzluğu bulunmaktadır(1, 18).

2.3.2.2.Küçük Safen Ven(Vena Safena Parva)

Büyük safen vende variköz genişlemeleri olan veya daha öncesinden her iki bacakta BSV' nin kullanıldığı durumlarda çıkarılır(1).

2.3.2.3.Sefalik Ven(Vena Cephalica)

Diğer venöz greftlere son seçenek olan grefttir.Sefali ven daha ince duvarlıdır ve anevrizmal dilatasyon eğilimi vardır(1, 18).

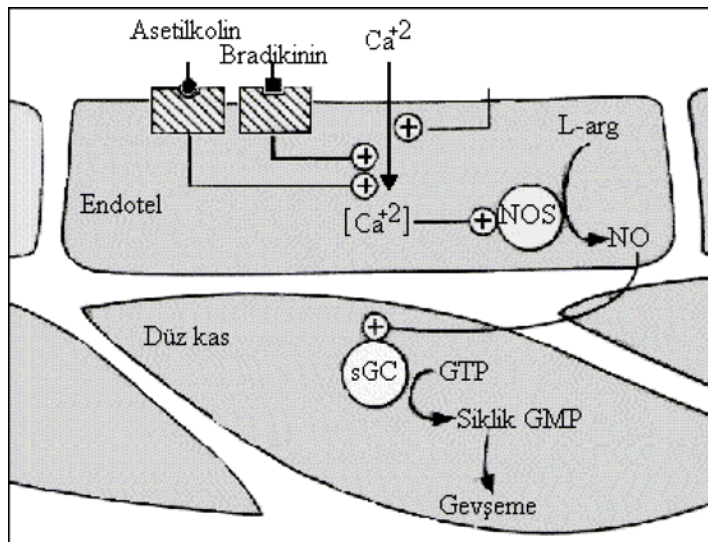
2.4.NİTRİK OKSİT

20 yıl öncesine kadar NO, motorlu araçların egzozundan kaynaklanan, asid yağmurlarına neden olan ve ozon tabakasına zarar veren zararlı bir gaz olarak bilinmekteydi. Ancak şimdi biyolojistler tarafından memeli fizyolojisine etkileri bakımından favori olarak görülmektedir(12, 13). Yüksek konsantrasyondaki NO oksijensiz

ortamda oldukça stabil olup suda erime özelliği gösterirken, düşük konsantrasyondaki NO, oksijen varlığında bile stabildir(13).

1980' de Furchgott ve Zawadzki (11) izole arteryel halkalarda endotel varlığında, asetilkolinin vazodilatör etkisi olduğunu gösterdiler. Endoteli alınmış arteryel halkada ise asetil kolinin vasorelaksan etkisi önlenmekte ve hatta kontraksiyona neden olmaktadır. Endotel hücrelerinin stimülasyonu; Furchgott ve arkadaşlarının EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) olarak adlandırdığı substantın salınımına neden olmaktadır(12). EDRF, Buffer solüsyonunda yarı ömrü saniyeler olan yüksek oranda unstable moleküldür. EDRF, süperoksit dismutaz yoluyla oksihemoglobini inaktive eder(12).

EDRF' nin kimyasal doğası 1987 yılına kadar keşfedilememiştir. Furchgott(22) ve Ignarro(23) bağımsız olarak yaptıkları çalışmalarda NO ile EDRF' nin benzer biyolojik özellikler gösterdiklerini buldular. Moncada ve arkadaşları(24, 25) eş zamanlı biyoanaliz ve kimyasal analiz yoluyla NO ile EDRF' nin aynı biyolojik aktiviteleri olduğunu ve L-arginin prekürsörleri olduğunu gösterdiler. Needleman ve arkadaşlarından(26) buyana bilinmektedir ki Ignarro' nun bu ilaçları, hedef hücrelerdeki nitrosotiyol ve/veya NO' e metabolize oluyordı. EDRF/NO' in her ikisi de nitrovazodilatör etkilerini cGMP stimülasyonu ile olmaktadır. cGMP, protein kinazı aktive eder ve myozinin hafif zincirindeki defosforilasyona sebep olur ve kas relaksasyonu gerçekleşir(12, 13).



Şekil 1. Nitrik Oksit Sentaz' in aktive edilerek NO sentezlenmesi ve NO' in etkisi(13)

1916' da endojen nitrat üretimi, insan diet balansı çalışmalarıyla sindirim yoluyla alındığından daha fazla ekskrete edildiğinin gösterilmesiyle bulunmuştur. Geçen süre içinde NO_3^- (nitrat), intestinal mikroorganizmalarda üretildiği ve memeli biyolojisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir(12). Tannenbaum ve arkadaşları(27) intestinal sistemin haricinde biosentez ile üretildiğini tespit ettiler. Ratlardaki nitrat seviyesinin, bakteriyel toksin enjeksiyonunu takiben 10 kat arttığı gösterilmiştir. Epizodik ateş periyotlarında nitrat ekskresyonu 9 kat artmaktadır. Makrofajlar, immün sistem uyarıldığında fazla miktarda nitrit ve nitrat üretebilmektedirler(12). Sık olmayarak nitrojenin bu bileşenlerinden guanidino L-arginin grubunun terminal nitrojenlerinden biri olarak bulunmuştur. Anjinada kullanılan gliseril trinitrat gibi ilaçların faydalı etkileri 1867 yılından buyana bilinmektedir. Bu ilaçlar damar duvarındaki muhtemelen endojen NO eksikliğinde NO serbestleşmesini sağlayarak etki ederler(12).

Nitrik Oksit (NO); prostasiklin, tromboksan, endotelin, anjiotensin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, reaktif oksijen türleri (ROT) ve diğer serbest radikaller, [bradikinin gibi] daha başka pek çok vazoaaktif endojen bileşiklerle de etkileşime girer (15, 16, 28).

Nitrit / Nitrat jenerasyonu L-argininden kaynaklanmakta ve N^G -Monometil-L-Arginin(L-NMMA) analogları ile inhibe olmaktadır. Nitrit / Nitrat' lar, makrofajlar stimüle olduğunda öldürücü aktiviteleri olur. Bu molekülün sitotoksik etkileri, intermedietler ve unstable NO ile olmaktadır(12, 13).

Çok sayıda endojen vazoaaktif substantlar, EDRF' nin salınımı sonrasındaki etkileri sonucunda bulunmuştur ve endotel bağımlı vazodilatasyon olarak anılmaktadır(12, 13). Bunlar; bradikinin, histamin, adenin nükleotidler, trombin, substant P ve 5-hidroksitriptamindir. Mekanik zorlama, akım, shear stress ve hipoksi gibi faktörler, endotel hücrelerinden EDRF salınımına neden olmaktadır.

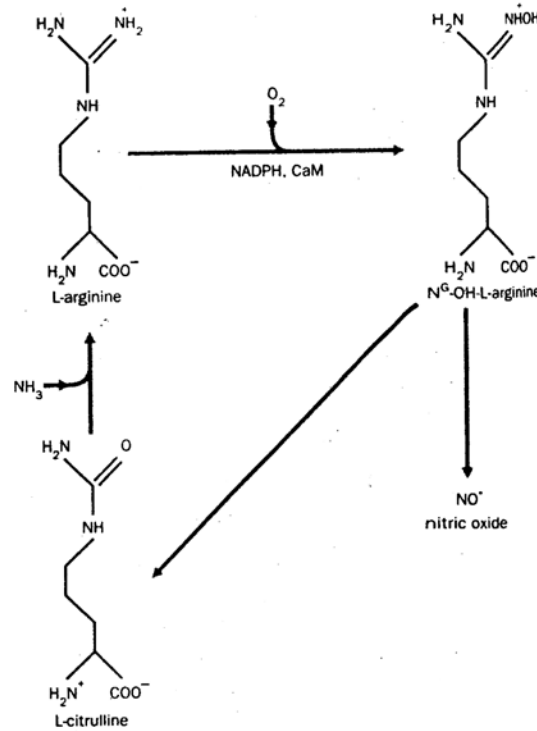
Anatomik olarak keşfinden beri endotel, Furchgott ve arkadaşları endotele bağımlı vasküler fonksiyonu tanımlayınca dek kan ve dokular arasındaki bir fiziksel bariyer olarak görülmüştür(28). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar, hiperkolesterolemi ve hipertansiyonun koroner endotel fonksiyonu üzerinde nasıl sinerjistik olumsuz bir etki gösterdiklerini vurgulamaktadır (29). EDRF/NO sistemi, çoğu dokuda fizyolojik olarak önemli olmaya başlayan regülatör sistem olarak kabul edilmektedir.

2.4.1.NO'nun Biyosentezi ve Salınımı

NO biyosentezinin başlangıç basamağı, L-arginindeki guanidino grubundaki nitrojenin hidroksilasyonudur. Bu reaksiyon, Nitrik oksit sentaz(NOS) ile katalizlenir. Bu oluşumda NO içerisinde moleküler oksijen girer ve sitrülün oluşur. 5 elektron oksidasyonunun olduğu reaksiyon, redükte piridin nükleotid, redükte biopteridin ve kalmodüline ihtiyaç gösterir(12). Bazı koşullarda lokal selüler L-arginin seviyesi, optimal NO biyosentezi için yeterli olmayabilir. L-arginin infüzyonu hipertansif kişilerde hipotansif etkiler gösterir ve endotel bağımlı relaksasyonun düzelmesini sağlar(12, 13, 14, 17, 30).

NOS' ın iki önemli izoformu belirlenmiştir(12, 13). En önemlisi olan konstitütif NOS (cNOS), endotelyumda ve nöral dokuda bulunur. Diğer enzim ise indüklenbilir NOS (iNOS), vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde ve aktive immün hücrelerde bulunur.

NOS 'ın diğer sınıflamasında; nöronal NOS(NOS I), indüklenbilir NOS(NOS II) endotelyal NOS(NOS III) olarak üç sınıfa ayrılmıştır(14, 31)



Şekil 2: L-Argininden NO biyosentezi(12)

Konstitütif enzimlerin birbirine yakın özellikleri vardır(12, 13, 14, 32). Bunlardan biri endotelyal enzim, diğeri ise nöral enzimdir(bazı santral nöronların ve periferel nöronların uç kısmında nonadrenerjik ve nonkolinerjik (NANC)). Bu enzimler az miktarda NO sentezlerler. NOS içeren hücreler, asetil kolin(endotelyal hücreler) veya glutamat (serebellar hücreler) ile stimüle olduğunda, reseptör aktivasyonu ile sitozolik Ca artar ve NOS aktive olarak NO oluşumu sağlar. Bu küçük lipofilik molekül, hücre membranlarından serbestçe geçer ve komşu hedef hücreye etkilerini gösterebilir. Endotelyal hücrelerden salınan NO' in, vasküler düz kas hücrelerine derhal etki etmesi örnek olarak verilebilir(4, 12, 13, 31, 33).

NOS aktivatörleri; nöronlardan salınan asetil kolin, bradikinin, eksitatör aminoasitler ve plateletlerden salınan trombin, ADP, serotonin gibi substantlardır(12). Farmakolojik aktivatörler; kalsiyum ionoforları, formüle edilmiş peptidler ve forbol esterleridir. Endotelyal NOS, endotel hücrelerinin agonistle stimülasyonunu takiben posttransisyonel modifikasyona gittiği daha önceden gösterilmiştir(34). Bu şekilde agonistle indüklenmeyle oluşan fosforilasyon sitozol membranından enzim translokasyonu ile ilişkilidir.

iNOS, fonksiyonel olarak kalsiyumdan bağımsız olmasıyla cNOS' dan farklıdır. Makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre grubunda fonksiyonel farklılıklar gösterilmiştir. iNOS'un esas karakteristiği, sürekli büyük oranda NO açığa çıkarmasıdır(9, 12, 13, 14). Tam olarak indüklenmiş makrofajlardan birim zamandaki NO miktarı, endotelyal hücrelerdeki NOS ile açığa çıkan NO miktarından 1000 kat daha fazladır. İnaktive immün hücrelerdeki NO' nun rolü, harekete geçtiğinde öldürücü molekül olmasıdır. Fazla miktarda NO salınması hedef hücrenin letal oksidatif injuri ile infazı anlamına gelir(12, 13).

cNOS da indüklenebilir veya up-regüle olabilir. Köpeklerdeki kronik egzersizin, endotelyal hücre NO gen ekspresyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir(34). Bu da faktörlerden bir tanesi olan egzersizin faydalı etkilerini göstermektedir.

L-argininden NO sentezlenmesi, L-arginin analoglarıyla inhibe olabilir(12, 13, 14). Buna örnek olarak N^G-Methyl-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) ve N^G-nitro-MonoMethyl-L-arginin (L-NMMA) verilebilir. Bunlar L-argininle yarışarak NOS' ın aktif kısmına etki ederler. L-NMMA' nın etkisi ortama fazla miktarda L-arginin konulmasıyla

tersine döndürülebilir. NOS inhibitörleri, NO' in fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerdeki temel rolünü belirlenmesinde faydalıdır. NOS inhibitörleri laboratuvar hayvanlarında periferel vasküler rezistansı artırır ve kan basıncını yükseltir(30). Bu şekilde arteryel kan basıncının sürekli salınan NO' den etkilendiği gösterilmiştir. NOS inhibitörleri; guanidino grup içeren veya L-arginin analoglarıdır. Hem cNOS' ı hem de iNOS' ı inhibe ederler. Deneysel sistemde NO, ortama oksihemoglobin ilave edildiğinde veya NO' in etkisini gösterdiği gunilat siklazı bloke eden metilen mavisi ile inhibe olabilmektedir.

L-NMMA gibi metilenmiş L-arginin analogları ve renal yetmezlikte endojen olarak bulunan N^G-dimetil-arginin araştırılmaktadır. Metilargininler, invivo NO sentezinin üzerinde kontrol için kullanılmaktadır.

2.4.2.NO' in Etkileri

NO, tamamiyle yeni sinyal moleküle ilk örnektir ve klasik mediatör kavramından farklıdır(12, 13, 14). Oysa NO, kovalent bağlı oldukça basit radikal bir gazdır. Klasik mediatörler, kompleks yapıya sahip ve etkilerini göstermek için uygun reseptöre bağlanmaları gereklidir. NO depolanmaz ama oluştuğu yerden serbestçe dağılır. Halbuki klasik mediatörler sıklıkla depolanır ve spesifik olarak salgılanır.

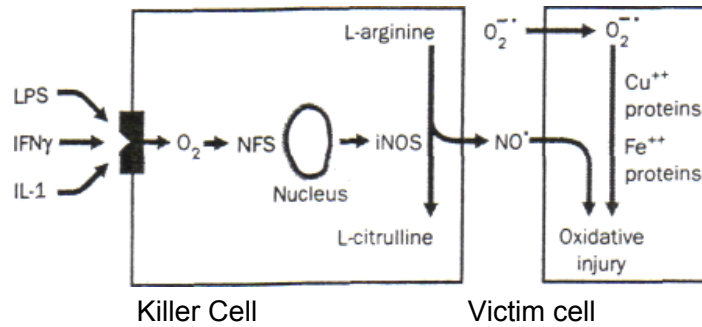
NO suda ve yağda çözünür. Bu şekilde hücrelerin çevresinde serbestçe diffüze olabilmektedir. NO reaktivitesi, redoks özellikleriyle ilişkilidir. NO ve O₂ reaksiyona girerek her biri nitrojendioksit ve peroksinitrit gibi kuvvetli okside moleküle dönüşürler. Bu oksidanlar, potansiyel olarak NO' in kendisinden daha toksiktirler(12).

Az miktardaki NO, mediatör gibi davranarak konstitütif yoldan Hem' e (guanilat siklaz gibi soluable enzim içerir) bağlanır. Fazla NO, tiyollere bağlanarak veya diğer nitroso reaksiyonlarla hedefi temizler. Dolaşıma katılan NO' in çoğu muhtemelen hemen hemoglobine bağlanır ve nitrata dönüşürler ki bunun da yarı ömrü 5-8 saattir ve böbreklerle elimine olur(12).

Makrofaj NOS' ının indüksiyonuyla immün sistemin aktive olması, üriner nitrat artışı 10 kat daha fazla olmaktadır. Üriner nitratın kullanımı endojen nitrat formasyonun indikatörüdür ama bununla birlikte atmosfer havasının inhalasyonu ile alınan NO ve nitrit ihtiva eden yiyecekler (ilaçlanmış et ve sebzeler) gibi çeşitli faktörler olması endojen nitrat formasyonunun tam olarak tespitinde zorluklar oluşturmaktadır. İnsanlar nitratı absorbe ettikten sonra tükürük bezinde konsantre eder ve dil yüzeyindeki bakteriler

tarafından nitrite çevirirler. Tükürükle yutulan nitrit, mide asidi tarafından nitrojen okside dönüştürülür. Bu NO oluşum mekanizması, yutulan mikroorganizmalara karşı savunma olabilir(12).

Moleküler hedef olan NO, mediatörlerden farklı olarak öldürücü molekül olabilmektedir. İmmün hücrelerdeki NOS indüklendiğinde çok fazla NO salınımına neden olur, NO sağanağı ile öldürmeden önce kendi yüzey alanı kapasitesini birkaçyüz kat arttırarak hedefi sarar. Hedefteki hücrelerdeki moleküler noktalar, Cu-Fe proteinleridir. Serbest demir ve bakırın salınımı, yüksek toksik hidroksil radikallerin ve oksijen molekülünün oluşumu sonlanır. Kesin etki, masif oksidatif hasarla olmaktadır(12, 13).



Şekil 3: iNOS aktivasyonu ile NO salınımı(10)

Santral sinir sisteminde iskemi reperfüzyon ile yoğun glutamat (NMDA (N-Metil-D-Aspartat) reseptör aktivasyonu olmaktadır. Bu şekildeki selüler hasar, inme kliniği ile ilişkilendirilebilir (12).

2.4.3.NO' İN KLİNİKLE İLGİSİ

2.4.3.1. Kardiyovasküler sistem

Vasküler endotelium, hareketsiz kan kabı değildir. Son yıllarda göre endokrin organ gibi fonksiyon gördüğü kabul edilmektedir. Gerildiğinde yüzey alanı bir futbol sahasına eşittir, 10^{13} hücre bulunur ve erişkin bir insanda ortalama 1.5 kg ağırlığındadır(12, 36). Plateletlerin ve diğer kan hücrelerin agregasyonunu ve adezyonunu inhibe edici primer rolü vardır ve esas kan akımını sağlayacak damar duvar dilatasyonunu sağlar. En önemli substans olan NO salınımını sağlar. N G -Monometil-L-Arginin(L-NMMA) ile inhibe olan endotel bağımlı relasasyon faktörü izole arter ve

venlerde gösterilmiştir. NO sentaz inhibitörlerinin sistemik infüzyon şeklinde verilmesi ile, küçük arter ve arteriollerde NO sentezinin inhibe olmasına bağlı olarak kan basıncı yükselir(37). İnsanlarda brakial artere lokal olarak L-NMMA infüzyonu, önkol kan akımını % 40 oranında azaltır. Böylece damar direnci, sürekli salınan NO aracılığıyla olmaktadır. Bazal NO salınımı, santral venlerde de etkili olmasına rağmen istirahatte periferik venlere etki etmemektedir.

2.4.3.1.1.Endotel Disfonksiyonu

Endotelial NO sentezi, plateletlerin agregasyonuna ve lökositlerin adezyonuna etki eder. İn vitro vasküler yatağa L-NMMA ilave edilmesi ile plateletlerin ve lökositlerin adezyonu artmaktadır(12).

Eğer endotel, kan akımı ve kan basıncında sürdürmede otokrin rol oynuyorsa; endotel hasarı, kardiovasküler hastalığa neden olacaktır(37). Fonksiyonları bozulmuş bir endotelin başlıca belirtilerinden biri, biyolojik açıdan yararlanılabilir NO düzeylerinin düşük oluşudur. Bu, NO sentezindeki bir düşme ya da lokal olarak reaktif oksijen türevlerinin (ROT) yapımının artışına bağlı NO inaktivasyonundaki bir artışın sonucu olarak ortaya çıkabilir. Endotel disfonksiyonu(ED), genetik veya kazanılmış bozukluk olarak tarif edilebilir. Genetik ED, metabolizmadaki genetik anomaliden meydana gelir. Familial hiperkolesterolemi, doğumda lipoprotein reseptör yokluğuyla karakterize plazma ve arteriyel duvarda düşük dansiteli lipoproteinlerin yükselmesine neden olan bozukluktur(34, 35, 37). Yükselen LDL, subintimal alanda endotel disfonksiyonuna neden olan makrofaj kaynaklı oksidatif hasar oluşturur ki bu da anormal endotel bağımlı vasküler cevapla karakterizedir. Önkol arteriyel yatakta asetil koline cevap konulu çalışmalar, insülin bağımlı diabetes mellitustaki anormalliklere işaret etmektedir. Her iki durumda da artan endotelial süperoksit anyon oluşumu hızlı bir şekilde NO inaktivasyonu oluşturmaktadır ve böylece endotelial hasarı dahada kötüye gitmektedir(12).

ED genellikle sonradan kazanılır. Sigara ve diyetle gelişen hiperlipidemi, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel bağımlı vazodilatasyonun baskılanması ve vasküler adezyonun artması ile ilişkilidir. NO ve prostasiklin gibi endotelial faktörlerin üretimi,

salınımı ve etkilerindeki bozukluk; mental ve fiziki streslerde vazodilatör tonusun azalmasına ve paradoksik vasküler cevap oluşumuna neden olur(12).

Doğal bir L-arginin analogu olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), Nitrik Oksit sentazın(NOS) kompetitör bir inhibitörü olarak tanımlandı. Plazma ADMA düzeyleri, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ile ilişkili hastalığı olanlarda yüksektir ve plazma ADMA düzeyleri, endotel disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkilidir. ADMA' nın kendisi, NO yapımını inhibe ederek, aterotrombotik damar hastalığı gelişimi açısından yeni bir risk faktörü oluşturabilir (15, 16, 38).

NO sentaz yolundaki bir bozukluk, aterogenezdaki en erken olaylardan birisidir (28, 39, 40, 41). Dolayısıyla, NO' in biyoaktivitesini arttırmaya yönelik stratejiler, ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yararlıdır. Substrat, L-arginin ya da BH₄ gibi kofaktörlerin yokluğunda, NOS' ın NO yerine süperoksid sentezlediği gösterilmiştir (enzim "eşleşmemesi"). Bu nedenle, koroner kalp hastalığı(KKH) risk faktörlerini belirgin olarak azaltan L-arginin ya da BH₄ düzeyleri, NOS aracılı ROT oluşumunu tetikleyebilir ve peroksinitrit yapımını arttırabilir (16, 42). NOS' ın kompetitör bir inhibitörü olan L-NMMA kullanılarak, koroner arterlerde bazal ve akım aracılı NO yapımında kayıplar olduğu gösterilmiştir(43).

Kalp kasında nitrik oksit sentazın üç formunda bulunduğu (Nöronal NOS, indüklenbilir NOS, endotelial NOS) hücre tipleri mevcuttur. Nöronal NOS (nNOS) ortosempatik sinir uçlarından salınır ve kalpteki katekolaminlerin salınımı ile regüle edilir. Endotelial hücrelerde konstitutif olarak salınan eNOS, NO üretimini sağlayarak vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve kontraktıl tonusunu inhibe eder. iNOS gen transkripsiyonu ve protein ekspresyonu tüm hücre tiplerinde çeşitli inflamatuvar sitokinlere maruz kalmakla indüklenir. Kardiyak kas hücrelerine NOS izoformları verildiğinde kardiyak kasda hedef hücrelerde NO üretimi olur. NOS ekspresyonun ve aktivasyonun regülasyonu ; Kalp sağlığı ve hastalığının fonksiyonunda önemli rolü olan NO' in transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel seviyeleri koordinasyon için gerekliymiş gibi görünmektedir (44).

Hipertansiyonda; L-arginin/NO sistemindeki anomali olduğuna dair deliller vardır(37). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve deneysel olarak oluşturulan hipertansif hayvanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon azalmaktadır(12, 30). Spontan

hipertansiyonlu hayvanların uzun süreli antihipertansif tedavi sonucunda asetil kolinle endotel bağımlı relaksasyonun bozulması önlenmektedir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, asetil koline önkol cevabı, yeterli kan basıncı kontrolüne rağmen anormaldir(37). Sağlıklı gönüllülerde L-NMMA infüzyonu periferel direnci artırıp, bazal NO salınımının tersi etki göstererek vazokonstrüksiyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir(37). NO oluşumunun herhangi bir şekilde azaldığı durumlarda ED geliştiği varsayılır. L-arginin uygulaması, hiperkolesterolemide endotele bağımlı vazodilatasyonu kısmen düzeltmekte ve koroner arter hastalarında koroner darlığı genişletmektedir (45). L-arginin takviyesi ayrıca semptomlarda belirgin bir iyileşmeyle birlikte koroner küçük damar fonksiyonlarını da iyileştirmektedir (45). Bu nedenle L-arginin uygulaması, endotel disfonksiyonu ve non-obstrüktif koroner kalp hastalarında terapötik etkiler gösterebilir.

Koroner içine P maddesi, L-NMMA, L-arginin ve nitrogliserin uygulamasının yol açtığı etkiler, koroner anjiyografileri normal hastalar ile koroner kalp hastalarında(KKH) incelenmiştir(46). L-NMMA koroner damarlarda daralmaya yol açarken, hem P maddesi hem de nitrogliserin normal ve hastalıklı arterleri genişletmiştir. L-arginin'in L-NMMA'nın etkilerini tersine döndürmesi ve hastalıklı arterlerde belirgin dilatasyona yol açması, L-arginin eksikliğine işaret etmektedir. L-arginin anginalı ve koroner arterleri normal hastalarda egzersiz sırasındaki miyokard perfüzyon kapasitesini de iyileştirmiştir (46). Ayrıca, eksojen L- ve D-arginin koroner stenoz varlığında damar hareketleri üzerindeki etkileri de stenoz morfolojisi ile bağlantılı olarak incelenmiştir. KKH ve anginalı hastalara serum fizyolojik, L- ve D-arginin ile gliseril trinitratın intrakoroner infüzyonları uygulanmıştır. L-arginin infüzyonu sırasında KKH ve tanımlanmış risk faktörleri bulunan hastalara kompleks stenozların oranı %10 genişlemiştir. Koroner stenoz, D-arginin'e değil ama L-arginin'e yanıt olarak genişlemiştir. (47).

Metilen tetrahidrofolat redüktazın (MTHFR) genetik varyantları ile homosistein metabolizması sırasıyla homosistein ve Nitrik Oksit (NO) sentezini etkileyerek aterosklerozun risk belirleyicileri olabilirler(48).

Sağlıklı vasküler endotelde konstitütif NO sentezi, arteryel damarlarda aktif vazodilatasyonun sürdürülmesinde, damar duvarının akışkanlığı sağlamakta ve plateletlerin ve lökositlerin endotele yapışmasını önlemektedir(12, 13).

Endotoksik şokta masif NO salınımı olmakta vazodilatasyon ve hipotansiyon gelişmektedir. Bu artış büyük oranda endotoksinle indüklenmiş iNOS' dan kaynaklanmaktadır. Sepsisli hastalarda ve bazı hayvan deneylerinde düşük doz L-NMMA' nin kan basıncının düzelttiği ve vazopresör ajanlara cevabı arttırdığı gözlenmiştir(49). NO sentezindeki artış, hemorajik şokta da önemli rol oynuyormuş gibi görünmektedir. Laboratuar hayvanlarında irreversible şoktaki vasküler paraliz, L-NAME gibi NOS inhibitörlerinin infüzyonuyla önlenebilmiştir. NO sentezinin indüksiyonu, bazı septik şoklu hastalardaki kardiyak fonksiyonun depresyonuna neden olabilmektedir(12).

NO sentezinin inhibisyonu, mikrosirkülasyonda NO' in kayganlaştırıcı etkisinin kaybı, kan hücrelerinin adezyonunda ve agregasyonunda artış yapmaktadır(12).

2.4.3.2.Pulmoner Sistem

Pulmoner hipertansiyonlu akciğer hastalıklarında inhalasyonla verilen NO, pulmoner hipertansiyonu normale çevirebilmektedir(50). 13-36 ppm düzeyinde inhale edilen NO yetişkinlerde respiratuvar distres sendromunu önlemektedir. Akciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda 7 günlük NO tedavisi solunum fonksiyonlarını normalize etmektedir. Bu sonuçlar, NO inhalasyonunun akciğer fonksiyonlarının düzelmesine yardımcı olduğunu ortaya koymaktadır. İnhal edilen NO' in özellikle akciğer alveollerinde kapiller damarları genişlettiği ventilasyon/perfüzyon oranını düzelttiği tespit edilmiştir(50). Solunumla alınan NO, sadece akciğerlerde lokal etki göstermekte, sistemik dolaşımda herhangi bir etki meydana getirmemektedir. Normal şartlarda, insanların solunum havası ile 5-20 ppb düzeyinde NO' i vücut dışına attığı tespit edilmiştir (51).

2.4.3.3.Santral Sinir Sistemi

Spesifik glutamat reseptörünü etkileyen N-metil-D-aspartatla (NMDA) stimule edilen beyin hücreleri EDRF(Endothelium Derived Relaxing Factor) benzeri yapılar sentez ederler(52). Bu yapılardan biri de NO' dir. Yapılan çalışmalarda, beyin dokusunda aktif çalışan arjinin-NO yolunun varlığı ispatlanmıştır. NO, bu reseptörleri etkilemekte ve hücre içindeki cGMP konsantrasyonunu arttırarak fizyolojik etki göstermektedir. Glutamat tarafından indüklenen sinirsel ileti işleminde NO' in bir nörotransmitter olarak rol oynadığı tam olarak ispat edilmiştir(13, 52).

2.4.3.4.İmmünite

İnterferon veya bakteri lipopolisakkaritleri tarafından aktive edilen makrofajlar, büyük miktarda NO sentez ederler(12,13). Aktivasyonun olmadığı durumlarda makrofajlarda NOS bulunmaz. İndüksiyondan sonra enzim sentezi ve dolayısıyla NO sentezi meydana gelmektedir. L-Arjinin/NO yolunun indüklenmesi, saatlerce hatta günlerce devam eden NO sentezine neden olmaktadır. Ancak aşırı NO sentezi hücreler için oldukça zararlı etkiler meydana getirmektedir. Makrofaj kaynaklı NO, bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki yapmaktadır(13).

2.5.BETA ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri, beta-adrenerjik reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek sempatoadrenal sistem stimülasyonunun veya izoproterenol ve diğer beta-mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini kompetif bir şekilde antagonize ederler(2, 3). Başta kalp olmak üzere çeşitli organ ve yapılarda, sempatik sinir tonusunu azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle, bu tonusun derecesi ile orantılı bir ölçüde, tesir ve yan tesirlere neden olurlar. İstirahat halindeki normal bir kimsede sempatoadrenal tonus düşük olduğundan bu durumdaki etkileri fazla belirgin olmaz. Kalbin çalışması ile ilgili olaylarda sempatoadrenal sistemin ve beta-reseptörlerin önemi nedeniyle bu ilaçların kalp üzerinde belirgin etkileri vardır. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salıverilen nörotransmitter noradrenalin' in ve adrenal medulladan salıverilen esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler(3).

Beta-reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar β_1 ve β_2 -adrenerjik reseptörlerdir. Beta-adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir. β_1 -reseptörler üzerinde; adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ve adrenal medulladan salıverilen adrenalin' in etki gücü eşittir veya bazı yerlerde adrenalin biraz daha güçlü etki gösterir. β_2 -reseptörler üzerinde ise noradrenalin' in etki gücü, adrenalin' inki oranla oldukça düşüktür. Bu nedenle adrenalin güçlü bronkodilatör etki gösterdiği halde noradrenalin bu bakımdan pek güçlü değildir. Fakat kalp üzerinde ikisi de güçlü stimulan etki yaparlar. İzoproterenol' un β_2 -reseptörler üzerindeki etkinliği adrenalin' inkinden 100-1000 kez daha güçlüdür(3, 5). β_1 ve β_2 -adrenerjik

reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar gösterilmiştir(3,4). (Tablo 10). Bu fonksiyonların bilinmesi, onların blokajı ile ortaya çıkacak tesirleri kestirebilmek için gereklidir(3, 5)

Tablo 10: β_1 ve β_2 reseptörlerin efektör organ dağılımı ve etkileri(5)

Doku	Reseptör	Etki
Kalp		
SA node	β_1, β_2	Kalp hızı artar
AV node	β_1, β_2	İletim hızı artar
Atrium	β_1, β_2	Kontraktilite artar
Ventrikül	β_1, β_2	Kontraktilite artar, ileti hızı ve idioventriküler pacemaker otomasitesi artar
Arter	β_2	Vasodilatasyon
Ven	β_2	Vasodilatasyon
İskelet kası	β_2	Vasodilatasyon, kontraktilite artışı
		Glikojenoliz, K^+ uptake artar
Karaciğer	β_2	Glikojenoliz ve glukoneogenez
Pankreas (β hücreleri)	β_2	İnsulin ve glucagon sekresyonu
Yağ dokusu	β_1	Lipoliz
Bronş	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek	β_1	Renin salınımı
Safra kesesi ve duktus	β_2	Relaksasyon
Mesane ve detrusor kası	β_2	Relaksasyon
Uterus	β_2	Relaksasyon
Gastrointestinal	β_2	Relaksasyon
Sinir uçları	β_2	Noradrenalin salınımı
Paratiroid bezi	β_1, β_2	Parathormon sekresyonu
Tiroid bezi	β_2	$T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümü

2.5.1.TEMEL FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Beta-blokerlerin, çeşitli efektör hücrelerde beta-adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan, organ düzeyindeki etkiler, ortak özelliklerinin esasını oluştururlar. Bunlar arasında klinik kullanılışı ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Beta blokerler 5 temel özellikleri ile benzerlikler veya farklılıklar gösterirler(3).

2.5.1.1.Selektiflik

β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösteren ve her ikisini de aynı derecede bloke eden ilaçlara selektif olmayan(non selektif) ilaçlar denir(3, 5). Propranolol, karteolol, pindolol, penbutolol, timolol, nadolol, penbutolol, sotalol gibi ilaçlar non-selektif beta blokerlerdir.

Buna karşılık, bisoprolol, atenolol, asebütolol, betaksolol, metoprolol, nebivolol β_1 -reseptörlere karşı, β_2 reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı, mutad dozlarda β_2 -reseptörlerin blokajı aracılığı ile oluşan etkileri (bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve metabolik etkiler gibi) belirgin bir derecede oluşturmaksızın, kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluştururlar. Bu ilaçlara ise selektif(kardiyoselektif) beta blokerler denir(3, 5). β_2 -reseptörleri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır (α -metilpropranolol, ICI 118551 ve metoksamin türevi N-izopropilmetoksamin, butoksamin ve dimetil-izopropilmetoksamin gibi). Ancak selektif β_2 -blokerlerinin terapötik bakımdan bir değeri yoktur(3).

2.5.1.2.İntrinsik sempatomimetik etkinlik(İSE)

Bazı beta-bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler; yani beta-reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler(3, 5). Bu niteliğe sahip bir beta-blokerin net etkisi sadece intrinsik sempatomimetik etkisinin gücüne değil, fakat çeşitli organlarda mevcut sempatik tonus ve kanda dolaşan adrenalin ve noradrenalin düzeyine de bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse, böyle bir ilacın bloker etkisi üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse veya organlarda sempatektomi yapılmışsa sempatomimetik etki gözükür, bloker etki maskelenir. İSE' si en yüksek olan beta-bloker pindolol' dur; diğer İSE' li ilaçlar, asebütolol, karteolol ve seliprolol' dur(3, 5).

2.5.1.3.Lipofilik olma ve buna bağlı farmakokinetik farklar

Başta propranolol olmak üzere, beta-bloker ilaçların çoğu fazla lipofiliktir(3). Asebutolol, alprenolol, karvedilol, metoprolol, oksprenolol, timolol beta-blokerler lipofiliklerdir. Bu ilaçlar karaciğerde metabolize olurlar. Atenolol, betoksozol, bisoprolol, karteolol, nadolol, seliprolol, sotalol gibi beta blokerler hidrofiliklerdir. Böbrek yoluyla elimine olurlar, karaciğerde ilk geçiş etkisi göstermezler(3, 5). Hidrofilik ilaçlar, beyne az oranda geçtikleri için SSS yan etkiler oldukça azdır.

2.5.1.4.Membran stabilize edici etki

Propranolol ve diğer bazı beta-blokerler, eksitabl hücrelerin sitoplazma membrandaki Na⁺ kanallarını bloke ederler; böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler(3). Lokal anestezik veya başka bir deyimle kinidin benzeri etki ile ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karsi daha etkin oldukları ileri sürülmüştür.

2.5.1.5.Hibrid etkinlik

Son yıllarda, beta-bloker etkilerine ilave olarak; kardiyovasküler hastalıkların tedavisi bakımından yararlı olan diğer tür etkileri de olan beta-blokerler tasarlanıp geliştirilmiştir. Seliprolol' ün β 1 antagonist etkilerine ilave olarak β 2 agonist etki ve α 2 antagonist etkileri vardır. Akut etki olarak periferik damar rezistansında artma değil azalma oluşturur. Karvedilol' un α 1 adrenerjik bloker etkileri de vardır(3). Nebivolol' un NO aracılığıyla vazodilatör etkileri bulunmaktadır(3, 6, 7, 8, 9,10).

Selektif beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılmaları, beta adrenerjik reseptör blokerleri üzerine yapılan dökümanlarda varılan uzlaşma(ESC) ile sağlanmıştır(5). (Tablo: 11)

Tablo 11: Beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılması(5)

β -Blokör	ISA	Lipid çözünürlüğü	Periferel vazodilatasyon	i.v.	Ortalama günlük oral doz
1. Non-selektif ($\beta_1 + \beta_2$) adrenerjik antagonistler					
Karteolol	+	Düşük			2.5–20 mg günde bir/iki doz
Nadolol	0	Düşük			40–320 mg günlük bir doz
Penbutolol	+	Orta			20–80 mg günde bir /iki doz
Pindolol	++	Yüksek			10–40 mg günlük iki doz
Propranolol	0	Yüksek		+	40–180 mg günlük iki doz
Sotalol	0	Düşük		+	
Timolol	0	Yüksek			5–40 mg günlük iki doz
II. Selektif β_1 -adrenerjik antagonistler					
Asebutolol	+	Orta			200–800 mg günde bir/ iki doz
Atenolol	0	Düşük		+	25–100 mg günlük bir doz
Betaksolol	0	Orta			5–20 mg günlük bir doz
Bisoprolol	0	Orta			2.5–10 mg günlük bir doz
Seliprolol	+	Orta	+		200–600 mg günlük bir doz
Esmolol	0	Düşük		+	Sadece i.v.
Metoprolol	0	Yüksek		+	50–100 mg günde bir /iki doz
Nebivolol	0		+		2.5–5 mg günlük bir doz
III. α_1 - and β - adrenerjik antagonistler					
Busindolol	+	Orta	+		25–100 mg günlük iki doz
Karvedilol	0	Orta	+		3.125–50 mg günlük iki doz
Labetalol	+	Düşük	+		200–800 mg günlük iki doz

2.5.2.Beta Bloker' lerin Klinikte Kullanılışı

Guideline' lar ve uzmanlar tarafından kabul edilmiş dökümanlar ile, belirli tanılarının veya teopatik prosedürlerin, riskleri ve faydalarının belirlenmesi için konuyla ilgili tüm yayınlanan dökümanlar düzenlenmiştir(5).

The European Society of Cardiology tarafından oluşturulan komitede (The ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)) guideline' lar ve üzerinde uzlaşma sağlanmış dökümanlar panellerle tartışılmıştır(5).

Klinikte uygulanan tedavi veya prosedürün faydalarının ve etkinliğinin delillerle karşılaştırılarak tartışılmış ve uzlaşmaya varılmıştır.(Tablo 12).

Tablo 12: Uzlaşma sınıflaması (ESC)(5)

Sınıf I	Prosedürün/tedavinin faydalı,kullanılabilir ve efektif olduğuna dair deliller ve/veya genel kabul bulunması
Sınıf II	Prosedürün/tedavinin faydası veya etkisi hakkında görüş ayrılığının olması veya delillerde ihtilaf olması
Sınıf IIa	Delillerin veya görüşlerin ağırlığı faydalı ve etkili olduğu yönünde
Sınıf IIb	Faydanın ve etkinin, delillerle ve görüşlerle daha az olduğunun tespit edilmesi
Sınıf III	Delillerin ve yaygın görüşün, tedavinin faydalı ve etkili olmayacağı bazı vakalarda zararlı olabileceği

Verilerin klinik çalışma prosedürlerine göre değerlendirilmesiyle kanıt seviyeleri belirlenmiştir(tablo 13).

Tablo 13: Kanıtların seviyesi (ESC)(5)

A	Veriler multiple randomize klinik çalışmalara veya metaanalizlere dayanmakta
B	Veriler tek randomize klinik çalışmalara veya non randomize klinik çalışmalara dayanmakta
C	Uzmanların görüş birliğine veya küçük çalışmalara dayanmakta

2.5.2.1.Akut miyokard enfarktüsünde kullanım(AMI)

Beta blokerler, iskemik ağrının azaltılması, hipertansiyonun ve sinüs taşikardisinin kontrolünü sağlayarak faydalı etkileri olur(5). (Tablo 14)

Tablo14: AMI' de beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
i.v. kullanım		
İskemik ağrıdan kurtarma	I	B
Sinüs taşikardisinin ve hipertansiyonun kontrolü	I	B
Ani kardiyak ölümden primer koruma	I	B
İnatçı ventriküler taşikardi	I	C
Supraventriküler taşiaritmiler	I	C
Enfarkt alanının sınırlanması	IIa	A
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	IIb	A
Oral kullanım		
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	I	A

2.5.2.2.AMI sonrasında sekonder koruma

Oral beta bloker ajanların, kontraendikasyonu olmayan tüm hastalarda, AMI sonrasında uzun süre kullanımının faydaları olduğuna dair delilleri vardır(5).

Tablo 15: Enfarktüs sonrasında ikincil koruma için beta blokerlerin kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	I	A
Survivans'ın düzelmesi	I	A
Reenfarktüsü önleme	I	A
Ani kardiyak ölümün primer önlenmesi	I	A
Geç ventriküler taşiaritmilerin önlenmesi/tedavisi	IIa	B

2.5.2.3. Akut Koroner Sendromda Kullanım

Beta-bloker ilaçlar; ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda, iskeminin kontrolü, MI önlenmesi ile klinikte tedavi sağlamaktadırlar(5).

Tablo 16: ST segmenti yükselmemiş akut koroner sendromda beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
İskeminin azalmasında erken fayda	I	B
MI önlemede erken fayda	I	B
Uzun dönemde ikincil koruma	I	B

2.5.2.4. Kronik, stable iskemik kalp hastalığında kullanım

Kronik stable iskemik kalp hastalığında uzun dönem beta bloker kullanımı; enfarktüs oluşumunu önler ve iskeminin kontrolünü sağlayarak survi' yi uzatır(3,5).

Tablo 17: Kronik, stable iskemik kalp hastalığında beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Önceden enfarktüs varsa		
Survi düzelmesi	I	A
Reenfarktüs azalması	I	A
İskeminin önlenmesi	I	A
Önceden enfarktüs yoksa		
Survi düzelmesi	I	C
Reenfarktüs azalması	I	B
İskeminin önlenmesi		

2.5.2.5. Kronik kalp yetmezliğinde kullanım

Sol ventrikül fonksiyonları korunmuş konjestif kalp yetmezlikli hastalarda beta bloker kullanımında görüş birliği oluşmuştur(3,5).

Tablo 18: Kronik kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Semptomatik kalp yetmezlikli ve düşük LVEF' lu tüm stable hastalar, fonksiyonel kapasite II-IV (NYHA)	I	A
MI sonrasında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu semptomları yok	I	A
MI öncesinde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu semptomları yok	I	B
Sistolik fonksiyonların korunduğu kronik kalp yetmezliği	Ila	C
MI sonrası akut kompanse kalp yetmezliği	Ila	B
Akut dekompanse kalp yetmezliği sonrası stable hastalar	I	A

2.5.2.6. Aritmilerde kullanımı

AMI sonrası ve akut kalp yetmezliği sonrasındaki sinüse dönmüş ritim bozukluklarının önlenmesinde kullanımı konusunda görüş birliği oluşmuştur(5).

Tablo 19: Aritmilerde beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Sinus taşikardisi	I	C
Fokal atrial taşikardi, kardiyoversiyon için	Ila	C
Fokal atrial taşikardi, rekürrens önlenmesi için	I	B
Atrioventriküler nodal resiprokal taşikardi	I	C
Fokal junctional taşikardi	Ila	C
Non-paroksizmal junctional taşikardi	Ila	C
Semptomatik WPW aritmileri	Ila	C
Atrial flutter hız kontrolü, tolerans zayıfsa	Ila	C
Atrial flutter hız kontrolü, tolerans iyiye	I	C
Atrial fibrillasyon (ESC/AHA)		
Önleme (AMI sonrası, akut kalp yetmezliği sonrası, cerrahi sonrası, sinüs ritmine döndükten sonra)	I	A
Kalp hızının kronik kontrolü	I	B
Kalp hızının akut kontrolü	I	A
Sinüs ritmine döndürme	Ila	B
Kalp hızının kontrolü için digoksin ile kombinasyonu	Ila	A
Kalp yetmezliğinde kalp hızının akut kontrolü	Ilb	C
AMI (i.v.) sonrası erken dönemde aritmilerin kontrolü	I	A
AMI sonrası geç dönemde aritmilerin kontrolü	I	A
AMI ve akut kalp yetmezliği sonrası ani kardiyak ölümün önlenmesi	I	A

2.5.2.7. Ani kardiyak ölümün önlenmesinde

Beta bloker tedavisiyle ani kardiyak ölümün azaltılmasında faydalı etkileri olduğu yolunda deliller vardır(5).

Tablo 20: Ani kardiyak ölümün önlenmesinde beta bloker kullanımı(5)

Hastalık	Endikasyon	Sınıf	Kanıt
AMI	Primer önleme	I	A
Post-MI	Sol ventrikül disfonksiyonu veya kalp yetmezliği varlığında primer önleme	I	A
Post-MI	MI sırasında ve sonrasında primer önleme	I	A
Post-MI	Resuste edilmiş VT/VF, spontan ısrarlı VT	IIa	C
Kalp yetmezliği	Primer veya sekonder önleme	I	A
Dilate kardiomyopati	Primer veya sekonder önleme	I	B
Miyokardial bridging	Primer önleme	IIa	C
Uzun QT sendromu	Semptomatik primer önleme	I	B
Uzun QT sendromu	β -blockerler + ICD ile Sekonder önleme	I	C
Uzun QT sendromu	Aseptomatik Primer önleme	IIa	C
Katekolaminerjik VT	Primer veya sekonder önleme	IIa	C
RV kardiomyopati	Primer önleme	IIb	C
İmplantable defibrilatörlü hastalar	Sekonder önleme	IIa	C

WPW:Wolf-Parkinson-White, ESC: European Society of Cardiology, AHA: American Heart Association

2.5.2.8.Hipertansiyon tedavisinde kullanım

Hipertansiyon tedavisi beta bloker ilaçların endikasyon alanlarındandır. Hipertansif acillerde beta blokerlerin i.v. olarak kullanılabilirler(3, 5).

Tablo 21: Hipertansiyon tedavisinde beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kan basıncı kontrolü	I	A
MI sonrasında iskemi,taşiaritmi	I	A

2.5.2.9.Aort diseksiyonunda kullanım

Aort diseksiyonu şüphesi olan ya da tanısı konulan hastalarda beta bloker kullanımının kan basıncını ve damar duvar gerilimini(shea rstres) düşürmesi açısından önemlidir(3, 5).

Tablo 22: Aort diseksiyonunda beta bloker kullanımı(5)

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kan basıncını düşürme	I	C

2.5.3.Beta Bloker' lerin Yan Etkileri

2.5.3.1.Kardiyovasküler

Beta bloker ilaçlar kalp hızını, iletimi azaltırlar ve AV node' da refrakter periyodu uzatırlar. Böylece bradikardi ve AV blok gelişebilir(3, 5). Kalp yetmezliği gelişme eğilimi olan hastalar haricinde beta bloker kullanımı ile kalp yetmezliği gelişebilir(3). Periferik arter hastalığı olanlarda semptomları arttırabilirler.

2.5.3.2.Metabolik

Diabetes mellitus olan hastalarda hipoglisemi semptomlarını baskırlarlar. Glukoz toleransı azaltır. Glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerini pankreasta insülin

salgılamasını ve dokuların insülin duyarlılığını azaltarak etki eder. Beta bloker ilaçların uzun süre kullanıldıklarında lipid profili üzerine olumsuz etkileri olur(3, 5).

2.5.3.3.Pulmoner

Hava yolu direncini arttırarak, astmalı ve kronik obstrüktif hastalarda astım nöbetine girmelerine neden olurlar. Kardioselektif beta blokerlerde bu etki azdır(3, 5).

2.5.3.4.Santral Sinir Sistemi

Yorgunluk, başağrısı, uyku düzensizlikleri, depresyon hafızanın bozulması görülebilir. Bu etkiler hidrofilik ilaçlarda daha az görülür(3, 5)

2.5.3.5.Seksüel Disfonksiyon

Bazı hastalarda beta bloker ilaçların kullanımı sonrasında, libidonun azalması veya impotans gelişebilir(3, 5).

2.5.3.4.Beta Bloker Kullanımının Kontraendikasyonları

Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon,hasta sinüs sendromu, 2-3. derece AV blok, ciddi dekomprese kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında kesin kontraendikasyon mevcuttur. Periferik arter hastalığı, bronkospastik aktivitenin eşlik etmediği akciğer hastalığı olan olgularda, beta bloker kullanımı gerekiyorsa nisbi kontraendikasyondan bahsedilir. Ayrıca insülin bağımlı DM' lu olgularda beta bloker kullanırken dikkatli olunması gerekmektedir(3, 5).

2.6.NEBİVOLOL

2.6.1.Nebivolol

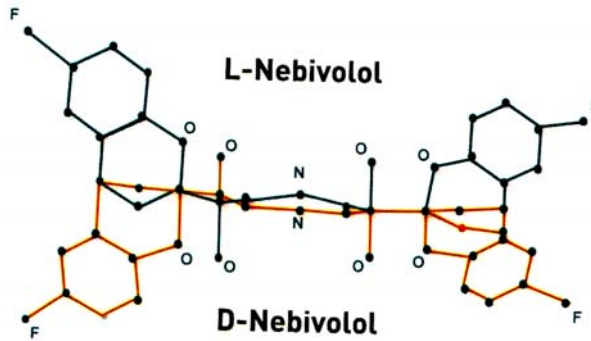
β adrenoseptör antagonistleri, uzun süredir esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan ve kan basıncını düşürücü etkileri klinik çalışmalarla ispatlanmış, kardiyovasküler hastalık riskini azaltan ilaçlardır(2, 3, 4, 5).

EDRF' nin bulunmasıyla ki daha sonra bu maddenin nitrik oksit (NO) olduğu keşfedilmiştir, damar kontraksiyon direncinin bu mediatör sayesinde dilatasyona dönüştürülmesi ile vazokontrol mekanizma tekrar kıymetlenmiştir. NO, önceden

fizyolojik antagonistlerle oluşturulan vazokonstriktör etkinin vazodilatör mediatörüdür. İnsanlarda NO sentaz inhibitörleri kullanılarak fizyolojik kan basıncı kontrolünü de kapsayan L-arginin/NO mekanizmaları açıkça gösterilmiştir(11).

Nebivolol, oldukça selektif β_1 adrenoseptör antagonisttir, antihipertansif etkiler gösterir ve intrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur(4, 53). İnsanlarda ve köpeklerde açıkça benzer hemodinamik etkileri vazodilatasyon ile gösterir(9, 54). Nebivolol' un α_1 adrenoseptör affinitesi çok azdır, labetolol gibi hem α_1 hem de β_1 adrenoseptör antagonizma göstermez(55, 56).

Nebivolol, (\pm) -[R*[S*[S*-(S*-)]- α,α' -[iminobis(metylene)bis[6-flouro-3,4-dihidro-2H-I-benzopiren-2-metanol]] kimyasal yapısında 4 asimetrik karbon ihtiva eder(57). 10 stereoizomeri bulunmaktadır. Nebivolol; iki eşit enantiomeri olan, d-nebivolol (SRRR konfigürasyonunda veya SR3 olarak da bahsedilir) ve l-nebivolol (RSSS konfigürasyonunda veya RS3 olarak da bahsedilir) karışımdır. Farmakolojik ve klinik çalışmalarda nebivolol'ün SR3 enantiomerinin β_1 adrenoseptör antagonist etkiler gösterdiğini; RS3 enantiomerinin ise kendine özgül hemodinamik etkiler gösterdiği gözlenmiştir(55- 57).



Şekil 4: Nebivolol(7)

Nebivolol, diğer β_1 adrenoseptör antagonistlerden farklı olarak, endoteli sağlam köpek koroner arteri ve karotid arterinde(prostaglandin F₂ α ile kontraksiyonu sağlanmış)

vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir(54). Nitro-L-arginin ile NO sentaz inhibisyonu sonucunda endotel bağımlı relaksasyon gerçekleşmez. Bunun sebebi endotelial L-arginin/NO mekanizmasındaki bozulmadır. Racemik nebivolol ve enantiomerleri, atenolol, karbakol, nitoprussid, N^G -Monometil-L-Arginin(L-NMMA) tek başına veya kombine bir şekilde infüzyon yapılmış; nebivolol, 6 dakika 354 µg/dak uygulanan dozda önkol kan akımını arttırmakta, halbuki eşdeğer dozda atenolol' un benzer etkisi olmamaktadır(53). Nebivolol' un vazodilatör etkisi için eşik doz <88.5 µg/dak ve yaklaşık 6x10⁻⁶ M'olarak bulunmuştur(10). Köpek koroner arter halkasındaki eşik doz ile şaşırtıcı şekilde sıkı birliktelik bulunmaktadır. Bu farklılık muhtemelen, nebivolol' un aktif metabolitinin vazodilatasyona neden olması ile açıklanabilir. İlacın ağızdan kullanılması ile karaciğerde hızla metabolize olması, organ banyosuna konulduğundan veya brakial arter yoluyla verildiğinden daha fazla potens olan plazma veya damar duvarında tespit edilen bazı metabolitler oluşmaktadır(10). L-NMMA, nebivolol' un ve karbakol' un etkilerini nitoprussid' e olan etkiden daha fazla inhibe etmektedir. Nitoprussid infüzyonu sırasında L-NMMA, önkol damarlarında endojen NO biyosentezini azaltarak kan akımının bir miktar azalmasına neden olmaktadır. L-arginin(10 mg/dak), bazal kan akımını veya nebivolol' a cevabı değiştirmez ancak LNMMA' nin nebivolol' e olan inhibitör etkisini ortadan kaldırır(10).

İnsanlarda nebivolol' un vazodilatör etkisini L-arginin/NO yoluyla gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bowman ve arkadaşları(7) sağlıklı 11 sağlıklı insan el dorsal venlerine nebivolol ve atenolol infüzyonu uygulamıştır. Venlerin daha öncesinde prostaglandin F2 α veya fenilefrinle kontraksiyonu sağlamışlardır. Nebivolol' un LNMMA ile antagonize olabilen venodilatasyona neden olduğunu, atenolol' un ise böyle bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Kardiyak preload' u azaltması bakımından venodilatasyonun da önemi büyüktür.

Endojen NO' nun antioksidan etkisi örneğinde olduğu gibi brakial arter yoluyla verilen düşük potensli ve stereoselektivitesinden yoksun nebivolol enantiomerlerinin vazodilatör etkisi reseptör bağımlı olmayan mekanizmalarla olmaktadır(10). Bununla beraber ağızdan alınan nebivolol, karaciğer veya başka bir yerde aktif metabolite dönüşerek intraarteryel verildiğinden daha potens olmaktadır. β2 adrenoseptör stimülasyonu L-arginin/NO yoluyla etki ederek önkol kan akımını artırır(10). Benzer

bulgular in vitro olarak insan umbilikal endotel hücrelerinde rapor edilmiştir(4). β_2 adrenoseptör agonistleri insan umbilikal endotel hücrelerinde cAMP düzeylerini arttırmışlar. Sonuçta cAMP bağımlı mekanizmalarla endotelial NO biyosentezini artmaktadır. Nebivolol' un köpeklerde doza bağımlı bir şekilde endotele bağımlı arteriyel relaksasyona yol açtığı saptanmıştır (10). Nebivolol' un doğrudan β_2 adrenoseptör agonist aktivitesi yoktur. Ancak son zamanlarda yapılan fare çalışmalarında, nebivolol'un in vivo veya in vitro fare karaciğer mikrozomlarındaki metabolizması sonucunda β_2 adrenoseptör aktivite göstermekte ve NO biyosentezini sağlamaktadır(4). Bu etkiler butoxamin (selektif β_2 adrenoseptör antagonist) ile bloke edilebilirken, NAN-190 (selektif 5HT1A reseptör antagonist) ile bloke edilememektedir. Önemli olan nokta ise nebivolol' un fark edilebilecek düzeyde 5HT1A reseptör afinitesi göstermemesidir. Oysa ratlarla yapılan çalışmalarda nebivolol' un aorta ve renal damarlardaki etkisini 5HT1A reseptör üzerinden etki etmesine özel bir durum olarak açıklanabilir(4).

Prelinik ve klinik geliştirme aşamaları sırasında, hem nebivolol rasemat hem de D- ve L-enantiomerlerinin farmakodinamik profillerinin özelliklerinin belirlenmesi için geniş kapsamlı veriler toplanmıştır. Nebivolol, beta 1 blokajı ve sadece kan basıncını düşürücü aktivitesini güçlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda hipertansif hastaların tedavisinde önem taşıyan daha geniş bir olumlu hemodinamik profil de sağlayan NO aracılı vazodilatasyon kombinasyonu ile diğer beta bloker ajanlardan ayrılmaktadır . Bu özelliklerin klinik öneminden dolayı, nebivolol' un NO modülasyonundaki özel rolünün yanı sıra sistolik ve diyastolik kalp fonksiyonları üzerindeki olumlu etkilerine net bir açıklık getirmek için pek çok deneysel ve klinik veri bulunmaktadır(58).

Ayrıca, nebivolol' un damar düz kaslarını NO ve cGMP' ye bağımlı mekanizmalar aracılığıyla gevşettiği kanıtlanmıştır(59).

Bunların ötesinde, Nebivolol damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu siklik GMP üzerinden değil ancak NO ile ilgili mekanizmalar üzerinden inhibe etmektedir (28, 40, 60, 61). İn vitro bulgular, Nebivolol' un bir östrojen-reseptörü aracılı vasküler yanıt verme durumunun temsil ettiği yeni bir endotel ile ilişkili terapötik vazorelaksasyon mekanizması olduğunu ortaya çıkarmıştır (62).

Nebivolol'ün hemodinamik etkileri, vazodilatatör etkinin bir sonucu olarak klasik beta-adrenoseptör antagonistlerinden farklılık göstermektedir. Nebivolol ve atenolol,

insanda fenilefrin ile önceden kasılmış dorsal el venleri üzerinde karşılaştırılmıştır (7). Nebivolol, L-NMMA tarafından antagonize edilen venodilatasyona yol açarken atenololün yol açmaması, böyle bir mekanizmanın insan venlerinde de bulunabileceğini düşündürmektedir.

Nebivolol'ün brakial artere infüzyonunun esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ön kol damarlarında vazodilatasyona yol açıp açmadığını belirlemek ve L-arginin/NO yolunun olası katılımını araştırmak için komplikasyonsuz esansiyel hipertansiyonlu gönüllülerde inceleme yapıldı (62, 63). Nebivolol, normotansif kişilerdekine benzer vazodilatasyona yol açtı ve söz konusu yanıtlar, L-NMMA ile inhibisyona duyarlıydı. Nebivolol' un L-arginin/NO yolu üzerindeki akut etkileri, hipertansiyon ya da kalp yetmezlikli hastalarda kronik tedavi sırasında devam ediyorsa, bu kalbin hem ön hem de art yükünü azaltabilir, organ perfüzyonunu iyileştirebilir.

- Nebivolol, hem arterler hem de venler üzerinde net bir doza bağımlı vazodilatatör etkiye sahiptir(6-10).
- Benzer beta-bloker dozlarda atenolole kıyasla nebivolol'e karşı açıkça farklı yanıtlar alınması ile birlikte atenololün test edilen en yüksek dozda bile herhangi bir vazodilatatör özellik göstermemesi(10)
- Oral terapötik dozlardan sonra elde edilenlere denk konsantrasyonlarda Nebivolol ile venodilatasyon elde edilme olasılığı(10);

Nebivolol' un indüklediği genel sistemik vazodilatasyonu hipertansif hastalarda kan basıncı ölçümü ve biyoimpedans ile kalp debisi ölçümleri yoluyla inceleme yapılmıştır. Bu çalışma ile sağlanan veriler, yüksek düzeyde selektif bir beta adrenerjik reseptör antagonisti olan bisoprolol ile karşılaştırılmıştır. Hafif ila orta şiddette hipertansiyonu olan hastalar randomize olarak tedaviler arasında ikişer haftalık arınma dönemleri olan, çift-kör, çapraz geçişli düzende tasarıma uygun şekilde ikişer haftalık Nebivolol (günde 5 mg) ve bisoprolol (günde 10 mg) tedavi gruplarına ayrıldılar. Sistemik vasküler direnç indeksi; Ortalama arter basıncının kardiyak indekse bölünmesiyle hesaplandı. Nebivolol tedavisinden sonra sistemik vasküler dirençte belirgin bir azalma olduğu halde, bisoprolol tedavisinden sonra azalma olmamıştır. Kardiyak indeks, bisoprolol sonrasında belirgin bir şekilde düşerken, Nebivolol sonrasında değişiklik kaydedilmemiştir (65).

2.6.2.Nebivolol' un etkileri

Arter duvarında oksidasyona duyarlı mekanizmaların zarar verici etkileri iyi bilinmektedir (15, 16, 40, 41). D/L-Nebivolol' un reaktif oksijen türleri (ROT) kaynaklı endotel hasarı üzerindeki etkisi yakın tarihlerde araştırılmış ve karvedilol ve metoprolol ile karşılaştırılmıştır (66). Ratlara ait izole aort halkaları organ banyosu ortamında elektroliz aracılığıyla ROT' ye maruz bırakılmış ve damarlara fenilefrin ile ön konstriksiyon uygulanarak ve ardından metakolin ilave edilerek endotel fonksiyonu ölçülmüştür (66). Deney koşullarında karvedilol ve Nebivolol ROT kaynaklı endotel hasarına karşı koruma sağlarken, metoprolol koruma sağlamamıştır. Nebivolol, endotele bağımlı damar gevşemesinin ROT kaynaklı olarak bozulmasını Nebivolol molekülünün kendisinin doğrudan ROT temizleyici etkisi yoluyla azaltmaktadır (66). Nebivolol ile kronik tedavinin esansiyel hipertansif hastalarda yararlı etkilere yol açıp açmayacağını test etmek amacıyla, Nebivolol terapötik oral dozu (5 mg/gün) ve 100 mg/gün atenolol karşılaştırmıştır (67). Elde edilen ilk veriler, atenolol' un değil ama Nebivolol' un, hipertansif hastalarda hem plazma hem de üriner nitrat düzeylerini anlamlı olarak yükselttiğini göstermiştir. Bu etki, NO' in oksidatif yıkıma karşı korunması ve NOS' in uyarılması yoluyla elde edilebilmektedir.

Endotel disfonksiyonunun eşlik ettiği hipertansiyonun aşırı oksidatif stresten kaynaklanan NO yıkılımına bağlı olabilmesi nedeniyle önemlidir (40, 41).

NO' in kronik kalp yetmezliğindeki (KKY) patofizyolojik rolü henüz tam anlaşılmış değildir. Yetmezliğe uğramış kalpte NO üretimi artışının kalpte zararlı olan remodelling' e katkıda bulunduğu şeklindeki yaygın inanış şu gözlemlere dayandırılmıştır:

- inotropi, mitokondriyal solunum ve beta-adrenerjik yanıtın NO aracılı baskılanması (68, 69);
- İnsan KKY' inde güç kazanmış iNOS aktivitesi ve NOS inhibisyonu ile beta-adrenerjik yanıtın iyileşmesi.
- Yetmezliğe girmiş kalp miyokardında büyük miktarda enflamatuvar sitokin ekspresyonu (64, 65, 66, 70, 71).

NO' in akut iskemi ve reperfüzyon hasarı sırasında kardiyoprotektif olduğuna ve geç preconditioning' in hem tetikleyicisi hem de aracısı olarak ikili bir rol oynadığına işaret

eden birçok kanıt ile çelişkili görünmektedir (72). Nebivolol' un sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir(58).

2.6.3.Genel değerlendirme

Nebivolol' un farmakolojik özellikleri hakkında elde edilen verilerde; Nebivolol, NO biyoyararlanımını arttırmaktadır. Bunu da artmış sentez ve azalmış deaktivasyona sekonder olarak sağladığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Nebivolol, beta-adrenerjik blokajı aktivitesini, endotelyal L-arginin/ NO yolu aracılı bir vazodilatatör etki ile bir arada sunmaktadır. NO, majör bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan ateroskleroza düzenleyici etkileri önemlidir. Nebivolol, içinde vasküler disfonksiyonu kanıtlanmış hipertansif hastalarda, vasküler tonusu iyileştirmede olumlu bir etkiler gösterdiği doğrulanmaktadır. Elde edilen ilk veriler nebivolol' un damar hasarına ve aterogeneze karşı vasküloprotektif önemli etkiler sergileyebileceğine işaret etmektedir. Klinik veriler NO salınımını sağlayan nebivolol' un NO yoluyla, iskemik KKY hastalarında vasküler fonksiyonu ve SVEF(sol ventrikül ejection fraction)' yi iyileştirici etkiler göstermektedir.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 27. 12. 2006-27. 02. 2007 tarihleri arasında koroner by-pass cerrahisi yapılan 55 hasta 3 gruba ayrılarak, preoperatif kullanılan metoprolol ve nebivolol' un, ilaç kullanmayan kontrol grubuna göre, vasküler greftlerdeki endotel NO düzeylerine ne şekilde etki ettiğinin araştırılması amaçlandı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 25. 12. 2006 tarih ve 2006. 12. 21 no' lu izniyle çalışma yürütülmüştür. Ayrıca çalışmaya alınacak hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

3.1.Hasta seçimi

Hastalar; rutin fizik muayene, laboratuvar, trans torasik ekokardiografi (TTE), PA akciğer grafi ve koroner anjiyografileri ile değerlendirildi. 75 yaş üzeri, NYHA Class IV, EF = <% 30, Preoperatif kritik safhada olan(İntra Aortik Balon desteği, inotrop destek vs), önceden koroner by-pass cerrahisi geçirmiş olan ve acil koroner by-pass cerrahiye alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde ilave kardiyak patoloji(kapak hastalığı, konjenital patoloji vs) ve ek sistemik patoloji renal,hepatik yetmezlik vs) bulunmuyordu.

Hastalar 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 16 (grup 1), metoprolol grubunda 16(grup 2), nebivolol grubunda 23(grup 3) hasta bulunuyordu. Grup 1, beta bloker ilaç kullanmayan hastalardan; grup 2, preoperatif 15 gün süreyle po 50 mg tb günlük tek doz metoprolol kullanan hastalardan ve grup 3 ise preoperatif 15 gün süreyle po 5 mg tb günlük tek doz nebivolol kullanan hastalar oluşturuyordu.

Hastaların yaş ortalaması; kontrol grubunda $64,06 \pm 8,93$, metoprolol grubunda $63,22 \pm 9,13$, nebivolol grubunda ise $60,13 \pm 11,70$ (p değeri $0.631 > 0.05$) olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Toplam çalışmaya dahil edilen 55 hastadan 31' i erkek, 24' ü kadındı. Cinsiyet dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

3.2.Cerrahi

Genel anestezi altında median sternotomi yapıldı. Sternumu uygun hastalarda LİMA preparasyonu yapıldı. Birden fazla koroner by-pass grefti planlanan hastalarda ilave olarak safen ven preparasyonu yapıldı. Gerek konvansiyonel KABG' de gerekse de Off-pump KABG' de sistemik heparinizasyon yapılmadan önce LİMA ve safen ven greftlerinden 1 cm' lik damar örnekleri alındı. Bunlardan başka venöz veya arteryel greftler KABG için kullanılmadı. Damar örnekleri alındıktan sonra ameliyat rutin prosedünde devam ettirilerek tamamlandı. Hastalara uygulanan cerrahi teknik(off-pump KABG, konvansiyonel KABG) farklılıkları dikkate alınmadı.

Hazırlanan damarlar % 10' luk formalin içerisinde oda ısısında korundu. Daha sonra damar örnekleri immünohistokimyasal yöntemle boyanarak, damar endotelinde ve damar vazo vazorumunda NO düzeyleri değerlendirildi.

3.3.İmmünohistokimya

Santa Cruz Biotechnology goat ImmunoCruz™ Staining System: sc-2053 yöntemiyle çalışıldı(73).

Bu çalışmada primer antikor olarak inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) Epitope Specific Rabbit Antibody (200ng/ml için 0.5ml, (Azid ve BSA ile pürifiye edilmiş antikor)) kullanıldı.

İmmünohistokimyasal sistem (HRP "horse radish peroxidase-streptavidin"-biyotin) (Santa Cruz), her biri 15 ml negatif kontrol (normal keçi Ig G), peroksidaz blok, serum blok(2 adet 15 ml şişelerde normal keçi serumu), sekonder antikor ve HRP-streptavidin kompleksi içermektedir. Bu ayıraçlardan her biri kullanıma hazır solüsyonlardır. Ayrıca kromojen olarak da 50x peroksidaz substrat, 50x DAB kromojen, 10x buffer substrat olmak üzere 3 adet şişe mevcuttur.

Primer antikor, belirlenen titrasyon için serum blok içerisinde (2 adet 15 ml şişelerde) 0,5 -5 µg/ml' ye dilüe edildi.

3.3.1.Prosedür

Immunocruz boyama sistemleri HRP peroksidaz-streptavidin kompleksi, parafine gömülmüş formalinle fikse edilmiş doku kesitlerinin boyanmasında kullanılır.

- Lam, %95' lik etanolle temizlendi
- Doku kesitleri mikrotom ile 4-6 µm inceliklerde kesildi. Deparafinizasyonu takiben 5 dakika aralıklarla 3 kez ksilon ile, 2 kez 10 dakika aralıklarla %100' lük etanol ile, 2 kez 10 dakika aralıklarla % 95' lik etanolden geçirildi.
- Sıcak ile muamele edilerek antijenin maskesi çıkarıldı. Lamlar konteyner (içerisinde 10 Mm sodyum sitrat, buffer bulunur, pH: 6.0' dır. Sıcaklık 5 dakika için 95°C' dir Her 5 dakikada 95°C ısıdan ve sitrat buffer solüsyonundan geçirildi. Serin ortamda lamlar, 20 dakika buffer solüsyonunda bekletildi. 3 kez 2 dakikalığına deiyonize hidrojen peroksitle yıkandı. Lamlardaki fazla sıvılar aspire edildi.
- Tüm basamaklar, nemli oda ısısında gerçekleştirildi. İmmunocruz boyama sistemlerine ayıraçlar kullanmadan önce oda ısısında hazırlandı. Doku kesitlerinin prosedür sırasında kuru kalmasına izin verilmedi.
- Endojen peroksidaz aktivitesinin kurumaması için, enkübe spesmenlerin 5 dakika aralıklarla 1-3 damla peroksidaz blok damlatıldı. PBS ile çalkalandıktan sonra 2 dakika PBS yıkama kabına transfer edildi. Lamlardaki fazla sıvılar aspire edildi.
- Enkübe spesmenler 20 dakikada 1-3 kez serum bloktan geçirildi.
- Primer antikor, belirlenen titrasyon için serum blok içerisinde (2 adet 15 ml şişelerde) 0,5 -5 µg/ml' ye dilüe edildi. İlave primer antikor yeterli miktarda doku üzerine kapatıldı.
- 2 saat enkübasyonda kaldıktan sonra PBS ile çalkalandı ve iki kez, 2 dakika aralıklarla PBS yıkama kabında yıkandı.
- 30 dakika enkübasyonda bekletilen spesmenlere, 1-3 damla biyotinlenmiş sekonder antikor damlatıldı. Sonra PBS ile çalkalandıktan sonra iki kez, 2 dakika aralıklarla PBS yıkama kabında yıkandı. Lamlardaki fazla sıvılar aspire edildi.
- Sonra spesmenler 30 dakika enkübasyonda bekletildi. Daha sonra 1-3 damla HRP-streptavidin kompleksi damlatıldı. PBS ile çalkalandıktan sonra iki kez, 2

dakika aralıklarla PBS yıkama kabında yıkandı. Lamlardaki fazla sıvılar aspire edildi. Enkübasyona alındı.

- Enkübasyon safhasında beklerken HRP substratı hazırlandı. HRP substratı(Sarı kapaklı 15-20 lamlık boya için yeterli) karma şişe substratı içinde hazırlandı. Karma şişe boşaltıldı ve 1,6 ml deiyonize hidrojen peroksitle, 5 damla 10x buffer substratla, 1 damla 50x peroksidaz substrat ile kombine edildi. Sonraki safhada Her bir lama 1-3 damla HRP substrat damlatıldı. Gözle görünür açık kahverengi boyama, 30 sn ile 10 dakika arasında gelişti. Bu bölümde deiyonize hidrojen peroksitle çalkalanarak boyama mikroskop altında kontrol edildi.
- Sonraki safhada Lamlara zıt boyama için Gills formülasyonlu hemotoksilen eozinle 5-10 saniye muamele edildi ve ardından deiyonizasyonun değişiklikleri için hidrojen peroksitle yıkama yapıldı.
- Ardından çeşme suyu ile yıkama yapıldı.
- Dehidratason bölümü bu safhayı takip etti. 2 kez 10 saniye aralıklarla % 95' lik etanol ile, 2 kez 10 saniye aralıklarla aralıklarla %100 etanol ile, 3 kez ksilon ile 10 saniye aralıklarla muamele edildi.
- Ardından 1-2 damla entellan damlatıldı ve ışık mikroskobunda değerlendirme yapıldı.

3.3.2.Değerlendirme

Damarlar, yukardaki prosedülden geçtikten sonra ışık mikroskobuyla değerlendirildi. Damarları, NO aktivitesinin grade' lenmesine göre değerlendirildi.

Grade 0: NO aktivitesi yok

Grade 1: NO aktivitesi orta

Grade 2: NO aktivitesi şiddetli .

3.4.İSTATİSTİK

Veriler, SPSS 13.0 istatistik programında değerlendirildiler. İstatistik analizleri için Kruskal Wallis, Ki-kare, Kolmogorov-Simirnov testleri ile karşılaştırıldı. Tüm değerlendirmelerde 0.05' ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1.Demografik veriler

Hastaların yaş ortalaması; grup 1' de $64,06 \pm 8,93$; grup 2' de; $63,22 \pm 9,13$; grup 3' de ise $60,13 \pm 11,70$ (p değeri $0.631 > 0.05$) olarak tespit ettik. Gruplar arasında yaş dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Toplam çalışmaya dahil edilen 55 hastadan 31' i erkek, 24' ü kadındı. Grup 1' de 16 hastanın 9' u; grup 2' de 16 hastanın 12' si; grup '3 de 23 hastanın 10' u erkek cinsiyetti. Grup 2' de erkek cinsiyet daha az gibi görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 23: Gruplar arasında cinsiyet dikkate alınarak karşılaştırma

Gruplar	Cinsiyet		Toplam
	E	K	
Grup 1	9(%56,2)	7(%43,8)	16(%100)
Grup 2	12(%75,0)	4(%25,0)	16(%100)
Grup 3	10(%43,4)	13(%56,6)	23(%100)

P=0,149(>0.05)- İstatistiksel olarak anlamlı değil

Grup 1' de 16 hastanın 9' unda; grup 2' de 16 hastanın 6' sinda; grup 3' de 23 hastanın 7' sinde insüline bağımlı veya insülinden bağımsız diabetes mellitus(DM) vardı. Gruplar arasında DM dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 24)

Tablo 24: Gruplar arasında DM dikkate alınarak karşılaştırma

Gruplar	DM		Toplam
	var	yok	
Grup 1	9(%56,2)	7(%43,8)	16(%100)
Grup 2	6(%37,5)	10(%62,5)	16(%100)
Grup 3	7(%30,4)	16(%69,6)	23(%100)

P= 0,261 (>0.05)-İstatistiksel olarak anlamlı değil

Grup 1' de 6; grup 2'de 7; grup 3' de 14 hastada hipertansiyon(HT) tespit edildi. Gruplar arasında HT dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 25)

Tablo 25: Gruplar arasında HT dikkate alınarak karşılaştırma

Gruplar	HT		Toplam
	var	yok	
Grup 1	6(%37,5)	10(%62,5)	16(%100)
Grup 2	7(%43,8)	9(%56,2)	16(%100)
Grup 3	14(%60,8)	9(%39,2)	23(%100)

P= 0,313 (>0.05)- İstatistiksel olarak anlamlı değil

Grup 1' de 16 hastanın 7' sinde; grup 2' de 16 hastanın 10' unda; grup 3' de 23 hastanın 13' ünde hipelipidemi(HL) bulunmaktaydı. Gruplar arasında HL dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 26)

Tablo26: Gruplar arasında HL dikkate alınarak karşılaştırma

Gruplar	HL		Toplam
	var	yok	
Grup 1	7(%43,8)	9(%56,2)	16(%100)
Grup 2	10(%62,5)	6(%37,5)	16(%100)
Grup 3	13(%56,5)	10(%43,5)	23(%100)

P= 0,55 (>0.05)- İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 27' de hasta gruplarının, per-operatif değerlendirilmesinde koroner arter hastalığından(KAH) etkilenen damar sayısı karşılaştırılmıştır. Grup 1' de 2; grup 3' de 7 hastada tek damar KAH tespit edilirken; grup 2' de tek damar KAH yoktu. Ayrıca grup 1' de 14; grup 2' de 16; grup 3' de 16 hastada çok damar KAH tespit edilmiştir. Gruplar arasında hasta damar sayısı dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,43> 0,05).

Tablo 27: Hasta damar sayısı bakımından karşılaştırma

Gruplar	CABG-damar sayısı		Toplam
	Tek damar	Birden fazla	
Grup 1	2(%12,5)	14(%87,5)	16(%100)
Grup 2	0(%0)	16(%100)	16(%100)
Grup 3	7(%30,4)	16(%69,6)	23(%100)

P= 0,43 (>0.05)- İstatiksel olarak anlamlı değil

4.2.İMMÜNİSTOKİMYASAL BULGULAR

Tüm gruplardaki damar kesitlerinde, safen ven ve LİMA greftlerindeki endotelial ve vazo vazorumdaki NO aktivitelerini immünhistokimyasal yöntemle değerlendirdik. Tüm hasta gruplarında toplam 45 safen ven doku kesitini, 52 LİMA doku kesitini inceledik. Safen ven endotelial NO aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde; grup 1' de 16 hastanın 15' inde; grup 2' de 12 hastanın tamamında; grup 3' de 17 hastanın 10' unda NO aktivitesi yoktu(grade 0). Grup 1' de ve grup 3' de birer hastada NO aktivitesi şiddetli(grade 2) olarak tespit ettik. Grup 3' deki 17 hastanın 6' sında NO aktivitesi orta derecede(grade 1) olarak tespit edilirken grup 2' de ve grup 1' de NO aktivitesinin orta derecede(grade 1) olduğu hasta yoktu. Bu üç grup arasında safen ven endotelial NO aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde fark istatiksel olarak anlamlıydı(p= 0,014(<0,05)). Anlamlı fark saptandığı için ileri analiz yapıldığında, grup 3 hastalarda NO aktivitesinin gözlenmediği, en az grup olarak saptandı. Diğer bir ifadeyle safen ven endotelindeki en fazla NO aktivite artışı(grade1 ve grade 2), nebivolol grubundaki hastalarda olmaktadır. Metoprolol grubunda ise kontrol grubuna göre, safen ven endotelinde NO aktivite artışı gözlenmediğini tespit ettik. (Tablo 28)

Tablo 28: Safen ven endotel düzeyinde NO aktivitesi

Gruplar	Safen ven endotel grade' leme			Toplam
	0	1	2	
Grup 1	15(%93,8)	0(%0)	1(%6,3)	16(%100)
Grup 2	12(%100)	0(%0)	0(%0)	12(%100)
Grup 3	10(%58,8)	6(%35,3)	1(%5,9)	17(%100)
Toplam	37(%82,2)	6(%13,3)	2(%4,4)	45(%100)

P= 0,014 (<0,05)-İstatiksel olarak anlamlı

Safen ven vazovazorumundaki NO aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde; grup 1' de 16 hastanın 10' ununda; grup 2' de 12 hastanın 8' inde; grup 3' de 17 hastanın 1' inde NO aktivitesi yoktu(grade 0). Grup 1' de 16 hastanın 4' ünde; grup 2' de 12 hastanın 3' ünde; grup 3' de 17 hastanın 6' sında NO aktivitesi orta derecede bulduk(grade 1). Grup 1' de 16 hastanın 2' sinde; grup 2' de 12 hastanın 1' inde; grup 3' de 17 hastanın 10' unda NO aktivitesi şiddetliydi(grade 2). Bu üç grup arasında safen vazovazorumundaki NO aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,002 (<0,05)$). Üç grup arasında anlamlı fark saptandığından ileri analiz yapıldı. Grup 3 hastalarda NO aktivitesinin gözlenmediği en az grup olarak saptandı. Diğer bir deyişle safen ven vazo vazorum' daki en fazla NO aktivite artışı, nebivolol grubundaki hastalarda oluyordu. Metoprolol grubunda ise kontrol grubuna göre, safen ven vazo vazorumunda NO aktivite artışı gözlenmedi. (Tablo 29)

Tablo 29: Safen vazo vazorum düzeyinde NO aktivitesi

Gruplar	Safen ven vazo vazorum grade' leme			Toplam
	0	1	2	
Grup 1	10(%62,5)	4(%25,0)	2(%12,5)	16(%100)
Grup 2	8(%66,7)	3(%25,0)	1(%8,3)	12(%100)
Grup 3	1(%5,9)	6(%35,3)	10(%58,8)	17(%100)
Toplam	19(%42,2)	13(28,9)	13(28,9)	45(%100)

$P= 0,002 (<0,05)$ -İstatistiksel olarak anlamlı

LİMA endotelindeki NO aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde; grup 1 ve grup 2 hastaların tamamında NO aktivitesi gözlenmezken(grade 0); grup 3' de 20 hastanın 11' inde NO aktivitesi gözlenmedi(grade 0). Grup 3' de 20 hastanın 2' sinde grade 1, 7' sinde grade 2 NO aktivitesi tespit ettik. Bu üç grup LİMA endotelinde NO aktivitesi bakımından değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,002 (<0,05)$). Üç grup arasında anlamlı fark saptandığından ileri analiz yapıldı. Grup 3 hastalarda NO aktivitesinin gözlemediği en az grup olarak saptandı. Diğer bir deyişle LİMA endotelindeki en fazla NO aktivite artışı, nebivolol grubundaki hastalarda oluyordu. Metoprolol grubunda ise kontrol grubuna göre, LİMA endotelinde NO aktivite artışı gözlenmedi. (Tablo 30)

Tablo 30: LİMA endotel düzeyinde NO aktivitesi

Gruplar	LİMA endotel grade' leme			Toplam
	0	1	2	
Grup 1	16(%100)	0(%0)	0(%0)	16(%100)
Grup 2	16(%100)	0(%0)	0(%0)	16(%100)
Grup 3	11(%55,0)	2(%10,0)	7(%35,0)	20(%100)
Toplam	43(%82,7)	2(%3,8)	7(%13,5)	52(%100)

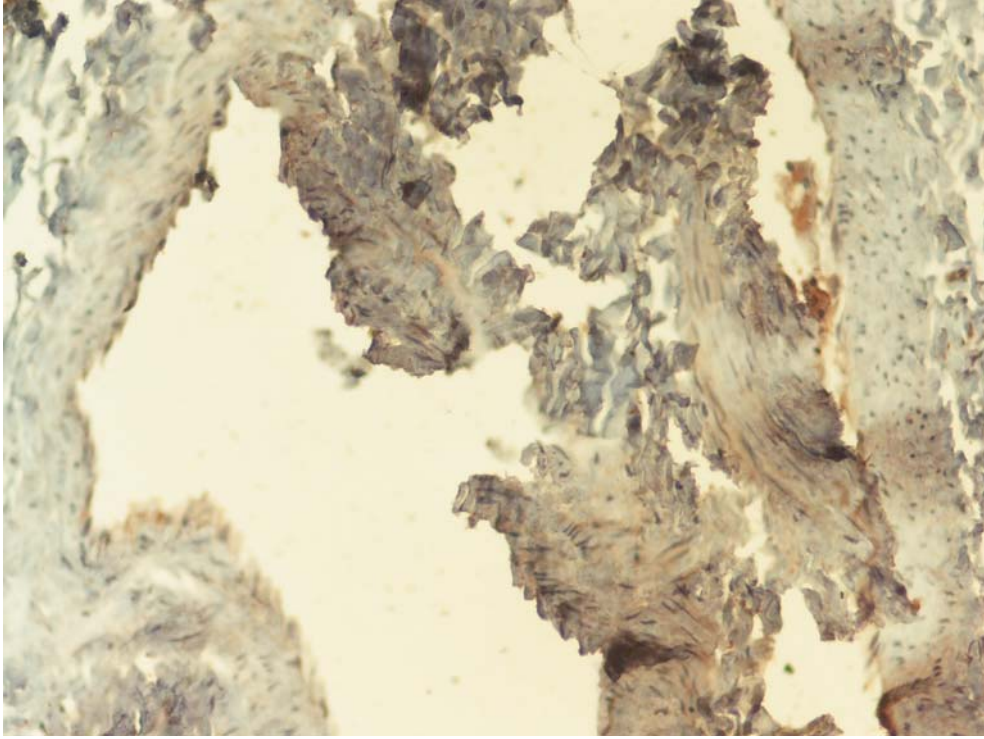
P= 0,002 (<0,05) -İstatiksel olarak anlamlı

LİMA vazo vazorumdaki NO aktivitesi değerlendirildiğinde; grup 1' de 16 hastanın 12' sinde; grup 2' de 16 hastanın 14' ünde; grup 3' de 20 hastanın 2 ' sinde NO aktivitesi yoktu(grade 0). Grup 1' de 16 hastanın 2' sinde; grup 2' de 16 hastanın 2' sinde; grup 3' de 20 hastanın 6 ' sında NO aktivitesi orta derecede bulundu(grade 1). Grup 1' de 16 hastanın 2' sinde; grup 3' de 20 hastanın 14 ' ünde NO aktivitesi şiddetliydi(grade 2). Bu üç grup arasında LİMA vazo vazorumundaki NO aktivitesi değerlendirildiğinde fark istatiksel olarak anlamlıydı (p= 0,00 (<0,05)). Üç grup arasında anlamlı fark saptandığından ileri analiz yapıldığında, grup 3 hastalarda NO aktivitesinin gözlenmediği en az grup olarak saptandı. Diğer bir deyişle LİMA vazo vazorum' daki en fazla NO aktivite artışı, nebivolol grubundaki hastalarda gerçekleşti. Metoprolol grubunda ise kontrol grubuna göre, LİMA vazo vazorumunda NO aktivite artışı gözlenmedi. (Tablo 31)

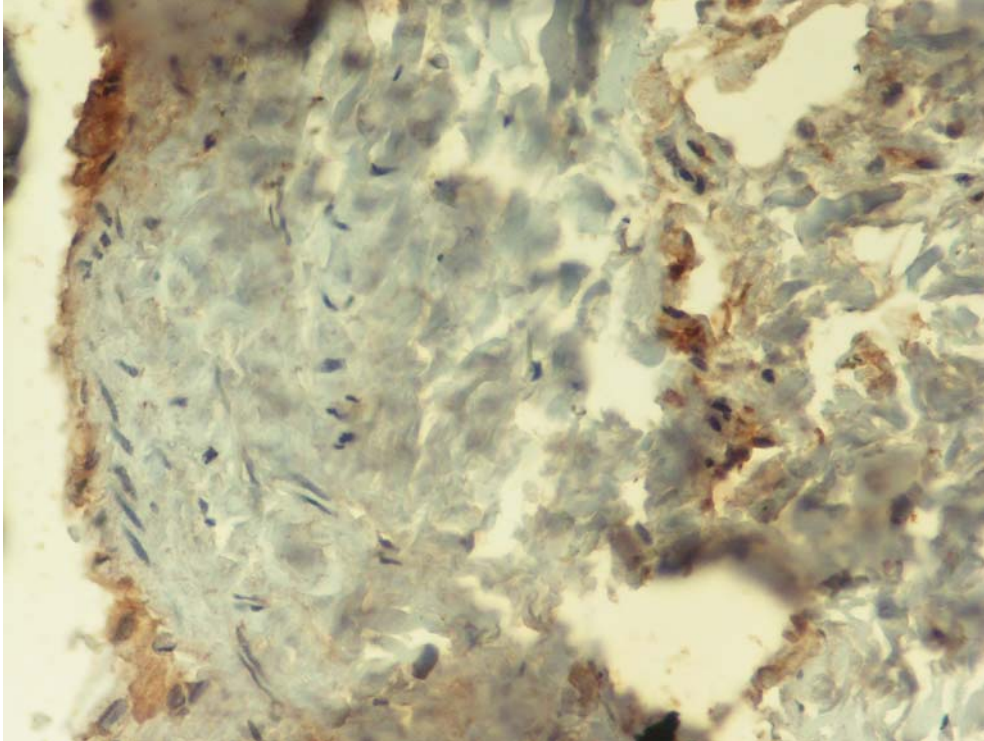
Tablo 31: LİMA Vazo Vazorum Düzeyinde NO aktivitesi

Gruplar	LİMA vazo vazorum grade' leme			Toplam
	0	1	2	
Grup 1	12(%75,0)	2(%12,5)	2(%12,5)	16(%100)
Grup 2	14(%87,5))	2(%12,5)	0(%0)	16(%100)
Grup 3	2(%10,0)	6(%30,0)	12(%60,0)	20(%100)
Toplam	28(%53,8)	10(%19,2)	14(%26,9)	52(%100)

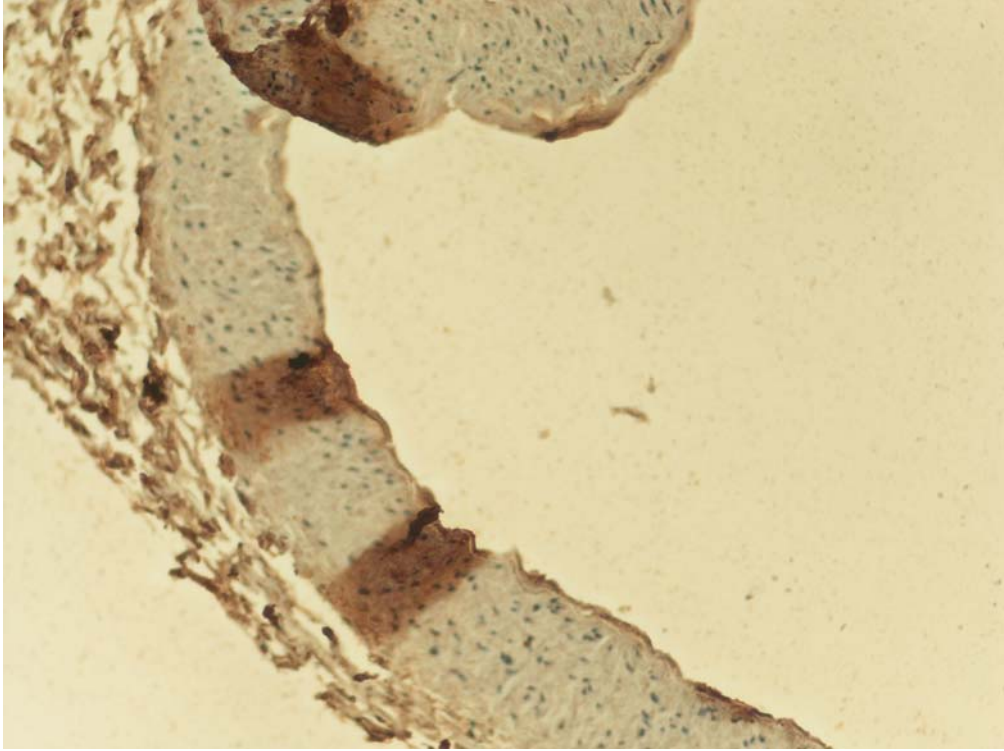
P= 0,00 (<0,05) -İstatiksel olarak anlamlı



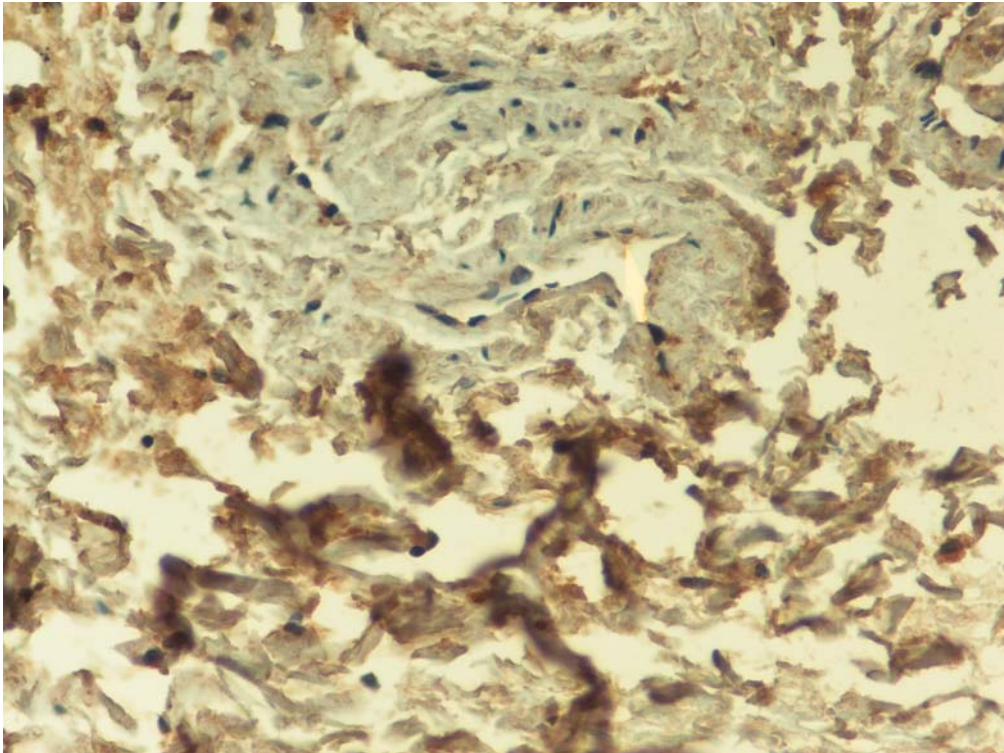
Resim 1: LİMA endotel (grade 2) NO aktivitesi (X 20 büyütme, immünohistokimya, DAB kromojen)



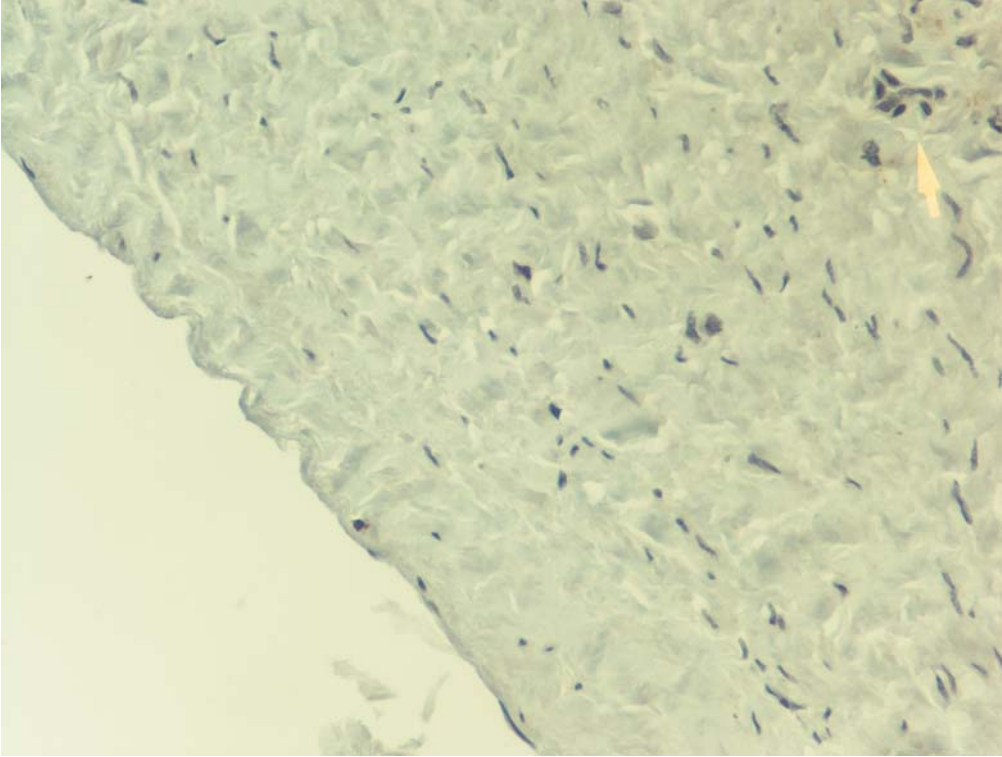
Resim 2: LİMA vazovazorum (grade 2) NO aktivitesi (X 40 büyütme, immünohistokimya, DAB kromojen)



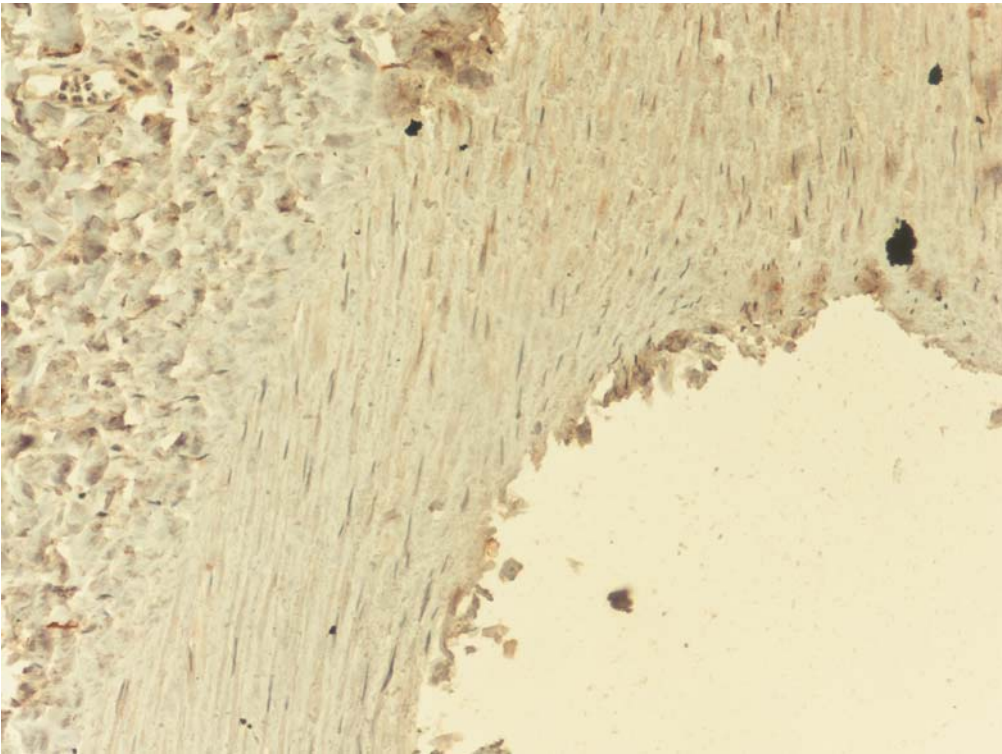
Resim 3: LİMA endotelde grade 1 NO aktivitesi (X 10 büyütme, immünohistokimya, DAB kromojen)



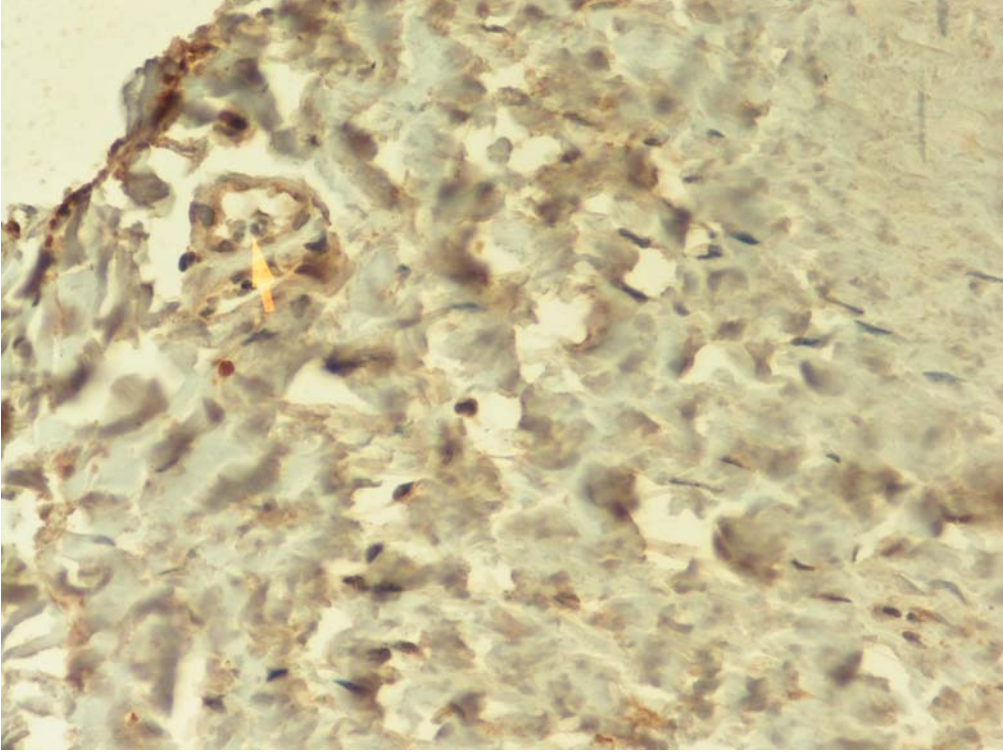
Resim 4: LİMA vazovazorum (grade 1) NO aktivitesi (X 40 büyütme immünohistokimya, DAB kromojen)



Resim 5: LİMA endotel ve vazovazorum (grade 0) NO aktivitesi(X 20 büyütme immünohistokimya, DAB kromojen)



Resim 6: Safen ven endotel (grade 2) NO aktivitesi(X 20 büyütme immünohistokimya, DAB kromojen)



Resim 7: Safen ven vazovazorum (grade 2) NO aktivitesi (X40 büyütme immünohistokimya, DAB kromojen)

5-TARTIŞMA

Sağlıklı vasküler endotelde konstitütif NO sentezi, arteryel damarlarda aktif vazodilatasyonun sürdürülmesinde, damar duvarının akışkanlığı sağlamakta ve plateletlerin ve lökositlerin endotele yapışmasını önlemektedir. NO sentaz yolundaki bir bozukluk, aterogenezdeki en erken olaylardan birisidir (28, 39, 40, 41). Dolayısıyla, NO' in biyoaktivitesini arttırmaya yönelik stratejiler ki bizim çalışmamızda nebivolol kullanılarak yapılmıştır, ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların özellikle de iskemik kalp hastalığının tedavisinde yararlıdır. Endotel bağımlı relaksasyon faktörü izole arter ve venlerde gösterilmiştir. NOS inhibitörlerinin sistemik infüzyon şeklinde verilmesi ile, küçük arter ve arteriollerde NO sentezinin inhibe olmasına bağlı olarak kan basıncı yükselmektedir(37). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve deneysel olarak oluşturulan hipertansif hayvanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon azalmaktadır(12, 30). L-arginin uygulaması, hiperkolesterolemide endotele bağımlı vazodilatasyonu kısmen düzeltmekte ve koroner arter hastalarında koroner darlığı genişletmektedir (45). L-arginin takviyesi ayrıca semptomlarda belirgin bir iyileşmeyle birlikte koroner küçük damar fonksiyonlarını da iyileştirmektedir (45). Bu nedenle L-arginin uygulaması, endotel disfonksiyonu ve non-obstrüktif koroner kalp hastalarında terapötik etkiler gösterebilir. Bu bakımdan damar endotelinde artan NO aktivitesi önemlidir. Fujita ve arkadaşları(46), koroner arter içine P maddesi, L-NMMA, L-arginin ve nitrogliserin uygulamasının yol açtığı etkileri, koroner anjiyografileri normal hastalar ile koroner kalp hastalarında TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi kullanarak incelediler. L-NMMA, koroner damarlarda daralmaya yol açarken, hem P maddesi hem nitrogliserin normal ve hastalıklı arterleri genişletmiştir. L-arginin' in, L-NMMA' nın etkilerini tersine döndürmesi ve hastalıklı arterlerde belirgin dilatasyona yol açması NO prekürsörü olan, L-arginin eksikliğine işaret etmektedir. L-arginin anginalı ve koroner arterleri normal hastalarda egzersiz sırasındaki miyokard perfüzyon kapasitesini de iyileştirmiştir.

Metoprolol ve nebivolol β 1 adrenerjik reseptör bloker ajanlardandır. Nebivolol' un β 1 antagonist etkisine ilave olarak arteryel ve venöz damar endotelinde nitrik oksit modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir(3,6,7,8,9,10). Bu anlamda her iki ilaç çalışmamızda kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda da konu olan nebivolol, yeni geliştirilen D ve L enantiomerleri ile karma etkili rasemik β 1 selektif adrenerjik reseptör bloker ilaçtır. D-nebivolol yüksek düzeyde β 1 selektif antagonisttir. L-nebivolol ise insan ve hayvanlarda vazodilatör etkisi gösterilmiştir. Nebivolol, NO biyoyararlanımını arttırmaktadır. Bunu da artmış sentez ve azalmış deaktivasyona sekonder olarak sağladığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır(7). Nebivolol, beta-adrenerjik blokajı aktivitesini, endotelial L-arginin/ NO yolu aracılı bir vazodilatör etki ile bir arada sunmaktadır. Bu vazodilatör etki, NOS inhibitörleri ile sağlanan vazokonstriksiyon cevabıyla gösterilmiştir. Nebivolol, NO üretiminin artışını kendisinin direkt etkisinden çok metabolitleri ile sağlamaktadır(7). Bizim çalışmamızda nebivolol' un damar endotelinde NO düzeyini arttırdığını immünohistokimyasal yöntemle gösterdik. Safen ven endotelinde ve vazovazorum' da en fazla NO aktivite artışı(grade1 ve grade 2), nebivolol grubundaki hastalarda olmaktadır. Sadece grup 1' deki 1 hastada NO aktivitesi grade 2 olarak değerlendirdik. Yine LİMA endotelindeki ve vazovazorum' daki en fazla NO aktivite artışı, nebivolol grubundaki hastalarda bulduk. Metoprolol' un ise her iki damar kesitinde endotelial ve vazovazorum düzeyinde NO aktivitesini, kontrol grubuna göre arttırmadığını tespit ettik. Çeşitli çalışmalarda nebivolol' un NO aracılığıyla yaptığı etkileri gösterilmiştir. Broeders ve arkadaşları(6) deneysel çalışmalarında invivo plazma metabolitlerinin, invitro vasküler segmentlerdeki NO üretimini ve endotelial kalsiyum konsantrasyonlarındaki artışını izole ettiler. Adrenerjik ve 5-HT serotonerjik reseptörlerin stimülasyonu ile eNOS aktivite artışı ile olmakta ve NO salgısı artmaktadır. Başka çalışmada ise Cockcroft ve arkadaşları(10) 40 sağlıklı insanda venöz oklüzyon pletismografik ölçümlerle çalışma yapmışlardır. Çalışmada racemik nebivolol ve enantiomerleri, atenolol, karbakol, nitoprussid, N^G -Monometil-L-Arginin(L-NMMA) tek başına veya kombine bir şekilde infüzyon yaptılar. Çalışmanın sonucunda nebivolol infüzyonu ile ön kol kan akımının arttığını buldular. Nebivolol infüzyonunu takiben yapılan L-NMMA infüzyonu ile ön kol kan akımının azaldığı tespit etmişlerdir. Nebivolol' un vazodilatör etkisi için eşik doz $<88.5 \mu\text{g}/\text{dak}$ ve yaklaşık $6 \times 10^{-6} \text{ M}$ olarak bulmuşlardır. Yine Gao ve arkadaşları(54) mongrel köpekleriyle yaptıkları, organ oda ve elektrofizyolojik çalışmalarla, öncesinde prostaglandin $F2\alpha$ ile kontraksiyonu sağlanmış endoteli sağlam köpek koroner arterinde nebivolol' un vazodilatasyon yaptığını göstermişlerdir. Relaksasyon için eşik dozu yaklaşık olarak $3 \times 10^{-6} \text{ M}$. olarak tespit

ettiler. Bu iki çalışmada da nebivolol' un yaptığı vazodilatasyon gösterilmiştir. Bowman ve arkadaşları (7) ise 11 sağlıklı insanda daha önceden Aelig tarafından tarif edilen 'dorsal el ven tekniğini' modifiye ederek çalışma yapmışlardır. Fenilefrinle ve prostaglandin F2 α ile konstriksüyonu sağlanan el dorsal venlerinde nebivolol' un doza bağımlı olarak vazodilatasyon yaptığı gözlemlenmiştir. Nebivolol' un bu vazodilatör etkisinin L-NMMA ile önlenmediği bulunmuştur. Kardiyak preload' u azaltması bakımından venodilatasyonun da önemi büyüktür. Bu bakımdan veriler, bizim çalışmamızdaki sonuçlarla eşdeğerlik göstermektedir. Tüm bu veriler sonucunda nebivolol' un insan ven arterlerinde ve venlerinde vazodilatasyonu endotele bağımlı L-arginin/NO yoluyla yaptığı söylenebilir. Ignarro ve arkadaşları hayvan deneylerinde biyokimyasal çalışmalar sonucunda nebivolol' un vasküler düz kas içerisinde NO ve cGMP mekanizmalarıyla vazodilatasyon sağladığını rapor ettiler.

Başka bir çalışmada ise Goldstein ve arkadaşları(74) KABG uygulanan hastalarda hemodinamik parametreler ve doppler ekokardiyografik ölçümlerle, nebivolol ve atenolol' un sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkilerini karşılaştırdılar. Hastaların genel anestezi indüksiyonundan hemen sonra hemodinamik parametreler ve doppler ekokardiyografik ölçümleri alınmış, ekstübasyondan 2 saat sonra oluşturulan gruptan birine nebivolol 5 mg , diğer gruba ise atenolol 50 mg başlamışlar ve protokolü 10 güne tamamlamışlardır. İlaç uygulamalarından 2, 6, 24 saat ve 10 gün sonra hemodinamik parametreler ve doppler ekokardiyografik ölçümleri tekrarlamışlar ve sonuçta atenolol' un kardiyak indeksi ve sistemik vasküler rezistansı arttırdığı, nebivolol' un ise kardiyak indeksi arttırırken sistemik vasküler rezistansı azalttığını rapor ettiler. Yine Demiralp ve arkadaşları(58) ise, nebivolol' un sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerini anlamlı olarak düşürdüğünü rapor ettiler. Ruf ve arkadaşları(75) yaşları 40 ile 67 arasında değişen koroner arter lezyonlu 24 hastayla yaptıkları çalışmada nebivolol ve atenolol' un anti iskemik aktivitelerini eforlu EKG ile karşılaştırdılar. Hastaların anjiyografik olarak major damarlarından en az bir tanesinde % 70 darlık bulunuyordu ve öncesinde eforlu EKG testinde en az 0,1 mV ST depresyonu bulunuyordu. 2 gruba ayırdıkları çalışmada gruptan birine 5 mg/ gün nebivolol, diğer gruba ise atenolol 100 mg/gün verdiler. Ruf ve arkadaşları(75), bu çalışmada atenolol ve nebivolol' un stable anjina pectoris bulunan hastalarda önemli

antiiskemik etkilerini buldular. Hasta gruplarından nebivolol 5 mg/ gün kullanan grupta, ilk 24 saatte anti iskemik etkilerinin atenolol ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğunu ancak uzun dönemde(3 hafta) her iki ilacın da antiiskemik aktivitelerini birbirine benzer buldular. Bizim çalışmamızda kardiyak output(CO), kardiyak indeks(CI) ile ilgili veri toplanmamıştır. Nebivolol, içinde vasküler disfonksiyonu kanıtlanmış hipertansif hastalarda, vasküler tonusu iyileştirmede olumlu bir etki gösterdiği doğrulanmaktadır. Elde edilen veriler nebivolol' un damar hasarına ve aterogeneze karşı vasküloprotektif önemli etkiler sergileyebileceğine işaret etmektedir. Klinik veriler, NO salınımını sağlayan nebivolol' un NO yoluyla, iskemik kronik kalp yetmezliği olan hastalarda vasküler fonksiyonu ve SVEF(sol ventrikül ejection fraction)' yi iyileştirici etkiler göstermektedir. Bu sonuçlarda da görüldüğü gibi, nebivolol' un KABG' de kullanılan greftlerdeki NO düzeyi artışı kıymetlidir.

Bizim çalışmamızda da 15 gün süreyle uygulanan 5 mg /gün nebivolol' un koroner by-pass cerrahisinde kullanılan LİMA ve safen ven greftlerinde NO düzeyini hem endotel hem de vazo vazorum düzeyinde arttırdığını tespit ettik. Dolayısıyla bu olguların gelecekteki takiplerinde yapılacak anjiyografik değerlendirmeleri ile nebivolol kullanmayan grupla karşılaştırılarak koroner by-pass cerrahisindeki patense/sağ kalıma etkisi ayrıca değerlendirilecektir.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

İskemik kalp hastalığı nedeniyle KABG operasyonuna alınan; 75 yaş altı, NYHA class I-III arası, EF(Ejection fraction)> % 30 , ek kardiyak ve sistemik patolojisi olmayan stable anjina pectoris kliniğindeki hastalarda nebivolol' un greft endotelinde ve vazovazorumundaki artan NO aktivitesi, NO' in fizyolojik ve patofizyolojik etkileri düşünüldüğünde önemlidir. Koroner by-pass cerrahisinde greft stenozu ile özellikle arteriyel greftlerde görülen greft spazmı halen ciddi sorun olmaya devam etmektedir. Bu veriler ışığında, açıkça kontraendikasyonun gösterilmediği olgularda nebivolol' un koroner by-pass cerrahisi öncesinde ve sonrasında kullanımı, β 1 selektif antagonist etkisine ilave olarak NO aracılı vazodilatör özelliğiyle greft patensinin sağlanmasında güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, 75 yaş üzeri ve klinik olarak durumları daha ağır seyreden iskemik kalp hastalarında da KABG ameliyatları öncesinde ve sonrasında, nebivolol' un bu yararlı etkileri düşünüldüğünde NO aracılı vazodilatör etkinin önemi büyüktür. Böylece, bu grup hastalarda da nebivolol kullanılabilir, ancak bu safhadaki hastalar için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğine inanmaktayız.

7- KAYNAKLAR

1. Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi (1. baskı). İstanbul, Çapa Tıp Kitabevi, 2004: 1343-93.
2. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (9.baskı). Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 493-517.
3. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (9.baskı). Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 545-61.
4. Ritter JM. Nebivolol: Endothelium-Mediated Vasodilating Effect. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001; 38 (Suppl. 3): S13-S16.
5. Sendon JL., Swedberg K., McMurray J. et al.: Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. Eur. Heart J. 2004; 25: 1341-62.
6. Breeders MAW., Doevendans PA., Bekkers CAM., et al: Nebivolol: A Third-Generation β -Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. Circulation. 2000;102:677-684.
7. Bowman J., Chen CPL., and Ford GA.: Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. Br. J. Clin. Pharmacol 1994; 38: 199-204.
8. Van De Water A., Janssens W., Neuten JV., Xhonneux R., De Cree J., Verhaegen H., Reneman RS., and Janssen PAJ.: Pharmacological and Hemodynamic Profile of Nebivolol, a Chemically Novel, Potent, and Selective β_1 Adrenergic Antagonist. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 11: 552-63.
9. Ignarro LJ., Buga GM., Wood KS., Byrns RE., Chaudhur G.: Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 9265-69.
10. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ., Brett SE. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: Evidence for an L-arginine/NO- dependent mechanism. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274:1067-71.
11. Furchgott RF, Zawadski JV.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of atrial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-76.
12. Anggard E.: Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet 1994; 343: 1199-206.
13. Türköz Y., Özerol E.: Nitrik Oksit' in Etkileri ve Patolojik Rollerini. Journal of Turgut Özal Medical Center 1997; 4(4): 453-61

14. Arnal JF., Dinh-Xuan AT., Pueyo M., Darblade B. and Rami J.: Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *CMLS, Cell. Mot. Life Sci.* 55 (1999) 1078-87
15. Napoli C, Ignarro LJ.: Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide.* 2001; 5: 88-97.
16. Napoli C.: Nitric oxide and atherosclerotic lesion progression: an overview. *J Card Surg* 2002; 17: 355-62.
17. Rhian M. Touyz.: Impaired vasorelaxation in hypertension: beyond the endothelium. *Journal of Hypertension* 2002; 20: 371 -73.
18. Paç M., Akçevin A., Aka S. A., Büket S., Sarioğlu T., Kalp ve Damar Cerrahisi (1. baskı), Ankara Nobel Tıp Kitabevi, ; 657-66.
19. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al.: ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology/American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1262-1347.
20. Carpentier A., Guermontperez JL., Deloche A., Frechette C., Dubost C.: The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann. Thrac. Surg.* 1973; 16: 111-21.
21. Calaiore AM., Teodori G., Di Giammarca G., D'Annunzio E., Angelini R., Vitolla G., Maddestra N.: Coronary revascularization with the radial artery: new interest for an old conduit. *J. Card. Surg.* 1995; 10: 140-6.
22. Furchgott RF., Vanhoutte PM.: Endothelium derived relaxing and contractor factors. *FASEB J.* 1989; 3: 2007-18.
23. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J.* 1989; 3: 31-36.
24. Palmer RMJ., Ferrige AG., Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-26.
25. Palmer RMJ., Rees DD., Ashton DS., Moncada S.: L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium dependent relaxation. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1988; 153: 1251-56.
26. Needleman P, Hunter FE.: Organic nitrate metabolism. *Anu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1976; 16: 81-93.
27. Green LC., Ruiz de Luzuriaga K., Wagner DA., Rand W., Istfan N., Young VR. Tannenbaum SR.: Nitrate biosynthesis in man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981; 78:

7764-68.

28. Furchgott RF.: Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosc Rep* 1999; 19:235-51.
29. Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Herrmann J et al.: Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious "effects on coronary endothelial function" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 885-91.
30. Panza JA., Casino PR.: Role of Endothelium-Derived Nitric Oxide in the Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation of Patients With Essential Hypertension *Circulation* 1993; 87: 1468-74.
31. Wever RMF., Lüscher TF., Cosentino F., Rabelink TJ.: Atherosclerosis and the Two Faces of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation.* 1998; 97: 108-112
32. Schneider J., Fruh C., Wilffert B., Peters T.: Effects of the Selective β -Adrenoceptor Antagonist, Nebivolol, on Cardiovascular Parameters in the Pithed Normotensive Rat. *Pharmacol.* 1990; 40: 33-41.
33. Palmer RMJ., Ashton DS., Moncada S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988; 333: 664-6.
34. Buscona L, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: N-terminal determines subcellular localisation. *J. Biol. Chcm.* 1993; 268: 8410-13.
35. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH.: Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ. Res.* 1994; 74: 349-53.
36. Henderson AH.: Endothelium in control. *Br. Heart.* 1991; 65: 116-25.
37. Calver H, Collier J, Vallance P.: Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp. Physiol.* 1993; 78: 303-26.
38. Cooke JP.: Asymmetrical dimethyl arginine. The Uber Marker?. *Circulation* 2004; 109: 1813-19.
39. Ignarro LJ, Cirino G., Casini A, Napoli C.: Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 34: 876-84.
40. Napoli C, Lerman LO.: Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 619-31.
41. De Nigris F, Lerman A, Ignarro LJ et al.: Oxidation-sensitive mechanisms, vascular apoptosis and atherosclerosis. *Trends. Mol. Med.* 2003; 9: 351-9.

42. Cai H, Harrison DG.: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840-4.
43. Tousoulis D, Tentolouris C, Crake T et al.: Basal and flow-mediated NO production by atheromatous coronary arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1256-62.
44. Gerald J., Philip ST., Allan ML. :Cardioprotective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion. *Critical Care. Med.* 1991; 19: 244-52
45. Tousoulis D, Davies G, Tentolouris C et al.:Coronary stenosis dilation induced by L-arginine. *Lancet* 1997; 349: 1812-13.
46. Fujita H, Yamabe H, Yokoyama M.: Effect of L-arginine administration on myocardial thallium-201 perfusion during exercise in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J. Nucl. Cardiol.* 2000; 7:97-102.
47. Tousoulis D, Davies GJ, Tentolouris C et al. :Vasomotor effects of L- and D-arginine in stenotic atheromatous coronary plaque. *Heart* 2001; 86:296-301.
48. Fowkes FG, Lee AJ, Hau CM et al.: Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and NO synthase (eNOS) genes and risks of peripheral arterial disease and coronary heart disease: Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis* 2000; 150:179-85.
49. Wright CL, Rees DD, Moncada S.: Protective and pathophysiological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc. Res.* 1992; 26: 48-57.
50. Pepka-Zaba J, Higgenbottom TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Walhovik J.: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-4.
51. Napoli C, Lerman LO, Sica V, de Nigris F. Microarray analysis: A novel research tool for cardiovascular scientists and physicians. *Heart.* 2003; 89: 597-604.
52. Garthwaite J, Boulton CL.: Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu. Rev. Physiol. (USA)* 1995; 57: 683-706.
53. Janssens W.J., Van de Water A., Xhonneux R., Reneman, R.S. Van Nueten J.M. and Janssen PAJ.: Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 159: 89-95.
54. Gao Y., Nagao T., Bond RA., Janssens WJ., and Vanhoutte PM.: Nebivolol Induces Endothelium-Dependent Relaxations of Canine Coronary Arteries. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17: 964-9.

55. Janssens WJ., Xhonneux R. and Janssen PAJ.: Animal Pharmacology of Nebivolol. Drug investigation. 1991; 3: 13-24.
56. Janssens W. J.: Pharmacology of Nebivolol J. Pharm. Belg. 1992 ; 47, 4 : 323-7.
57. Petrus J. Pauwels, Josee E. Leysen and Paul A.J. Janssen.: β -Adrenoceptor-mediated cAMP accumulation in cardiac cells: effects of nebivolol. Eur. J. Pharmacol. – Mol. Pharmacol. Sect. 1989; 172: 471-9.
58. Demiralp E., Kardeşoğlu E., Çelik T. ve ark.: Nebivolol' un sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine erken dönem orijinal araştırma. Anadolu Kardiyol. Derg. 2004; 4: 323-6.
59. Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, Sisodia M, Buga GM.: Nebivolol: a selective β 1-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide- and cyclic GMP-dependent mechanisms. Nitric Oxide 2002; 7: 75-82.
60. Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J.: Nitric oxide-donating compounds and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. Circ Res 2002; 90: 21-8.
61. Napoli C, Ignarro LJ.: Nitric oxide- releasing drugs. Annu. Rev Pharmacol.Toxicol. 2003; 43: 97-123.
62. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ.: Estrogen Receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium- related mechanism of therapeutic vasorelaxation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004; 43: 638-44.
63. Dawes M, Brett SE, Chowienczyk PJ, Mant TG, Ritter JM.: The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 460-3.
64. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM.: Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation 2001; 104: 511-4.
65. Brett SE., Forte P., Chowienczyk PJ., Benjamin N., Ritter JM.: Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in the patients with essential hypertension. Clin. Drug. Invest. 2002; 22: 355-9.
66. De Groot AA., Mathy MJ., van Zvieten PA., Peters SL.: Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004; 43:148-53.
67. Napoli C., Liguori A., De Nigris F. et al.: Beneficial effects of nebivolol on the NO-pathway in essential hypertensive patients. Abstract at the XXIVth Congress of the European Society of Cardiology, Berlin. Eur. Heart. J. 2002; 23 Suppl: 210A.

68. Hare JM.: Nitric oxide and excitation-contraction coupling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35: 719-29.
69. Massion PB., Feron O., Dessy C., Balligand JL.: Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ. Res.* 2003; 93: 388-98.
70. Arosio E., De Marchi S., Prior M., Zannoni M., Lechi A.: Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1793-7.
71. Cominacini L., Fratta PA., Garbin U. et al.: Nebivolol and its 4- keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 1838-44.
72. Bolli R.: Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33: 1897-918.
73. Santa Cruz Biotechnology, inc. goat ImmunoCruz Staining System: sc-2053. Available from: <http://datasheets.scbt.com/sc-2053.pdf>
74. Goldstein M., Vincent JL., et al. Administration of Nebivolol After Coronary Artery Bypass in Patients with Altered Left Ventricular Function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24: 986-93.
75. Ruf G., Trenk D., Jahnchen E., Roskamm H.: Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int. J. Cardio.* 1994; 279-285.