

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE FARKLI BETA  
BLOKERLER KULLANAN HASTALARDA  
PAPAVERİNİN ARTERYEL GREFTLERDEKİ KAN  
AKIMINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cüneyt ŞELLİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Abdussemet HAZAR**

**ŞANLIURFA  
2009**

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE FARKLI BETA  
BLOKERLER KULLANAN HASTALARDA  
PAPAVERİNİN ARTERYEL GREFTLERDEKİ KAN  
AKIMINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cüneyt ŞELLİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Abdussemet HAZAR**

**ŞANLIURFA  
2009**

## TEŞEKKÜR

Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı olarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Yrd.Doç.Dr. Mustafa GÖZ ve Yrd.Doç.Dr. Abdussemet HAZAR' a,

Asistanlığım süresinin önemli bir kısmında yanımda olan daha sonra ayrılan Prof. Dr. M. Halit ANDAÇ, Doç.Dr. O.Tansel DARÇIN, Doç.Dr. A.Sami KUNT' a,

Rotasyonda bulunduğum bölüm hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Berber çalıştığım asistan arkadaşlarım Arş.Gör.Dr. Deniz DEMİR, Arş.Gör.Dr. Mehmet Salih AYDIN, Arş.Gör.Dr. Aydemir KOÇARSLAN, Arş.Gör.Dr. A.Heval DEMİRKOL, Arş.Gör.Dr. Gülenay EROĐLU, Arş.Gör.Dr. Çiđdem CİNDÖĞLU perfüzyonist arkadaşlara ve tüm klinik çalışanlarına,

Büyük fedakarlıklarla beni okutan ve bugünlere gelmeme vesile olan annem, babam ve kardeşlerime,

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	I
<b>İÇİNDEKİLER</b>	II
<b>TABLolar</b>	V
<b>ŞEKİLLER</b>	VII
<b>KISALTMALAR</b>	VIII
<b>ÖZET</b>	X
<b>ABSTRACT</b>	XI
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Bypass Cerrahisi</b>	3
<b>2.1.1.Koroner Bypass Cerrahisi (Tarihçe)</b>	3
<b>2.1.2 Koroner Arter Bypass Endikasyonları</b>	3
<b>2.1.2.1- Asemptomatik ve Hafif Anjinal Hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	5
<b>2.1.2.2-Stabil (Kararlı) Anjinal Hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	6
<b>2.1.2.3- Unstabil(Karasız) Anjina/Non–ST-Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	7
<b>2.1.2.4. ST-Segment Elevasyonlu MI (STEMI) hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	7
<b>2.1.2.5- Zayıf sol ventrikül fonksiyonları olan hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	8
<b>2.1.2.6- Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmili hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	8
<b>2.1.2.7- Başarısız PTCA sonrası Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	9
<b>2.1.2.8- Daha önce koroner Bypass ameliyatı geçirmiş hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları</b>	9
<b>2.2.KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE KULLANILAN GREFTLER</b>	9
<b>2.2.1.Arteriyel Greftler</b>	10
<b>2.2.1.1.İTA(İnternal Torasik Arter-İnternal Mamarian Arter)</b>	10
<b>2.2.1.2.Radial Arter</b>	11
<b>2.2.1.3.Sağ(Right) Gastroepiploik Arter</b>	13
<b>2.2.1.4.Diğer</b>	13

<b>2.2.2.Venöz Greftler</b>	13
<b>2.2.2.1.Büyük Safen Ven(Vena Safena Manga)</b>	13
<b>2.2.2.2.Küçük Safen Ven(Vena Safena Parva)</b>	13
<b>2.2.2.3.Sefalik Ven(Vena Cephalica)</b>	14
<b>2.3.PAPAVERİN</b>	14
<b>2.4.BETA ADRENERJİK RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</b>	15
<b>2.4.1.Temel Farmakolojik Özellikleri</b>	16
<b>2.4.1.1.Selektiflik</b>	17
<b>2.4.1.2.İntrinsik sempatomimetik etkinlik(İSE)</b>	17
<b>2.4.1.3.Lipofilik olma ve buna bağlı farmakokinetik farklar7</b>	17
<b>2.4.1.4.Membran stablize edici etki</b>	18
<b>2.4.1.5.Hibrid etkinlik</b>	18
<b>2.4.2.Beta Blokerlerin' lerin Klinikte Kullanışı</b>	19
<b>2.4.2.1.Akut miyokard enfarktüsünde kullanım(AMI)</b>	20
<b>2.4.2.2.AMI sonrasında sekonder koruma</b>	21
<b>2.4.2.3.Akut koroner sendromda kullanım</b>	21
<b>2.4.2.4.Kronik, stabil iskemik kalp hastalığında kullanım</b>	22
<b>2.4.2.5. Kronik kalp yetmezliğinde kullanım</b>	22
<b>2.4.2.6. Aritmilerde kullanımı</b>	23
<b>2.4.2.7.Ani kardiyak ölümün önlenmesinde</b>	23
<b>2.4.2.8.Hipertansiyon tedavisinde kullanım</b>	24
<b>2.4.2.9.Aort diseksiyonunda kullanım</b>	24
<b>2.4.3.Beta Bloker' lerin Yan Etkileri</b>	25
<b>2.4.4.Beta Bloker Kullanımının Kontraendikasyonları</b>	25
<b>2.5.NEBİVOLOL</b>	25
<b>2.6.NİTRİK OKSİT</b>	29
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	35
<b>3.1 Hasta Seçimi</b>	35
<b>3.2 Preoperatif Hazırlık</b>	35
<b>3.2 Anestezi</b>	35
<b>3.4 Cerrahi</b>	36
<b>3.5 İstatistik</b>	36

<b>4.BULGULAR</b>	37
<b>4.1. Demografik Veriler</b>	37
<b>4.2. Arteriyel Greftlerdeki Kan Akım Hızı Bulguları</b>	40
<b>5.TARTIŞMA</b>	42
<b>6.SONUÇ</b>	46
<b>7.KAYNAKLAR</b>	47

## TABLO LİSTESİ

Sayfa

<b>Tablo 1-</b> Koroner Bypass endikasyonlarında uzlaşma sınıflaması	4
<b>Tablo 2-</b> Asemptomatik ve hafif anjina pektoriste KABG endikasyonları	5
<b>Tablo 3-</b> Stabil anjina pektoriste KABG endikasyonları	6
<b>Tablo 4-</b> Unstabil anjina pektoriste KABG endikasyonları	7
<b>Tablo 5-</b> ST segment yükselmesi ile olan MI' DE KABG endikasyonları	7
<b>Tablo 6-</b> Kötü sol ventrikül fonksiyonun eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları	8
<b>Tablo 7-</b> Ciddi ventriküler aritmilerin eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları	8
<b>Tablo 8-</b> Başarısız PTCA' da KABG endikasyonları	9
<b>Tablo 9-</b> Önceden geçirilmiş KABG' de tekrar KABG endikasyonları	9
<b>Tablo 10-</b> CABG' de kullanılan greftler	10
<b>Tablo 11-</b> KABG' de RA açıklık oranları	13
<b>Tablo 12-</b> $\beta 1$ ve $\beta 2$ reseptörlerin efektör organ dağılımı ve etkileri	16
<b>Tablo 13-</b> Beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılması	19
<b>Tablo 14-</b> Uzlaşma sınıflaması	20
<b>Tablo 15-</b> Kanıtların seviyesi	20
<b>Tablo16:-</b> AMI' de beta bloker kullanımı	21
<b>Tablo 17-</b> Enfarktüs sonrasında ikincil koruma için beta blokerlerin kullanımı	21
<b>Tablo 18-</b> ST segmenti yükselmemiş akut koroner sendromda beta bloker kullanımı	21
<b>Tablo 19-</b> Kronik, stable iskemik kalp hastalığında beta bloker kullanımı	22
<b>Tablo 20-</b> Kronik kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı	22
<b>Tablo 21-</b> Aritmilerde beta bloker kullanımı	23
<b>Tablo 22-</b> Ani kardiyak ölümün önlenmesinde beta bloker kullanımı	24
<b>Tablo 23-</b> Hipertansiyon tedavisinde beta bloker kullanımı	24
<b>Tablo 24-</b> Aort diseksiyonunda beta bloker kullanımı	24
<b>Tablo 25-</b> Demografik veriler	37
<b>Tablo 26-</b> Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırılması	38
<b>Tablo 27-</b> Gruplar arasında yaş karşılaştırılması	38
<b>Tablo 28-</b> Gruplar arasında HT karşılaştırılması	38

<b>Tablo 29-</b> Gruplar arasında DM karşılaştırılması	39
<b>Tablo 30-</b> Gruplar arasında Dislipidemi karşılaştırılması	39
<b>Tablo 31-</b> Gruplar arasında KOAH karşılaştırılması	39
<b>Tablo 32-</b> Gruplar arasında geçirilmiş MI karşılaştırılması	40
<b>Tablo 33-</b> Grup 1 papaverin önce ve sonrası karşılaştırma	40
<b>Tablo 34-</b> Grup 2 papaverin önce ve sonrası karşılaştırma	41
<b>Tablo 35-</b> Grup 1ve Grup 2 karşılaştırma tablosu	41



## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

- Şekil 1.** D-nebivolol ve L- nebivolol' den oluşan terapötik DL-nebivolol' un üç boyutlu yapısı. 26
- Şekil 2:** Nitrik Oksid (NO) sentezi ve damar düz kası hücresindeki etkisi 31

## **KISALTMALAR :**

ACC : American College of Cardiology  
ADMA : Asimetrik Dimetil Arginin  
AHA : American Heart Association  
AMI : Akut Miyokard Infarktüs  
AMP: Adenozin Monofosfat  
AT: Allen Testi  
ATP: Adenozin Trifosfat  
AV: Atrioventriküler  
BSA: Body Surface Area  
BSV : Büyük safen ven  
Cx: Circumflex Arter  
DM : Diabetes Mellitus  
ED : Endotel Disfonksiyonu  
EDRF : Endothelium Derived Relaxing Factor  
EF : Ejeksiyon Fraction  
EKG : Elektrokardiyogram  
ESC : European Society of Cardiology  
HT: Hipertansiyon  
İMA : İnternal Mammarian artery  
İTA : İnternal Thorasic Artery  
İSE : İntrensek Sempatometik Etki  
KABG : Koroner Arter By-Pass Greftleme  
KAH : Koroner Arter Hastalığı  
KKH : Koroner Kalp Hastalığı  
KKY : Kronik Kalp Yetmezliği  
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
KSV : Küçük Safen Ven  
LAD : Left Anterior Descending  
LDL : Low Dansity Lipoprotein  
LİTA: Left İnternar Torasik Arter  
LMCA : Left main coronary artery  
L-NAME : NG-Monomethyl-L-Arginine Methil Ester

L-NMMA : NG -Monometil-L-Arginin  
LV: Left ventricle  
NANC: Non-adrenerjik Non-Kolinerjik  
NMDA : N-Metil -D-Aspartat  
NO : Nitrik Oksit  
NOS : Nitrik Oksit Sentaz  
NYHA : New York Heart Association  
MAT: Modifiye Allen Testi  
OAB: Ortalama Arter Basıncı  
PAH: Periferik Arter Hastalığı  
PTCA : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty  
RA: Radial Arter  
ROT: Reaktif Oksijen Türleri  
RV: Sağ Ventrikül  
SA:Sinoatriyal  
SSS : Santral Sinir Sistemi  
MI : Miyokard Infarktüs  
TTE : Transtorasik Ekokardiyografi  
VSD: Ventriküler Septal Defekt  
VT: Ventriküler taşikardi  
WPW : Wolf-Parkinson-White

## ÖZET

# KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE FARKLI BETA BLOKERLER KULLANAN HASTALARDA PAPAVERİNİN ARTERYEL GREFTLERDEKİ KAN AKIMINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Dr. Cüneyt ŞELLİ**

**Kalp ve Damar Cerrahisi, Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Koroner arter bypass cerrahisinde farklı sistemik beta bloker kullanan hastalarda topikal papaverinin arteriyel greftlerde serbest kan akım hızlarına etkisinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Koroner bypass cerrahisi uygulanan 22 hasta 2 gruba ayrılarak preoperatif en az 3 gün 10 hastaya nebivolol, 12 hastaya metoprolol verildi. Bu hastalara rutin İMA preparasyonu yapılırken birden fazla koroner bypass grefti planlanan hastalardan 9' una radyal arter preparasyonu yapıldı. Hazırlanan arteriyel greftler serbest olarak 60 saniye kanatılarak ölçüm yapıldı. Bu ölçümden sonra 60 mg papaverin 10 ml normotermik (37 derece) ringer solusyonu arteriyel greftler üzerine topikal olarak uygulandı. İMA ve radial arter greftleri kalp akciğer makinasına girmeden önce 60 saniye serbest olarak tekrar kanatılarak ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 20 dakika süre bırakıldı.

**Bulgular:** Nebivolol ile Metoprolol grupları arasında her iki ilacında papaverin öncesi İMA ve radial arter kan akım hızları üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, fakat papaverin verildikten sonra nebivolol grubunda İMA ve radial arter kan akım hızlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, metoprolol grubunda ise sadece İMA kan akım hızının istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlenmiştir. Papaverin verildikten sonra iki grup arasındaki ölçümlerin farkına baktığımızda nebivolol grubu metoprolol grubuna göre İMA ve radyal arterde kan akımını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı tespit edildi.

**Sonuç:** İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter bypass cerrahisine alınan hastalarda sistemik nebivolol kullanımının metaprolola göre papaverinle daha fazla sinerjik etki göstererek arteriyel greftlerdeki kan akım hızını arttırdığı düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Arteriyel Greft, Nebivolol, Metoprolol, Papaverin

## ABSTRACT

### THE INVESTIGATION OF PAPAVERIN'S EFFECT ON BLOOD FLOW OF ARTERIAL GRAFTS DURING CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WICH USED DIFFERENT BETA BLOCKERS

Dr. Cüneyt ŞELLİ

Cardiovascular Surgery, Residency Thesis

**Objective:** We aimed to compare effects of arterial grafts free blood flow velocity on Coronary artery bypass surgery patients with using systemic different beta blockers with topical papaverin.

**Materials and Methods:** Coronary bypass surgery applied 22 patients were divided into two groups. 10 patients were administered Nebivolol and, 12 patients were received metoprolol at least 3 days preoperatively. Routine IMA preparation was used for all patients, but in 9 patients radial artery graft was prepared for multiple Coronary bypass. Bleeding was followed 60 seconds and Prepared arterial grafts was monitored. After this measurement normothermic (37C) 10 ml ringer solution of 60 mg papaverin topically used on arterial graft. Before the Extracorporeal circulation, IMA and radial artery grafts bleeding was followed 60 seconds again. Two measurement with at least 20 minutes interval.

**Results:** Before the papaverin usage IMA and radial artery blood flow velocity no statistically different in Nebivolol and Metoprolol groups. After the topical papaverin usage IMA and radial artery grafts blood flow velocity increased statistically significant in Nebivolol group but only IMA blood flow velocity in Metoprolol group. Compared two groups, Nebivolol group blood flow velocity increase of IMA and radial artery grafts statistically significant more than Metoprolol group after papaverin usage.

**Conclusion:** In our opinion, papaverin usage is more synergistic effect on blood flow velocity of arterial grafts of systemic Nebivolol received patients, than Metoprolol received patients, during coronary artery bypass surgery in patients who had an ischemic heart disease.

**Key Words:** Arterial grafts, Nebivolol, Metoprolol, Papaverin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığının tedavi seçeneklerinden birisi olan koroner arter bypass cerrahisi günümüzde tüm dünyada sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Ülkemizde yılda ortalama 25.000 açık kalp ameliyatı yapılmakta ve bunlarında yaklaşık %70' ini koroner arter by-pass cerrahisi ameliyatları oluşturmaktadır(1).

Koroner arter bypass cerrahisinde geçmişten günümüze kadar çeşitli greftler kullanılmıştır. Koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan greft internal torasik arterdir. İnternal torasik arter (İTA), sahip olduğu farklı moleküler yapı ve hücresel karakteristiklerinin aterosklerozise gösterdiği direnç nedeniyle uzun dönem açıklık oranları yüksektir. Bu nedenle koroner arter bypass cerrahisinde hali hazırda vazgeçilmez greft olarak yerini korumaktadır. İnternal torasik arterin perioperatif dönemdeki spazmı koroner arter bypass cerrahisinde morbiditeyi arttıran önemli nedenlerden biridir. Arterin hazırlanması esnasındaki aşırı manipülasyon, yüksek voltajlı koter ile arterin hazırlanması veya hazırlanma esnasında arterin intimasında meydana gelebilecek hasar sonucu intimadan tromboksan salgılanması İTA spazmının en önde gelen nedenleridir(2). Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverinin lokal kullanımı, İTA akımının arttırılması ve İTA spazmının önlenmesi için en çok araştırılmış olan uygulamadır(3-4). Bir başka arteryel greft olan ve Carpentier'in 1970 lerde kullandığı radyal arter greftlerinin sonuçlarını incelerken bunların birçoğunun patent kaldığını gören Acar, bu greftin kullanımını tekrar araştırmış ve radyal arterin safen vene daha üstün olduğunu göstermiştir (1). Radyal arterin ilk kullanıldığı dönemde ortaya çıkan bu kötü sonuçları muhtemelen çıkarma tekniği ve yetersiz vazospazm proflaksisine bağlıdır. 1990'lı yılların başında, özellikle yeni farmakolojik antispazmolitik ajanların kullanıma girmesi ve daha az travmatik çıkartma yöntemlerinin gelişmesi ile RA tekrar greft olarak kullanılmaya başlanmıştır. Arteriyel greftlerin uzun dönem açıklık oranlarını gösteren çalışmalar arttıkça bu greftlerin KABG cerrahisinde kullanım oranları da artmış ve birçok cerrah tarafından ilk tercih edilen greftler haline gelmişlerdir(5).

Beta adrenerjik reseptör antagonistleri koroner arter hastalığının çeşitli klinik durumlarında (myokard enfarktüsü, stabil anjina gibi) yararlı etkileri bulunmaktadır. İskemik kalp hastalarında kalbin kontraksiyon gücünü ve ileti hızını azaltarak kalbin iş yükünü ve oksijen tüketimini azaltırlar. Metaprolol ve nebivolol  $\beta$ 1 adrenerjik reseptör bloker ajanlardır. Nebivolol' un  $\beta$ 1 antagonist etkisine ilave olarak arteryel ve venöz damar endotelinde nitrik oksit (NO) modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir(6-8). Gao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki verilere göre nebivolol, diğer  $\beta$ -adrenoseptör antagonistlerinden

farklı olarak, koroner arterlerde endotelyuma bağlı gevşemeyi, NO sistemi yoluyla harekete geçirmektedir. Yine başka bir çalışmada da, nebivolol enjekte edilmiş farelerin plazması incelendiğinde NO oluşumunda 2 kat artış görüldü. Bu artış metoprolol enjekte edilmiş farelerin plazmasının eklenmesinden sonra görülmedi. Bu çalışmada metabolize olmuş nebivolol' ün NO salınımını artırma kapasitesi olarak yorumlandı ve bu kapasite metabolize olmuş metoprolol' de bulunmuyordu(9).

Sağlıklı vasküler endotelde NO sentezi, arteryel damarlarda aktif vazodilatasyonun sürdürülmesinde, damar duvarının akışkanlığı sağlamakta ve plateletlerin ve lökositlerin endotele yapışmasını önlemektedir(54-55).

Çalışmamızda B1 adrenerjik reseptör blokeri olan nebivolol ve metaprolol'un topikal papaverin'le beraber koroner arter bypass cerrahisinde kullanılan arteryel greftlerin kan akım üzerine ne şekilde etki ettikleri araştırıldı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Koroner Arter Hastalığı ve Koroner Bypass Cerrahisi**

#### **2.1.1.Koroner Bypass Cerrahisi (Tarihçe)**

Aterosklerotik koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavi ilk olarak 1935 yılında Beck'in pektoral kasın pediküllü greftini kalbin üzerine dikmesi ile başlamıştır(1). Vineberg, 1940'lı yılların başında myokarda implante edilen internal mammaryan arter (İMA) ile koroner arterler arasında anastomozlar gelişebileceğini ileri sürerek bu düşüncenin ışığı altında İMA'yı pediküllü olarak myokardın sol ön inen koroner artere (LAD) paralel olarak oluşturulan bir tünelle implante etti(1). Murray ise 1951 yılında koroner atarektomi sonrası ilk otogreft interpozisyonunu gerçekleştirdi(1). İlerleyen yıllarda Longmire endarterektomi sırasında onarılamayacak kadar hasar gören sağ koroner artere İMA'yı anastomoz etti. Robert Goetz 1961 yılında sağ İMA'yı sağ koroner artere dikişsiz bir metod ile anastomoz ederek koroner arter hastalığı tedavisinde ilk arteryel rekonstrüksiyonu yapanlar arsında yerini aldı. 1964 yılında Kolesov ilk LİTA-LAD off-pump anastomozunu gerçekleştirdi(1). 1968 yılında ise Favalaro koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalardan oluşan ilk büyük seriyi yayınladı.

Türkiye'de modern kalp cerrahisinin ilk adımları kapalı mitral komissurotomi ile başlamıştır. 1953 ve 1954 yıllarında İstanbul'da Dr.Nihat Dorken ve Dr.Fahri Arel, Ankara'da Dr.Orhan Bumin ve Dr.Hilmi Akın bunun öncülüğünü yapmışlardır(1). Ekstrakorporeal dolaşım kullanmak suretiyle ülkemizde ilk açık kalp ameliyatı 1960 yılı Aralık ayında Dr. Mehmet Tekdoğan tarafından Hacettepe Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. 1967 yılı içinde Dr. Bayazıt Ankara'da Yüksek İhtisas Hastanesi'nde ve 2 gün sonra Dr. Ersek İstanbul Göğüs Cerrahisi Merkezi'nde teknik yönden başarılı 2 kalp nakli yaptılar. 1974 yılı Şubat ayında ülkemizdeki ilk koroner bypass ameliyatı Dr.Aytaç tarafından, safen ven kullanılmak suretiyle bir kadın hastada başarıyla uygulandı(1). Türkiye'de seri halinde koroner bypass ameliyatlarını gerçekleştirmek ise Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Dr.Bayazıt ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

#### **2.1.2.Koroner Arter Bypass Endikasyonları**

Koroner arter bypass cerrahisi endikasyonları için 3 temel özellik içerir.Bunlar; hastanın klinik tablosu, koroner arterdeki darlığın lokalizasyonu ve derecesidir. Bunlardan



anlaşılacağı gibi cerrahi karar verme birçok faktöre bağlıdır. Sonuçta iki amaç vardır; Bunlardan ilki hastanın yaşam süresini uzatmak ikincisi ise yaşam kalitesini arttırmaktır.

Koroner arter hastalıklarında cerrahiye sistematik yaklaşım fikri American College of Cardiology (ACC) ve American Heart Association (AHA) 'nın birlikte yaptığı çalışma ile ortaya konmuştur. Bu kılavuzdaki amaç endikasyon kurallarını belirleme ve hastaya en az travma ve en yararlı olabilmeyi amaçlamaktadır.

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Graft (KABG) endikasyonlarında görüşler; tedavide fikir birliği, çelişki veya fikir ayrılığı ve yararlı olmadığı, hatta zararlı olabileceği şeklinde 3 sınıfa ayrılmıştır (10). Bu 3 sınıf Tablo 1' de verilmiştir.

**Tablo 1-Koroner Bypass endikasyonlarında uzlaşma sınıflaması**

<b>Sınıf I</b>	Yapılacak olan cerrahi revaskülarizasyon işleminin bu hastalar için yararlı ve başarılı olacağı konusunda tereddüt yoktur.
<b>Sınıf II</b>	Yapılacak olan cerrahi revaskülarizasyon işleminin bu hastalar için yararlı ve başarılı olacağı konusundaki kanıtlar tartışmalıdır. İki alt grupta değerlendirilir.
<b>Sınıf IIa</b>	Cerrahi tedavinin sonuçları ile ilgili kanıt ve görüşler başarılı olduğu yönündedir.
<b>Sınıf IIb</b>	Cerrahi tedavinin sonuçlarının başarılı olduğu görüşü zayıftır.
<b>Sınıf III</b>	Yapılacak cerrahi revaskülarizasyon işleminin bu hastalar için yararlı ve başarılı olmadığı konusunda fikir birliği vardır. Hatta bazı durumlarda hastaya zararlı olabileceğine ait kanıtlar vardır.

Koroner arter bypass endikasyonları sürekli olarak American Heart Association (AHA) ve American Collage of Cardiology (ACC) tarafından güncellenmektedir. AHA ve ACC' nin belirlediği koroner bypass endikasyonlarına genel olarak bakıldığında miyokard revaskülarizasyonu için endikasyonlar net olarak belirlenmiş olup, anatomik kriterlere dayanmaktadır (3).

Bu temel kriterleri iki başlık altında sıralayabiliriz. Bunlar;

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(1,3).

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan Koroner Arter Bypass Greft (KABG) endikasyonlarının angina durumuna sınıflandırması ise;

### **2.1.2.1- Asemptomatik ve Hafif Anjinal Hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları**

Bu grup semptomu olmayan ve yaşam kalitesini etkilemeyen hafif anjinası olan hastaları içermektedir.

**Tablo 2-Asemptomatik ve hafif anjina pektoriste KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	1. Önemli sol ana koroner arter darlığı 2. Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları (%70 den fazla darlık) 3.Önemli üç damar hastalığı ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş olan hastalar (sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş EF %50'den düşük olan hastalarda yaşam süresini uzatma beklentisi diğer tedavi seçeneklerine göre daha yüksektir).
<b>Klas IIa</b>	Önemli proksimal LAD tutulumu ile birlikte bir veya iki damar tutulumunun bulunduğu durumlar (Bu grup hastalarda yapılan non-invaziv çalışmalarla yaygın iskemi gösterilirse ve/veya EF %50'nin altına düşmüşse Klas 1 kabul edilir).
<b>Klas IIb</b>	Proksimal LAD darlığı içermeyen bir veya iki damar hastalıkları (Non-invaziv testlerle darlık bulunan koroner arterin beslediği alanda geniş ve canlı miyokard dokusunun varlığı saptanırsa bu hastalar geçirilecek bir MI sonrası yüksek risk altında kalacaklarından Klas I olarak kabul edilir).

### 2.1.2.2-Stabil (Kararlı) Anjinalı Hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları

Bu gruptaki hastalarda cerrahi revaskülarizasyon hem yaşam süresinin uzatılması hem de yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomların giderilmesi hedeflenmektedir.

**Tablo 3-Stabil anjina pektoriste KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	<p>1.Önemli sol ana koroner arter darlığı</p> <p>2. Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları (%70 den fazla darlık)</p> <p>3.Önemli üç damar hastalığı ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş olan hastalar (sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş EF %50'den düşük olan hastalarda cerrahi yaşam süresini uzatmada çok anlam kazanmaktadır).</p> <p>4.Önemli LAD proksimal darlığının da bulunduğu iki damar hastalıkları. EF %50 nin altına düşmüşse ve miyokard pefüzyon sintigrafisi ile iskemi gösterilmişse cerrahi daha önem kazanır.</p> <p>5.LAD darlığı proksimal yerleşimli olmasa bile non-invazif testlerle LAD alanında geniş ve canlı miyokard dokusunun bulunması.</p> <p>6.Kabul edilebilir risklerle maksimal tedaviye dirençli anjinalı hastalar opere edilebilir. Atipik anjinası olanlarda iskemi objektif olarak kanıtlanmalıdır.</p>
<b>Klas IIa</b>	<p>1.Proksimal yerleşimli ve önemli LAD darlıkları (Bu grup hastalarda yapılan non-invaziv çalışmalarla yaygın iskemi gösterilirse ve/veya EF %50'nin altına düşmüşse Klas 1 kabul edilir.)</p> <p>2.LAD darlığı proksimal yerleşimli olmayan ancak iskemik alanda non- invazif testlerle orta büyüklükte canlı miyokard dokusunun varlığının saptandığı bir veya iki damar hastalıkları</p>
<b>Klas III</b>	<p>1. Miyokard iskemisine bağlı olduğu kesin olmayan hafif semptomlu ve yeterli medikal tedavi uygulanmamış proksimal LAD lezyonu içermeyen bir veya iki damar hastalıkları</p> <p>a. İskemik miyokard dokusunun küçük bir alanla sınırlı olması</p> <p>b. Non-invazif testlerle iskemi belirlenememesi</p> <p>2.Non-invazif testlerle iskemi bulgusu saptanmamış sınırlı koroner lezyonu bulunan hastalar (sol ana koroner dışındaki damarlarda %50-60 dolayında darlık bulunması)</p> <p>3.Önemli olmayan (%50 den daha az çap daralması) koroner arter darlıkları</p>

**2.1.2.3- Unstabil(Kararsız) Anjina/Non–ST-Segment Elevasyonlu MI (NSTEMI) hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları**

**Tablo 4-Unstabil anjina pektoriste KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	1.Önemli sol ana koroner arter darlığı 2.Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları(%70 den fazla darlık) 3.Yoğun ilaç tedavisine rağmen iskeminin devam ettiği ve perkütan invazif girişime uygun olmayan önemli damar lezyonları
<b>Klas IIa</b>	Proksimal yerleşimli ve önemli LAD darlıkları bulunan 1-2 damar hastalıkları (Bu grup hastalarda yapılan non-invaziv çalışmalarla yaygın iskemi gösterilirse ve/veya EF %50'nin altına düşmüşse Klas 1 kabul edilir.)
<b>Klas IIb</b>	Proksimal LAD darlığı olmayan 1 veya iki damar hastalığı ve perkütan girişimin uygun olmayan hastalar(Non-invaziv testlerle darlık bulunan koroner arterin beslediği alanda geniş ve canlı miyokard dokusunun varlığı saptanırsa bu hastalar geçirilecek bir MI sonrası yüksek risk altında kalacaklarından Klas I olarak kabul edilir.)

**2.1.2.4. ST-Segment Elevasyonlu MI (STEMI) hastalarda Koroner arter Bypass**

**Tablo 5-ST segment yükselmesi ile olan MI ' de KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	Bu grup için cerrahi endikasyon yoktur fakat şu kriterler varsa acil cerrahi yapılır. a-Başarısız anjiyoplasti sonrası koroner anatomisi uygun ağrısı ve hemodinamik - bozukluğu olan hastalar b-Anjiyoplastiye uygun olmayıp yoğun medikal tedaviye cevap vermeyen hastalar c-Aynı zamanda gelişen postMI VSD ve iskemik mitral yetmezlik durumu d-Ciddi sol ana koroner arter hastalığı ile hayat kurtarıcı ventriküler aritmi varlığı
<b>Klas IIa</b>	1.Başarısız anjiyoplasti veya fibrinoliz tedavisi olmuş ilk 6-12 saat içindeki uygun anatomiye sahip hastalar 2.İlk 3-7 gün arası koroner arter bypass mortalitesi artmaktadır. 7. günden sonraki koroner arter bypass durumu diğer kriterlerle aynıdır.
<b>Klas III</b>	1.Acil cerrahi anjinası geçmiş küçük miyokard dokusu etkilenmiş ve hemodinamik olarak stabil hastalara uygulanmamalıdır. 2.Başarılı epikardiyal reperfüzyon ve başarısız mikrovasküler reperfüzyon sağlanan hastalar acil cerrahi uygulanmamalıdır

### 2.1.2.5- Zayıf sol ventrikül fonksiyonları olan hastalarda Koroner arter Bypass

#### Endikasyonları

**Tablo 6-Kötü sol ventrikül fonksiyonun eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	1.Önemli sol ana koroner arter darlığı 2.Sol ana koroner arter tutulumuna eşdeğer kabul edilen proksimal LAD ve Cx arter darlıkları (%70 den fazla darlık) 3.Önemli proksimal LAD darlığı ile birlikte 2 veya 3 damar hastalığı
<b>Klas IIa</b>	Önemli miktarda canlı ama kasılmayan bozulmuş miyokard dokusuna eşlik eden yukardaki anatomik durumların bulunması
<b>Klas III</b>	Zaman zaman iskemik bulgular gösteren ancak revaskülarize edilebilecek canlı miyokard dokusunun bulunmadığı sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalar

### 2.1.2.6- Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmili hastalarda Koroner arter Bypass

#### Endikasyonları

**Tablo 7-Ciddi ventriküler aritmilerinin eşlik ettiği koroner arter hastalarında KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	1.Sol ana koroner arter darlığı 2.Üç damar hastalığı
<b>Klas IIa</b>	1.Yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilere neden olan operabl bir veya iki damar hastalığı 2.Proksimal LAD darlığı içeren bir veya iki damar hastalığı (bu her iki grupta da aritmi resüsite edilmiş ani kardiyak ölüm veya ventriküler taşikardi şüphesine bağlı ise bu hastaları Klas I olarak düşünmek gerekmektedir.)
<b>Klas III</b>	İskemi belirtisinin olmadığı skar dokusunun eşlik ettiği ventriküler taşikardiler

### 2.1.2.7- Başarısız PTCA sonrası Koroner arter Bypass Endikasyonları

**Tablo 8-Başarısız PTCA‘ da KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	1.Önemli oranda miyokard dokusunu risk altında bırakan tıkanıklık tehlikesi veya devam eden iskemi bulgusu 2.Hastada medikal tedaviye cevap vermeyen hemodinamik bozukluk
<b>Klas IIa</b>	1.Önemli anatomik pozisyonda intra koroner yabancı cisim 2.Geçirilmiş sternotomisi olmayan, koagülasyon sistem bozukluğu olan hastada hemodinamik kötüleşme
<b>Klas IIb</b>	Geçirilmiş sternotomisi olan, koagülasyon sistem bozukluğu olan hastada hemodinamik kötüleşme
<b>Klas III</b>	1.İskemi bulgusu olmayan hastalar 2.Damar yapısı cerrahi için uygun olmayan ve/veya no reflow fenomenine bağlı olarak revaskülarisayona uygun olmayan hastalar

### 2.1.2.8- Daha önce koroner Bypass ameliyatı geçirmiş hastalarda Koroner arter Bypass Endikasyonları

**Tablo 9-Önceden geçirilmiş KABG‘ de tekrar KABG endikasyonları**

<b>Klas I</b>	1. Maksimal tedaviye rağmen günlük hayatı engelleyen anjina pektoris 2. Patent bypass damarı olmayıp Klas I endikasyonu olan yani sol ana koroner, sol nan koroner eşivalanı veya 3 damar hastalığı olan hastalar
<b>Klas IIa</b>	2.LAD anastomozu safen ven greftinde %50 den fazla darlık ve geniş miyokard dokusu

### 2.2.Koroner ByPass Cerrahisinde Kullanılan Greftler

Koroner arter bypass cerrahisinde geçmişten günümüze kadar çeşitli greftler kullanılmıştır. Kullanılacak greftlerin seçimini etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerden bazıları zaman içerisinde bilimsel gelişmelerin ışığında değişirken bazıları da hala önemini korumaktadır. Hastanın yaşı, tıbbi hikayesi, kullanılması planlanan greftin uygunluğu, hangi koroner artere kullanılacağı, koroner arterin stenoz oranı ve son olarak cerrahın tercihi gibi etkenler greft seçimini etkileyen faktörler olarak sıralanabilir.

Günümüz koroner arter baypas cerrahisinde (KABG) arteriyel greftler, venöz greftler, homogreftler ve suni greftler kullanım alanı bulmuştur. (Tablo 10)

**Tablo 10- KABG' de kullanılan greftler\***

<b>Arteriyel greftler</b>	<b>Venöz greftler</b>	<b>Artifisyel greftler</b>
1.Otogreft olanlar: İnternal torasik arter Sağ gastroepiploik arter İnferior epigastrik arter Radial arter Splenik arter Gastroduodenal arter İnterkostal arter Subskapular arter 2.Homogreftler 3.Xenogreftler: Bovin internal torasik arter	1.Otogreft: Vena safena magna Vena safena parva Sefalik ve bazilik venler 2.Homogreft: Safen ven Umbilikal ven	1.PTFE 2.Dakron vs.

\* *Anatolian Journal of Clinical Investigation*

## **2.2.1.Arteriyel Greftler**

### **2.2.1.1.İTA(İnternal Torasik Arter-İnternal Mamarian Arter)**

Koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan greft internal torasik arterdir. İnternal torasik arter (İTA) subklavian arterin birinci dalıdır. Çoğunlukla tiroservikal trunkustan ayrılır. Nadir olarak tek kök halinde subklavian arterden ayrılıp inferiyor troid arter veya supraskapular arter dallarını da verebilir. İnternal torasik arter, sahip olduğu farklı moleküler yapı ve hücrel karakteristiklerinin aterosklerozise gösterdiği direnç nedeniyle uzun dönem açıklık oranlarının yüksek olması sonucunda koroner arter bypass cerrahisinde hali hazırda vazgeçilmez greft olarak yerini korumaktadır. Yapısal olarak vazo-vazorumu yoktur. Fenestrasyonsuz intakt bir internal elastik laminası vardır ki; bu da hücrel migrasyonu inhibe eder ve dolayısıyla hücrel hiperplazi başlangıcı da inhibe olmuş olur. Ayrıca sahip olduğu birkaç sıralık düz kas hücre dizisinden oluşmuş media tabakası çok az oranda vasoreaktivite gösterir(11-12).

Göğüs ön duvarı arka yüzünde, parasternal hatta uzanan arter, distalde transvers torasik kasın önünde altıncı interkostal aralıkta muskülofrenik ve süperior epigastrik dallarına ayrılır. Bu seviyeden itibaren muskülofrenik ve süperior epigastrik arterler olarak tanımlanan bu yapılar histolojik olarak musküler yapı kazanırlar. Elastik segmentten musküler segmente gidildikçe intima kalınlığı artmaktadır. Jam ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada musküler segment intima kalınlığını %25,6 elastik segment intima kalınlığını ise %16,7 olarak bulmuşlardır(13). Bu nedenlerden dolayı İTA'nın anastomoz yerinin seçimi önem arzeder. Dolayısıyla İTA'nın muskülofrenik ve süperior epigastrik dalları musküler yapı özellikleri ve vazospazma yatkınlıkları nedeni ile kullanıma uygun değildir. Sonuç olarak İTA kalbin izin verdiği ölçüde kısa kullanılmalıdır. Ayrıca İTA'nın tamamen veya kısmi olarak çıplak şekilde hazırlanması, internal elastik laminanın iatrojenik hasar görmesine ve intimal hiperplazinin uyarılmasına neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir(14).

İTA, 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 LİMA-LAD anastomozunda %92-97 arasında değişmektedir. Bu oran 5 yılda %88-96, 10 yılda %88-93 arasında değişmektedir(15).

### **2.2.1.2.Radial Arter (RA)**

Koroner arter cerrahisinde kullanılan ven greftlerin açıklık oranlarının arteriyel greftlere göre düşük olduğunun gösterilmesi yeni arteriyel greftlerin aranmasına neden olmuştur(16). RA ilk 1970'li yılların başında Carpentier tarafından koroner arter bypass cerrahisinde greft olarak kullanılmıştır. Kullanıldığı ilk yıllarda erken dönem açıklık oranları düşük bulunmuş ve bu nedenle kullanımından vazgeçilmiştir(17).

Radiyal arterin ilk kullanıldığı dönemde ortaya çıkan kötü sonuçları muhtemelen çıkarma tekniği ve yetersiz vazospazm profleksisine bağlıdır. 1990'lı yılların başında, özellikle yeni farmakolojik antispazmolitik ajanların kullanıma girmesi ve daha az travmatik çıkartma yöntemlerinin gelişmesi ile RA tekrar greft olarak kullanılmaya başlanmıştır. Erken ve orta dönem olumlu sonuçların yayınlanmaya başlanması ile birlikte kullanımı yaygınlaşmıştır(5).

Elin ikili kan desteği vardır. Bunlar radial ve ulnar arterler arasındaki kollaterallerden oluşan derin ve yüzeysel palmar arklardır. Böylece elin kan dolaşımını sağlayan arterlerden birinde meydana gelecek değişikliklerden elin en az etkilenmesi sağlanır. SPA parmakların ana kan desteğini sağlar ve asıl olarak ulnar arterden beslenir(18). Gerek konjenital anatomik varyasyonların, gerekse edinsel tıkaçıcı damar hastalıklarının bulunabilmesi RA çıkarımı



öncesi kollateral dolaşımın değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu durumlarda RA çıkarımı parmaklarda ciddi iskemiye neden olabilir. Elin kollateral dolaşımını değerlendirmek için bu güne kadar Allen ve modifiye Allen testi, parmaktan kan basıncı ölçümü, fotopletismografi ile akım ölçümü, segmental basınç ölçümleri, lazer Doppler flovmetri ve dinamik renkli doppler ultrasonografi gibi teknikler tanımlanmıştır(19).

Allen testi (AT) uzun zamandan beri kullanılmakta olan basit ve kullanışlı bir yöntemdir. AT uygulamak için radial ve ulnar arterlere kompresyon uygulanırken ele soluklaşınca kadar egzersiz yaptırılır. El soluklaştığında ulnar arter serbest bırakılır ve elin normal rengine ulaşması için geçen süre kaydedilir. Normal bir kollateral dolaşım varlığında bu süre 5 saniye civarındadır. Bu sürenin 10 saniyeyi aşması durumunda AT pozitif kabul edilir. Literatürde AT'nin % 5 yanlış negatif sonuç verdiğini bildirmektedirler(20).

Modifiye allen testinde (MAT), pulse oksimetre ilk üç parmaktan birine bağlanır. Oluşan trase izlenir. RA üzerine bası yapılarak RA akımı engellendiğinde pulse oksimetre trasesinde değişiklik olmaması kollateral akımın yeterli olduğunu gösterir. Trasenin azalması ya da kaybolması testin pozitif olduğunu gösterir. Ruengsakulrach ve arkadaşları MAT negatif 1323 hastadan çıkarılan 1657 RA sonrasında hiç iskemik komplikasyona rastlamadıklarını bildirmektedirler(21).

RA spazmını önlemek için sistemik veya topikal birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Sistemik olarak diltiazem, verapamil, nitrogliserin ya da milrinon infuzyonu kullanılabilir. Ancak sistemik kullanımda RA üzerinde yeterli vazodilatasyon sağlanan dozlarda bradikardi, hipotansiyon, düşük kardiyak debi, hemodinamik instabilite gibi durumlar ortaya çıkabilir. Radyal arter spazmını önlemek amacıyla kullanılan ajanlar; topikal antispazmolitikler fosfodiesteraz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa adrenerjik antagonistler olarak üç grupta toplanabilirler. Fosfodiesteraz grubunda; papaverin, milrinon, alfa adrenerjik reseptör blokeri grubunda; fenoksibenzamin, kalsiyum kanal blokeri grubunda; diltiazem, verapamil gibi ajanlar bulunmaktadır. Bu ajanların kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır(5).

**Tablo 11- Koroner bypass cerrahisinde RA açıklık oranları.**

Yazarlar	İncelenen RA greft sayısı	Anjiyografik açıklık oranı (%)	İzlem Süresi (Yıl)
Acar <sup>84</sup>	64	83	5.6 ± 1.1
Tatoulis <sup>85</sup>	280	90	1.2 ± 0.9
Possati <sup>86</sup>	84	88	8.8 ± 0.8
Khot <sup>87</sup>	310	51	1.5 ± 1.4

### 2.2.1.3.Sağ Gastroepiployik Arter

Tam arteriyel revaskülarizasyon planlanan hastalarda 3. veya 4. greft olarak kullanılır. Gastroepiployik arterin çıkarılmasının güçlüğü, ilave zaman alması ve abdominal komplikasyonlar gelişme ihtimali gibi nedenlerden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Gastroepiployik arter pediküllü greft olarak kullanılır. Gastroepiployik arterle ilgili hücresel histolojik olarak yapılan çalışmalarda biyolojik özelliklerinin ve çapının İMA' ya benzer özellikleri göstermesine rağmen vazospazm eğilimi olduğunu göstermektedir(1,11-15). Açık kalma oranları % 70-90 arasındadır(15).

### 2.2.1.4.Diğer

İnferior epigastrik arter, ulnar arter, splenik arter, lateral femoral sirkumfleks arter, sol gastrik arter gibi arteriyel greftler de total arteriyel revaskülarizasyon düşünüldüğünde İMA ve/veya radial arter ile birlikte koroner by-pass cerrahisi için kullanılabilir(1).

### 2.2.2.Venöz greftler

#### 2.2.2.1.Büyük Safen Ven(Vena Safena Magna)

Vena safena magna koroner bypass cerrahisinde İMA ile birlikte en sık kullanılan grefttir. Büyük safen venin (BSV) çıkarılmasının kolaylığı ve vazospazm görülmemesi greftin avantajlarındandır. Ancak venöz greft olması nedeniyle barotravmaya dayanıksızdır. Barotravma ve yırtıklar nedeniyle greft açıklığı arteriyel greftlere göre daha azdır. Ayrıca proksimal ve distal anastomozlar arasında çap uyumsuzluğu bulunmaktadır(1,11-15).

#### 2.2.2.2.Küçük Safen Ven (Vena Safena Parva)

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

### 2.2.2.3.Sefalik Ven (Vena Cephalica)

Diğer venöz greftlere son seçenек olan grefttir. Sefalik ven daha ince duvarlıdır ve anevrizmal dilatasyon eğilimi fazladır (1,11-15).

### 2.3.PAPAVERİN

Afyon içinde yaklaşık %1 oranında bulunan ve ondan veya haşhaş kapsülünden elde edilen bir alkaloiddir. Kimyaca izokinolin türevidir. Bütün düz kaslı yapıları gevşetebilir. Direkt etkisiyle düz kasları gevşeten ilaçların en eskisidir. İlaçların belirli bir reseptörü etkilemeksizin ve belirli bir nöromediyatörle etkileşme yapmaksızın oluşan düz kas gevşetici etkileri, farmakolojik sözlüğünde papaverin benzeri etki diye bilinir. Damar düz kaslarından başka, mide bağırsak kanalı, safra yolları, üreter, bronşlar ve gözdeki silyer kas gibi yapıların düz kaslarını da gevşetir. Papaverin'in damar ve diğer yapıların düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici nitelikteki etkilerinin hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bu enzim, hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP'nin yıkılması sonucu oluşan ve ikinci ulak görevi yapan siklik AMP'yi inaktive eder. Papaverin etkisi altında siklik AMP'nin inaktivasyonunun azalması, damar düz kaslarının gevşemesine ve myokard hücrelerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca papaverin endojen adenozin'in uptake'ini bloke ederek onun vazodilatör etkinliğini artırır. Beyin damarları üzerinde diğer ilaçların çoğuna göre daha güçlü vazodilatör etkisi vardır. Aşırı dozda verildiğinde, kalpte ileti bozukluğuna bağlı aritmilerin oluşmasına neden olur. Koroner kan akımını arttırmasına rağmen belirtilen kalp ile ilgili etkileri nedeniyle stabil anjina tedavisinde kullanılmaz. Mide bağırsak kanalından tamamıyla absorbe edilir. Oldukça çabuk bir şekilde ve karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Ağızdan 100-160 mg dozunda günde 3 kez verilmek suretiyle periferik damar hastalarında oral yoldan kullanılır fakat etkisinin şüpheli olması nedeniyle tavsiye edilmez. Ancak intravenöz papaverin anjiyografik incelemelerde tıkanmanın organik mi fonksiyonel mi olduğunu anlamak bakımından yararlı olabilir. İntravenöz yoldan yavaş injeksiyon suretiyle 30-60 mg dozunda verilir(22).

İnternal torasik arterin perioperatif dönemdeki spazmı koroner arter bypass cerrahisinde morbiditeyi arttıran önemli nedenlerden biridir. Arterin hazırlanması esnasındaki aşırı manipülasyon, yüksek voltajlı koter ile arterin hazırlanması veya hazırlanma esnasında arterin intimasında meydana gelebilecek hasar sonucu intimadan tromboksan salgılanması İTA spazmının en önde gelen nedenleridir(2).

Preoperatif dönemde veya İTA hazırlanması esnasında birçok farmakolojik ajan değişik yollardan kullanılarak bunların İTA akımı üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla kullanılan ajanların en önemlileri nitrogliserin ve sodyum nitroprussid gibi sistemik

vazodilatasyon yapan ajanlar, fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon; nifedipin, verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerlerinin sistemik, topikal veya intralüminal olarak kullanılması olup bu uygulamaların her biri ile İTA akımında önemli artışlar kaydedilmiştir (23-24). Yukarıda saydığımız tüm bu ajanların yanı sıra bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverinin lokal kullanımı, İTA akımının arttırılması ve İTA spazmının önlenmesi için en çok araştırılmış olan uygulamadır(3-4).

Yan etkileri; yüz ve boyunda kızarma, bulantı, baş dönmesi, başağrısı, hafif uyuşukluk hali, iştahsızlık, mide bozukluğu, kabızlık veya ishal ve alerjik cilt döküntüleridir. Papaverin'in hepatotoksik etkiside vardır. İntravenöz injeksiyonu hızlı yapılırsa aritmilere neden olabilir. Glokom krizini başlatabilir (22).

## **2.4.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 (6).

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 noradrenalinin ve adrenal medulladan salıverilen esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidirler(6).

Beta-reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörlerdir. Beta-adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir.  $\beta_1$ -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.  $\beta_2$ -reseptörler üzerinde ise noradrenalinin etki gücü adrenalininkine 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.

İzoproterenolun  $\beta_2$ -reseptörler üzerindeki etkinliği adrenalininkinden 100-1000 kez daha güçlüdür(6-7).

$\beta_1$  ve  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar gösterilmiştir (Tablo 12) (6,8). Bu fonksiyonların bilinmesi, onların blokajı ile ortaya çıkacak tesirleri kestirebilmek için gereklidir(6-7).

#### 2.4.1.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(6).

**Tablo 12:  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlerin efektör organ dağılımı ve etkileri (6)**

Doku	Reseptör	Etki
Kalp		
SA node	$\beta_1, \beta_2$	Kalp hızı artar
AV node	$\beta_1, \beta_2$	İletim hızı artar
Atrium	$\beta_1, \beta_2$	Kontraktilite artar
Ventrikül	$\beta_1, \beta_2$	Kontraktilite artar, ileti hızı ve idioventriküler pacemaker otomasitesi artar
Arter	$\beta_2$	Vasodilatasyon
Ven	$\beta_2$	Vasodilatasyon
İskelet kası	$\beta_2$	Vasodilatasyon, kontraktilite artışı, Glikojenoliz, K <sup>+</sup> uptake artar
Karaciğer	$\beta_2$	Glikojenoliz ve glukoneogenez
Pankreas ( $\beta$ hücreleri)	$\beta_2$	İnsulin ve glucagon sekresyonu
Yağ dokusu	$\beta_1$	Lipoliz
Bronş	$\beta_2$	Bronkodilatasyon
Böbrek	$\beta_1$	Renin salınımı
Safra kesesi ve duktus	$\beta_2$	Relaksasyon
Mesane ve detrusor kası	$\beta_2$	Relaksasyon
Uterus	$\beta_2$	Relaksasyon
Gastrointestinal	$\beta_2$	Relaksasyon
Sinir uçları	$\beta_2$	Noradrenalin salınımı
Paratroid bezi	$\beta_1, \beta_2$	Parathormon sekresyonu
Troid bezi	$\beta_2$	T4→T3 dönüşümü

#### **2.4.1.1. Selektiflik**

$\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösteren ve her ikisini de aynı derecede bloke eden ilaçlara selektif olmayan (non selektif) ilaçlar denir (6-7). Propranolol, karteolol, pidolol, timolol, nadolol, penbutolol, sotalol gibi ilaçlar non-selektif beta blokerlerdir. Buna karşılık, bisoprolol, atenolol, asebutolol, betaksolol, metoprolol, nebivolol  $\beta_1$ -reseptörlere karşı,  $\beta_2$  reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı, mutad dozlarda  $\beta_2$ -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(6-7).  $\beta_2$ -reseptörleri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır ( $\alpha$ -metilpropranolol, ICI 118551 ve metoksamin türevi Nizopropilmetoksamin, butoksamin ve dimetil-izopropilmetoksamin gibi). Ancak selektif  $\beta_2$ -blokerlerinin terapötik bakımdan bir değeri yoktur(6).

#### **2.4.1.2. İntrinsik sempatomimetik etkinlik (İSE)**

Bazı beta-bloker ilaçlar parsiyel agonisttirler; yani beta-reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler(6-7). Bu niteliğe sahip bir beta-blokerin net etkisi sadece intrinsik sempatomimetik etkisinin gücüne değil, fakat çeşitli organlarda mevcut sempatik tonus ve kanda dolaşan adrenalın ve noradrenalın 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, asebutolol, karteolol ve seliprolol' dur(6-7).

#### **2.4.1.3. Lipofilik olma ve buna bağlı farmakokinetik farklar**

Başta propranolol olmak üzere, beta-bloker ilaçların çoğu fazla lipofildir(6). 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(6-7). Hidrofilik ilaçlar, beyne az oranda geçtikleri için SSS yan etkiler oldukça azdır.

#### **2.4.1.4.Membran stabilize edici etki**

Propranolol ve diğerk bazı beta-blokerler, eksitabl hücrelerin sitoplazma membrandaki Na<sup>+</sup> kanallarını bloke ederler; böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler (6). Lokal anesteziik veya başka bir deyimle kinidin benzeri etki ile ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür.

#### **2.4.1.5.Hibrid etkinlik**

Son yıllarda, beta-bloker etkilerine ilave olarak; kardiyovasküler hastalıkların tedavisi bakımından yararlı olan diğerk tür etkileri de olan beta-blokerler tasarlanıp geliştirilmiştir. Seliprolol' ün  $\beta$ 1 antagonist etkilerine ilave olarak  $\beta$ 2 agonist etki ve  $\alpha$ 2 antagonist etkileri vardır. Akut etki olarak periferik damar rezistansında artma değil azalma oluşturur. Karvedilol' un  $\alpha$ 1 adrenerjik bloker etkileri de vardır(6). Nebivolol' un NO aracılığıyla vazodilatör etkileri bulunmaktadır(6,25-29). Selektif beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılmaları, beta adrenerjik reseptör blokerleri üzerine yapılan dökümanlarda varılan uzlaşma (ESC) ile sağlanmıştır(7). (Tablo: 13)

**Tablo 13: Beta blokerlerin farmakolojik profilleri açısından sınıflandırılması (7)**

$\beta$ -Bloker	İSE	Lipid Çözünürlüğü	Periferik vazodilatasyon	i.v.	Ortalama günlük oral doz
I. Non selektif ( $\beta_1+\beta_2$ ) adrenerjik antagonistler					
Karteolol	+	Düşük			2.5-20 mg günde 1-2 doz
Nadolol	0	Düşük			40-320 mg günde bir doz
Penbutolol	+	Orta			20-80 mg günde 1-2 doz
Pindolol	++	Yüksek			10-40 mg günde 2 doz
Propranolol	0	Yüksek		+	40-180 mg günde 2 doz
Sotalol	0	Düşük		+	
Timolol	0	Yüksek			5-40 mg günde 2 doz
II. Selektif $\beta_1$ adrenerjik antagonistler					
Asebutolol	+	Orta			200-800 mg günde 1-2 doz
Atenolol	0	Düşük		+	25-100 mg günde 1 doz
Betaksolol	0	Orta			5-20 mg günde 1 doz
Bisoprolol	0	Orta			2.5-10 mg günde 1 doz
Seniprolol	+	Orta	+		200-600 mg günde 1 doz
Esmolol	0	Düşük		+	Sadece İ.V.
Metoprolol	0	Yüksek		+	50-100 mg günde 1-2 doz
Nebivolol	0		+		2.5-5 mg günde 1 doz
III. $\alpha_1$ ve $\beta$ adrenerjik antagonistler					
Bsindolol	+	Orta	+		25-100 mg günde 2 doz
Karvedilol	0	Orta	+		3.125-50 mg günde 2 doz
Labetalol	+	Düşük	+		200-800 mg günde 2 doz

#### 2.4.2. BETA BLOKER'LERİN KLİNİKTE KULLANIŞI

Kılavuzlar ve uzmanlar tarafından kabul edilmiş dökümanlar ile belirli tanılarının veya terapötik prosedürlerinin, riskleri ve faydalarının belirlenmesi için konuyla ilgili tüm yayınlanan



dökümanlar düzenlenmiştir (22). The European Society of Cardiology tarafından oluşturulan komitede (The ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)) kılavuzlar ve üzerinde uzlaşma sağlanmış dökümanlar panellerle tartışılmıştır (22). Klinikte uygulanan tedavi veya prosedürün faydalarının ve etkinliğinin delillerle karşılaştırılarak tartışılıp uzlaşmaya varılmıştır.(Tablo 14).

**Tablo 14: Uzlaşma sınıflaması (ESC) (7)**

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

Verilerin klinik çalışma prosedürlerine göre değerlendirilmesiyle kanıt seviyeleri belirlenmiştir(tablo 15).

**Tablo 15: Kanıtların seviyesi (ESC) (7)**

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

#### **2.4.2.1.Akut miyokard enfarktüsünde kullanım (AMI)**

Beta blokerler, iskemik ağrının azaltılması, hipertansiyonun ve sinüs taşikardisinin kontrolünü sağlayarak faydalı etkileri olur (7). (Tablo 16)

**Tablo16: AMI’ de beta bloker kullanımı (7)**

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
<b><i>i.v. kullanım</i></b>		
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
<b><i>Oral kullanım</i></b>		
Kontraendikasyon olmayan tüm hastalarda	I	A

#### 2.4.2.2.AMI sonrasında sekonder koruma

Oral beta bloker ajanların, kontraendikasyonu olmayan tüm hastalarda, AMI sonrasında uzun süre kullanımının faydaları olduğuna dair delilleri vardır (7).

**Tablo 17: Enfarktüs sonrasında ikincil koruma için beta blokerlerin kullanımı (7)**

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

#### 2.4.2.3.Akut Koroner Sendromda Kullanım

Beta-bloker ilaçlar; ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda iskeminin kontrolü, MI önlenmesi ile klinikte tedavi sağlamaktadırlar(7).

**Tablo 18: ST segmenti yükselmemiş akut koroner sendromda beta bloker kullanımı (7)**

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

#### 2.4.2.4.Kronik, stabil iskemik kalp hastalığında kullanım

Kronik stabil iskemik kalp hastalığında uzun dönem beta bloker kullanımı; enfarktüs oluşumunu önler ve iskeminin kontrolünü sağlayarak survi' yi uzatır(6-7).

**Tablo 19: Kronik, stabil iskemik kalp hastalığında beta bloker kullanımı (7)**

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

#### 2.4.2.5. Kronik kalp yetmezliğinde kullanım

Sol ventrikül fonksiyonları korunmuş konjestif kalp yetmezlikli hastalarda beta bloker kullanımında görüş birliği oluşmuştur (6-7).

**Tablo 20: Kronik kalp yetmezliğinde beta bloker kullanımı (7)**

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Semptomatik kalp yetmezlikli ve düşük LVEF' lu tüm stabil 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	IIa	C
MI sonrası akut kompanse kalp yetmezliği	IIa	B
Akut dekompanse kalp yetmezliği sonrası stabil hastalar	I	A

#### 2.4.2.6. Aritmilerde kullanımı

AMI sonrası ve akut kalp yetmezliği sonrasındaki sinüse dönmüş ritim bozukluklarının önlenmesinde kullanımı konusunda görüş birliği oluşmuştur(7).

**Tablo 21: Aritmilerde beta bloker kullanımı(7)**

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Sinus taşikardisi	I	C
Fokal atrial taşikardi, kardiyoversiyon için	IIa	C
Fokal atrial taşikardi, rekürrens önlenmesi için	I	B
Atrioventriküler nodal resiprokal taşikardi	I	C
Fokal junctional taşikardi	IIa	C
Non-paroksizmal junctional taşikardi	IIa	C
Semptomatik WPW aritmileri	IIa	C
Atrial flutter hız kontrolü, tolerans zayıfsa	IIa	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	IIa	B
Kalp hızının kontrolü için digoksin ile kombinasyonu	IIa	A
Kalp yetmezliğinde kalp hızının akut kontrolü	IIb	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

#### 2.4.2.7. Ani kardiyak ölümün önlenmesinde

Beta bloker tedavisiyle ani kardiyak ölümün azaltılmasında faydalı etkileri olduğu yolunda deliller vardır(7).

**Tablo 22: Ani kardiyak ölümün önlenmesinde beta bloker kullanımı (7)**

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	Resüste 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	$\beta$ -blokerler + ICD ile Sekonder önleme	I	C
Uzun QT sendromu	Asemtomatik 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

#### 2.4.2.8.Hipertansiyon tedavisinde kullanım

Hipertansiyon tedavisi beta bloker ilaçların endikasyon alanlarındandır. Hipertansif acillerde beta blokerlerin i.v. olarak kullanılabilirler (6-7).

**Tablo 23: Hipertansiyon tedavisinde beta bloker kullanımı (7)**

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

#### 2.4.2.9.Aort diseksiyonunda kullanım

Aort diseksiyonu şüphesi olan ya da tanısı konulan hastalarda beta bloker kullanımının kan basıncını ve damar duvar gerilimini (shearstres ) düşürmesi açısından önemlidir (6-7).

**Tablo 24: Aort diseksiyonunda beta bloker kullanımı (7)**

Endikasyon	Sınıf	Kanıt
Kan basıncını düşürme	I	C

### **2.4.3. Beta Blokerlerin Yan Etkileri**

Beta bloker ilaçlar kalp hızını, iletimi azaltırlar ve AV node'da refrakter periyodu uzatırlar. Böylece bradikardi ve AV blok gelişebilir(6-7). Kalp yetmezliği gelişme eğilimi olan hastalar haricinde beta bloker kullanımı ile kalp yetmezliği gelişebilir(6). Periferik arter hastalığı olanlarda semptomları arttırabilirler.

Diabetes mellitus olan hastalarda hipoglisemi semptomlarını baskırlar. 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 (6-7).

Hava yolu direncini arttırarak, astmalı ve kronik obstrüktif hastalarda astım nöbetine girmelerine neden olurlar. Kardioselektif beta blokerlerde bu etki azdır. Yorgunluk, baş ağrısı, uyku düzensizlikleri, depresyon, hafızanın bozulması görülebilir. Bu etkiler hidrofilik ilaçlarda daha az görülür. Bazı hastalarda beta bloker ilaçların kullanımı sonrasında, libidonun azalması veya impotans gelişebilir(6-7).

### **2.4.4. 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(6-7).

## **2.5. NEBİVOLOL**

Nebivolol L-Arjinin/NO yolu ile ilişkili vazodilatör özellik ile seçici  $\beta_1$ -adrenerjik reseptör blokajını kombine eden üçüncü kuşak bir  $\beta$ -blokerdir. Nebivolol'un antihipertansif aktivitesi ikili etki mekanizmasına bağlıdır.

-seçici  $\beta_1$  reseptör antagonizması

-periferik sistemik vasküler direnç azalmasından sorumlu olan nitrik oksit vazodilatasyonu

Nebivolol hidroklorit d-nebivolol (SRRR-nebivolol) ve l-nebivolol (RSSS-nebivolol) şeklindeki iki enantiomerden meydana gelmektedir. (Şekil 1) Bu iki enantiomerin karışımı dl-nebivolol olarak

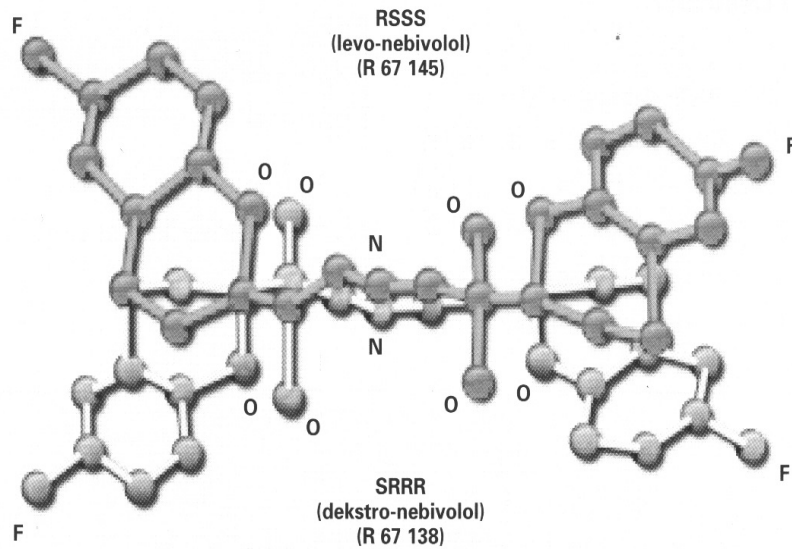
adlandırılır. İki enantiomerin farklı farmakolojik aktivitesi mevcuttur. d-nebivolol seçici  $\beta_1$  antagonizmasından sorumlu iken, l-nebivolol endotel/NO bağımlı vazodilatasyondan sorumludur(30).

Üçüncü kuşak  $\beta$  adrenerjik reseptör antagonisti nebivolol uygulamasının koroner arter hastalarında Togni ve arkadaşlarının çalışmasında ve idyopatik dilate kardiyopatili hastalarda Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner akım rezervini arttırdığı ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Nebivolol ayrıca koroner kalp hastalığı olmayan hipertansiflerde de koroner akım rezervini arttırdığı Galderisi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(31). Koroner arter bypass grefti için bekleyen hastaların radyal arterleri üzerinde nebivololun vazodilatatör etkileri incelendiğinde endotel disfonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir(32).

Hayvan modelleri üzerindeki deneysel çalışmalar ve klinik çalışmalarda, Nebivolol'un, damar tonusu regüle etmekte kilit rol oynayan endotelyum türevi NO' nun aktivasyonu yoluyla doğrudan vazodilatör etki gösterdiği saptanmıştır(26,29,33).

NO' ya bağlı vazodilatasyon Nebivolol ile harekete geçirilebilir, ancak alprenolol, nadolol, propranolol, karvedilol, seliprolol ve dilavelol gibi diğer  $\beta$ -adrenoseptör antagonistleriyle harekete geçirilemez(33).

**Şekil 1:** D-nebivolol ve L- nebivolol' den oluşan terapötik DL-nebivolol' un üç boyutlu yapısı.



Gao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki verilere göre nebivolol, diğer  $\beta$ -adrenoseptör antagonistlerinden farklı olarak, koroner arterlerde endotelyuma bağlı gevşemeyi, NO sistemi yoluyla harekete geçirmektedir. Yine başka bir çalışmada da, nebivolol enjekte edilmiş farelerin plazması incelendiğinde NO oluşumunda 2 kat artış görüldü. Bu artış metoprolol enjekte edilmiş farelerin plazmasının eklenmesinden sonra görülmedi. Bu çalışmada metabolize olmuş nebivolol' ün NO salınımını artırma kapasitesi olarak yorumlandı ve bu kapasite metabolize olmuş metoprolol' de bulunmuyordu(9).

Preklinik 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(34).

Arter duvarında oksidasyona duyarlı mekanizmaların zarar verici etkileri iyi bilinmektedir(35-38). D/L-Nebivolol' un reaktif oksijen türleri (ROT) kaynaklı endotel hasarı üzerindeki etkisi yakın tarihlerde araştırılmış ve karvedilol ve metoprolol ile karşılaştırılmıştır(39). 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(39). 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(39).

Oral uygulamada emilimi yemeklerden etkilenmemektedir, yemeklerden önce ya da sonra alınabilmektedir(31). Oral uygulama sonrasında pik plazma konsantrasyonlarına 0,5-2 saat içinde ulaşmaktadır. Bu plazma konsantrasyonları 1-2 saatlik yarılanma ömrü ve onu takip eden 10-44 saatlik terminal yarılanma ömrüyle azalır. Aktif hidroksi metabolitin yarılanma ömrü ortalama 20 saattir. Çoğu denekte nebivolol 1 günde, hidroksi metabolitler birkaç günde kararlı duruma ulaşmaktadır. Plazma konsantrasyonları, terapötik doz aralığında doza bağlıdır(40).



Ana metabolik yolu, aromatik hidroksilasyondur. Diğer yollar ise alisiklik oksidasyon, glukronidasyon ve N-dealkilasyon (artı aromatik hidroksilasyon)'dur(41). Nebivolol'ün plazma proteinlerine bağlanma oranı %98' dir ve ilaç öncelikle albümine bağlanır. Uygulamadan 1 hafta sonra, dozun %38' i idrarla, %48'i feçesle atılır. Değişmemiş nebivolol'ün idrarla atılımı uygulanan dozun %0,5'inden azdır (40). Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yaşla birlikte değişmemektedir (31). Ancak ürünün ticari prospektüs bilgisinde yine de 65 yaş üstü hastalarda doz ayarlaması ile 2,5 miligram (mg) dan başlanması önerilmektedir. Değişmemiş nebivolol ve artı hidroksile olmuş metabolitlerin plazma konsantrasyonları böbrek hastalığı olanlarda artmaktadır(42). Bu hastalarda doz ayarlaması yapılarak günlük dozun 2,5 mg' dan başlanması, gerekirse 5 mg' a çıkılması önerilmektedir(43). İlacın Cmax ve AUC<sub>0-8s</sub> değerleri kronik karaciğer yetmezliği olanlarda 2-3 kat yüksek olduğundan nebivolol'ün kullanımı karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (43-44). Göreceli lipofil olan nebivolol'ün obez kişilerde dokulara difüzyonu kısıtlıdır (45).

Nebivolol'ün 0,5 mg'dan başlayan ve değişen dozlarda günde bir kez verildiği 5 doz bulma çalışmasında, ilacın doza bağlı antihipertansif etki gösterdiği (46) ancak etkin dozunun günde 5 mg olduğu bulunmuştur. Çift-kör, plasebo kontrollü, doza yanıtı bir çalışmada; nebivolol'ün kan basıncında doza bağlı bir düşüş sağladığı, günde tek doz 5 mg'ın uygun olduğu, 10 mg'ın belirli bir avantaj sağlamadığı saptanmıştır(47). Karşılaştırmalı çalışmalarda günde 5 mg nebivolol'ün kan basıncını düşürmede, esansiyel hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlarla benzer düzeyde etkili olduğu görülmüştür (48). Antihipertansif etkinin başlangıcı, ilk dozdan 2-8 saat sonra belirginleşmekte ve şiddeti atenolol'ünkine benzer olmaktadır. Tam etkisi ise hastaların çoğunda tedavinin 2. haftasından sonra görülmektedir (46). İlacın aniden kesilmesi durumunda rebound etki gözlenmemiştir (46). Yine aynı çalışmada sigara, alkol kullanımı ve diyabet varlığının nebivolol' e yanıtı değiştirmediği gözlenmiştir.

Her ne kadar diğer  $\beta$ -blokörlerden bazı farklı özellikleri ortaya çıksa da, kullanım esnasında diğer tüm  $\beta$ -blokör ilaçlarda olduğu gibi bradikardi, egzersiz toleransında düşüş, yorgunluk, sersemlik, parestezi, kabızlık, kalp yetersizliği, atrioventriküler blok, periferik dolaşım bozuklukları, diyabetiklerde hipoglisemi semptomlarının gizlenmesi, bronkospazm açısından dikkatli olunmalıdır.

## 2.6.NİTRİK OKSİT

Endotel, damar duvarı ile kan akımı arasında yer alan fonksiyonel bir bariyer olarak tanımlanmaktadır. Son 20 yıl içerisinde yapılan araştırmalar, tek katlı yassı hücrelerden oluşan bu yapının koagülasyon kontrolü, fibrinolizis, vasküler tonus, büyüme ve immün sistemde önemli roller üstlendiğini göstermiştir(49). Endotel, vazodilatatör (Nitrik oksid:NO, prostasiklin, prostaglandin E2 gibi) ve vazokonstriktif (Anjiyotensin II, tromboksan A2 ve endotelin-1 gibi) özelliğe sahip bazı vazoaktif maddeleri salgılayarak vasküler tonusu ayarlamaktadır. Endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinde genellikle endotel kökenli vasküler tonus değişikliği (vasomotion) dikkate alınmaktadır(50). Birçok araştırmacıya göre endotel kökenli vasküler tonusun düzenlenmesindeki bozukluk, endotelin diğer fonksiyonlarında da bozulmayı yansıtmaktadır. Bu aşamada, L- Arjinin'den endotelial NO sentaz (e NOS) yardımıyla sentezlenen endotel kökenli NO bu görüş için önemli bir destektir, zira NO hem endotel bağımlı vazodilatasyonu oluşturmakta hem de sağlıklı endotele ait diğer koruyucu fizyolojik özelliklerin düzenlenmesinde rol almaktadır(51). Endotel fonksiyonları hem konvansiyonel hem de girişimsel yöntemler ile değerlendirilmektedir. Brakiyal artere yönelik doppler ultrasonografi ile endotel kaynaklı akıma bağlı artmış dilatasyonun değerlendirilmesi (Flow-mediated dilatation) endotel fonksiyonunun yorumlanmasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır(52). Yapılan çalışmalar brakiyal arterde saptanan endotel disfonksiyonunun koroner arter fonksiyonları ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise koroner arter içine verilen vazoaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonüs cevabının değerlendirilmesi esasına dayanan anjiyografik yöntemdir (53).

Sağlıklı vasküler endotelde NO sentezi, arteriyel damarlarda aktif vazodilatasyonun sürdürmekte, damar duvarının akışkanlığı sağlamakta ve plateletlerin ve lökositlerin endotele yapışmasını önlemektedir(54-55).

Nitrik oksid (NO) lipofilik özellikte, yüksüz bir gazdır. NO elektron verince NO<sup>+</sup>, elektron alınca NO<sup>-</sup> iyonlarına dönüşmektedir. Serbest radikal özelliği vardır. Bu nedenle oldukça reaktif bir moleküldür. Yarı ömrü çok kısadır (6-10 saniye). Hemoglobin (Hb)'e olan affinitesi dikkat çekicidir. Oksijen varlığında bile NO'nun, Hb'e afinitesi, oksijenden yaklaşık 3000 kat fazladır(56). NO yüksüz olduğundan hücre membranlarından rahatça geçebilir. Plazmada NO, stabilitesi saatler sürebilen nitrite (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) okside olur. Buna karşılık, tam kanda NO<sub>2</sub><sup>-</sup> hızlı bir şekilde nitrate (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) dönüşür(56). Bu nedenle NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ve NO<sub>3</sub><sup>-</sup> endojen NO yapımını yansıtan birer göstergelerdir(57). Endojen olarak sentezlenen NO için ikinci bir

kaynak ise diyettir. Nitrik oksid ayrıca daha yüksek nitrojen oksitlerine okside olarak glutasyon ve sistein gibi sulfidril grupları içeren bileşikler ile nitrosatları oluşturabilir. Nitrikoksit metallere metalnitrozil bileşiği, oksijen radikalleri ile peroksinitrit ve azotdioksit oluşturabilmektedir. Bundan başka ribonükleotid redüktazın yapısındaki radikallerle de tepkimeye girebilir(58).

Nitrik oksid metalloproteinlerdeki metallere ile de kompleksler oluşturabilir. “Hem” içeren proteinlerle, özellikle Hb ile tepkimeleri buna iyi bir örnektir. Nitrik oksid, non-hem metal kompleksleri de oluşturabilir. Buradaki reaktivitesi özellikle demir-sülfür (Fe-S) merkezlerine yöneliktir. Mitokondriyal elektron transportunda görevli proteinler ve bazı enzimler, bu gruba örnek olarak verilebilir. Sitokinlerle aktive olmuş makrofajların sitotoksik etkileri de yine “non-HEM” metal kompleksi grubundan olan Fe-dinitrozil-ditiyolat kompleksleri oluşumuna bağlıdır(58-59). İnsan plazmasında yaygın olan NO redoks şekli, S-nitrozotiollerdir (RS-NO). Bu nitrolize edilmiş proteinler albumin yapısındadır ve normal kişilerde mikromolar ( $\mu\text{M}$ ) konsantrasyonlarda bulunmaktadır. S-nitrozotioller serbest NO’i tamponlamaktadır ve NO deposu olarak düşünülebilirler. Nitrik oksid taşıyan bileşikler “NO paketleri” olarak düşünülebilir. Nitrik oksidin paketlenmesi, taşınmasını, dokularda ve kanda yaşam süresinin uzatılmasını, hedefteki spesifik efektörlerine verilmesini belirlemektedir(58).

1980’ de Furchgott ve Zawadzki (60) izole arteriyel halkalarda endotel varlığında, asetilkolinin vazodilatör etkisi olduğunu gösterdiler. Endoteli alınmış arteriyel 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(54).

EDRF, Buffer solüsyonunda yarı ömrü saniyeler olan yüksek oranda unstable moleküldür. EDRF, süperoksit dismutaz yoluyla oksihemoglobini inaktive eder (54). EDRF nin kimyasal doğası 1987 yılına kadar keşfedilememiştir. Furchgott(61) ve Ignarro(62) bağımsız olarak yaptıkları çalışmalarda NO ile EDRF’ nin benzer biyolojik özellikler gösterdiklerini buldular. Moncada ve arkadaşları (63-64) eş zamanlı biyoanaliz ve kimyasal analiz yoluyla NO ile EDRF’ nin aynı biyolojik aktiviteleri olduğunu ve L-arginin prekürsörleri olduğunu gösterdiler.

NO biyosentezinin başlangıç basamağı, L-arginindeki guanidino grubundaki nitrojenin hidroksilasyonudur. Bu reaksiyon, Nitrik oksit sentaz (NOS) ile katalizlenir. Bu oluşumda NO içerisine moleküler oksijen girer ve sitrülün oluşur. 5 elektron oksidasyonunun olduğu reaksiyon, redükte piridin nükleotid, redükte biopteridin ve kalmodüline ihtiyaç gösterir (54). ( Şekil 2)

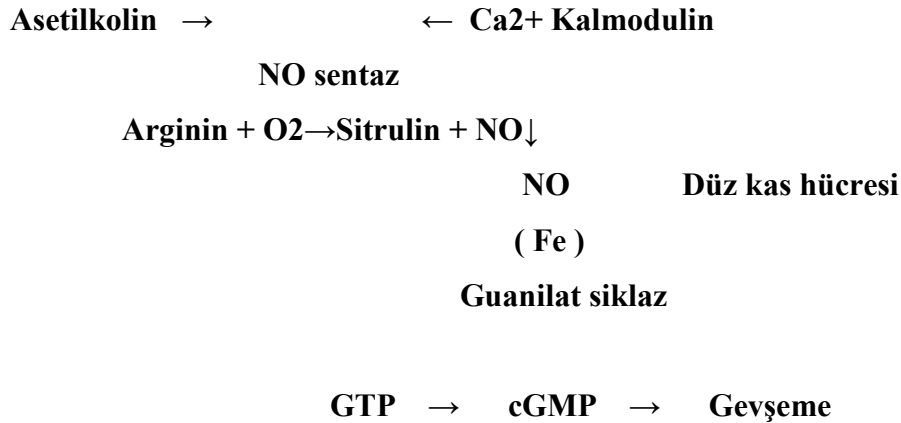
Bazı koşullarda lokal selüler L-arginin seviyesi, optimal NO biyosentezi için yeterli olmayabilir. L-arginin infüzyonu hipertansif kişilerde hipotansif etkiler gösterir ve endotel bağımlı relaksasyonun düzelmesini sağlar(54-55).

NOS' ın iki önemli izoformu belirlenmiştir(54-55). En önemlisi olan konstitütif NOS (cNOS ), endotelyumda ve nöral dokuda bulunur. Diğer enzim ise indüklenebilir NOS (iNOS), vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde ve aktive immün hücrelerde bulunur.

NOS 'ın diğer sınıflamasında; nöronal NOS (NOS I), indüklenebilir NOS (NOS II) endotelyal NOS (NOS III) olarak üç sınıfa ayrılmıştır(65-66)

**Şekil 2:** Nitrik Oksid (NO) sentezi ve damar düz kası hücresindeki etkisi (93)

### Endotel Hücresi



Konstitütif enzimlerin birbirine yakın özellikleri vardır(55,55,65,67). Bunlardan biri endotelyal enzim, diğeri ise bazı santral nöronların ve periferik nöronların uç kısmında nonadrenerjik ve nonkolinerjik olan nöral enzimdir (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 sağlanır. 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(54,55,66). NOS aktivatörleri; nöronlardan salınan asetil kolin, bradikinin, eksitatör aminoasitler ve plateletlerden salınan trombin, ADP, serotonin gibi substantlardır (54). Farmakolojik aktivatörler; kalsiyum ionoforları, formüle edilmiş peptidler ve forbol esterleridir. Endotelyal NOS, endotel

hücrelerinin agonistle stimülasyonunu takiben posttransisyonel modifikasyona gittiği daha önceden gösterilmiştir(68). 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(54,55,65). 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 öldürücü oksidatif yaralanma ile infazı anlamına gelir(54-55). cNOS da indüklenebilir veya up-regüle olabilir. L-argininden NO sentezlenmesi, L-arginin analoglarıyla inhibe olabilir(54-55,65). Buna örnek olarak NG-Monomethyl-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME) ve NG-nitro-MonoMetil-L-arginin (L-NMMA) verilebilir. Bunlar L-argininle yarışarak NOS' in 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(69). 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 NG-dimetil-arginin araştırılmaktadır. Metilargininler, invivo NO sentezinin üzerinde kontrol için kullanılmaktadır.

Nitrik oksidin tüm vücutta çok farklı etkileri vardır. NO hedef hücrede başlıca guanilat siklaz aktivitesini artırır ve hedef hücrenin cinsine göre fizyolojik etkiler ortaya çıkar. Nitrik oksidin vazodilatasyon, düz kas gevşemesi, non-adrenerjik non-kolinerjik sinirlerde sinyal iletimi üzerindeki rolleri en çok araştırılmış olanlardır. Bu güne kadar birçok çalışma ile gösterilmiş, anti-enflamatuar, antiaterojenik etki, hücre adezyonu, nörotransmisyon, penil ereksiyon, bronkodilatasyon, beyin gelişimi ve öğrenme, immün regülasyon, tümörisid ve bakterisid etki, sitotoksisite, trombosit agregasyonunu önleme, nötrofil adezyonunu önleme gibi daha birçok etkileri bulunmaktadır. İn-vivo çalışmalar kan akımı ve basıncının düzenlenmesinde NO'in önemli rolü olduğunu göstermiştir(70-71). NO, cGMP aktivasyonu ile damar düz kasında gevşeme ve damar direncinde azalmaya neden olur (72).

Bunun anlamı da kan basıncının düşmesidir. Nitrik oksidin sistemik kan basıncı yanında özel vasküler yataklarda da kan akımını ayarlayabildiği kabul edilmektedir. Bedarida ve ark. Raynoud fenomenli olgularda NO yapımının azaldığını bildirmişlerdir(73). Hipertansiyonda tuz alımı, Renin-Anjiotensin sistemi, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok kompleks olayın rol oynadığı bilinmekle beraber, L-arginin/NO sistemine de bir anormallik olabileceği hipotezini destekleyen kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bozuk NO salınımı, hipertansif çoğu hayvan ve insan modelinde görülmektedir.

Nitrik oksid eksikliği, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojilerin gelişmesinde rol oynamaktadır(56,74). Endotelial NO sentezi, plateletlerin agregasyonuna ve lökositlerin adezyonuna etki eder. İn vitro vasküler yatağa L-NMMA ilave edilmesi ile plateletlerin ve lökositlerin adezyonu artmaktadır(54). Eğer endotel, kan akımı ve kan basıncında sürdürmede otokrin rol oynuyorsa, endotel hasarı, kardiyovasküler hastalığa neden olacaktır(75). 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. 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(54). Doğal bir L-arginin analogu olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), Nitrik Oksit sentazın (NOS) kompetitör bir inhibitörü olarak tanımlanır. 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 (35,36,76). NO sentaz yolundaki bir bozukluk, aterogenezdaki en erken olaylardan birisidir (37,38,77,78). Dolayısıyla, NO' in biyoaktivitesini arttırmaya yönelik stratejiler, ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yararlıdır. Kalp kasında nitrik oksit sentazın üç formunda bulunduğu (Nöronal NOS, indüklenebilir 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. Endojen NO'in azalması ile rol aldığı fizyolojik etkiler ortadan kalkmakta ve hipertansiyon ve ateroskleroza yatkınlık oluşmaktadır(79).

Nitrik oksid cGMP'ye bağlı mekanizmalarla trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir. Prostaglandin ve NO'in trombosit agregasyonunu inhibe etme özellikleri sinerjiktir. Trombositlerde de yapısal formda NOS enzimi bulunduğu ve NO sentez edebildikleri gösterilmiştir. Beyinde de NO sentezi yaygındır. Fakat homojen değildir ve serebellum ile hipotalamus başta olmak üzere bazı bölgelerde yoğunlaşmıştır. Veriler NO'in beyin gelişimi, öğrenme ve bellekte rol oynadığını göstermektedir. Nitrik oksidin bir başka etkisi de düz kaslarında relaksasyon yaparak bronkodilatasyona yol açmasıdır. İnhalasyon yoluyla verilen NO pulmoner hipertansiyonu da düzeltebilmektedir. Gastrointestinal sistemde NO'in işlevleri; mukozal kan akımının düzenlenmesi, akciğer hastalıklarında hemodinamik yanıtların, akciğer hücre işlevlerinin ve kaslar tabakaların relaksasyonunun düzenlenmesi şeklindedir(80).

Nitrik oksidin inflamasyonda da rolü vardır. Nitrik oksid vazodilatasyon yaparak kan akımını artırıp ödem oluşumuna katkıda bulunabilir. Yapısal NOS formları tarafından düşük miktarlarda yapılan NO, lökosit adezyonunu ve diapedezi inhibe ederek akut inflamasyonda koruyucu rol oynayabilir. Buna karşılık kronik inflamasyonda iNOS'un indüklenmesi sonucu bol miktarda yapılan NO'nun zararlı etkileri olabilir. Bu zararlı etki ise ya doğrudan hedef hücrelerin enzim-protein sistemlerini etkileyerek veya diğer serbest radikaller ile reaksiyona girerek daha zararlı bileşiklerin ortaya çıkmasıdır.

İnterferon veya bakteri lipopolisakkaritleri tarafından aktive edilen makrofajlar, büyük miktarda NO sentez ederler(54-55). 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(55).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 06.04.2009 ile 05.10.2009 tarihleri arasında koroner by-pass cerrahisi yapılan 22 hasta 2 gruba ayrılarak, preoperatif kullanılan nebivolol ile metoprolol' ün topikal papaverin uygulanan arteriyel greftlerdeki serbest kan akım hızları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun izniyle çalışma yürütülmüştür. Ayrıca çalışmaya alınacak hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

#### **3.1.Preoperatif Hazırlık**

Tüm hastalarda preoperatif olarak onsekiz parametrelili hemogram, protrombin zamanı, aktive parsiyel trombloplastin zamanı ve INR, rutin biyokimya ( Glukoz, Üre, kreatinin, AST, ALT, Na, K, Ca, Cl, trigliserit, total kolesterol LDL ve HDL kolesterol düzeyleri ) ve mikrobiyolojik (Hepatit B-C, HIV) çalışmalarla birlikte Elektrokardiyografi, PA Akciğer röntgen ve ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı.

Hastalara ameliyat öncesi en az 3 gün  $\beta$ -Blokör verildi. Hastalar 2 gruba ayrılarak 10 hastaya nebivolol, 12 hastaya metoprolol verildi. Operasyondan bir gün önce vazodilatatör ilaçlar kesildi.

#### **3.2. Hasta Seçimi**

Hastalar elektif koroner arter anjiyografisi çekilmiş hastalardan seçildi. Acil hastalar, kronik böbrek hastaları, kötü ventriküllü hastalar (EF:%35 altı), malign hastalar, reoperasyona alınan hastalar, periferik arter hastaları ve anestezi süresi uzayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Operasyona alınacak bütün hastalarda modifiye allen testi rutin yapıldı.

#### **3.3.Anestezi**

Tüm hastalara premedikasyon amacı ile ameliyattan 30 dakika önce 0,1 mg/kg midazolam intramusküler uygulandı. Ameliyat öncesi antekübital ve/veya el üstü venlerine 18-20 G intravenöz kanül ile damar yolu açıldı Hastalara dominant radial arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter monbitörizasyonu sağlandı. Hastalara standart D II derivasyonundan elektrokardiyografi, kalp atım hızı, transdermal oksijen saturasyonu, sistolik arter basıncı, nazofarengeal ısı probu ile vücut ısısı takibi yapıldı. Periferik damar yolundan 1 mg/kg metil prednizolon ve H2 reseptör blokörü verildi.



Hastalara yaklaşık 3 dk boyunca 4L/dk oksijen solutulduktan sonra, anestezi indüksiyonu IV yoldan 5-8 µg/kg Fentanil ve iv 0,3-0,6 mg/kg Etomidat ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon 0,5 mg/kg den roküronyum verildikten 2 dk sonra gerçekleştirildi. Sağ internal juguler venden santral venöz kateterizasyon sağlandı. Bu hattan 0,3-0,5 mg/kg dan gliserol trinitrat infüzyonu uygulandı. Anestezi idamesinde , % 2 sevoflurane + 3L/dk hava + 2L/dk O<sub>2</sub> uygulandı. Nöromusküler iletimde % 30 derlenme sağlandığı zaman 0.5 mg kg<sup>-1</sup> roküronyum iv bolus olarak uygulandı. Tüm hastalara PCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg aralığında olacak şekilde mekanik ventilasyon (Mod; IPPV, solunum sayısı; 8-10 /dk, tidal volüm; 10mL kg) uygulandı. Operasyon sonunda hasta entübe olarak yoğun bakım servisine alındı.

### 3.3 Cerrahi

Genel anestezi altında median sternotomi yapıldı. Tüm hastalarda LİMA preparasyonu yapıldı. Birden fazla koroner by-pass grefti planlanan hastalarda ilave olarak radial arter ve safen ven standart teknikle prepare edildi. Standart kardiyopulmoner bypass öncesi sistemik heparinizasyon yapıldı.

Radial arter non-dominant koldan çıkarıldı. İnternal mamarian arterle beraber hazırlandı. Hazırlanan arteryel greftler serbest olarak 60 saniye kanatılarak ölçüm yapıldı. Radial arter ve internal mamarian arter kanatıldıktan sonra 60 mg papaverin 10 ml normotermik (37 °C) ringer solusyonu greft üzerine topikal olarak uygulandı. LİMA ve radial arter greftleri kalp akciğer makinasına girmeden önce 60 saniye serbest olarak tekrar kanatılarak ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasında en az 20 dakika süre bırakıldı. Her iki ölçüm esnasında tansiyon arteryel ölçülerek ortalama arteryel basınç (OAB) ve nabız kaydedildi. Serbest radial arter ringer laktat solüsyonu içinde bekletildi. Bütün hastalara rutin kardiyopulmoner bypass eşliğinde revaskülarizasyon uygulandı, postoperatif entübe olarak yoğun bakıma alındı.

### 3.4. İstatistik

Çalışmada elde edilen tüm veriler istatistiki olarak değerlendirilirken "SPSS 11.5 for Windows" programına aktarıldı. Demografik özellikler, ortalama kan basınçları, kalp hızları, greft akım hızları tekrarlanan ölçümlerde ortalama ve standart sapma ile analiz yapıldı. Sonuçlarda p<0.05' den değerleri istatikselsel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizleri için Wilcoxon testi, Chi Square testi , Mann whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Tüm bu değerlendirmelerde 0.05' ten küçük p değerleri istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Toplam çalışmaya dahil edilen 22 hastadan 15' i erkek, 7' si kadındı. Hastaların yaş ortalaması;  $62.22 \pm 9.41$  olarak tespit edildi. BSA ortalamaları  $1.72 \pm 0.17$ , ortalama EF  $48.4 \pm 11.68$  idi. Canadian sınıflamasına göre Klas I %22,7, Klas II %63,6, Klas III %13,6 olarak ölçüldü. 7 hasta DM, 11 hasta HT, 10 hasta KOAH, 11 hasta Dislipidemi hastası idi. Hastaların demografik verileri tablo 25 ' de verilmiştir.

**Tablo 25-Demografik veriler**

	<i>Sayı-Ortalama</i>	<i>%-(min-max)</i>
<b>Yaş</b>	62.22±9.41	41-74
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	15	%68,2
Kadın	7	%31,8
<b>BSA</b>	1.72±0.17	1.31-2.09
<b>Ortalama EF</b>	48.4±11,68	30-73
<b>CANADIAN</b>		
KlasI	5	%22,7
KlasII	14	%63,6
KlasIII	3	%13,6
<b>DM</b>	7	%31,8
<b>HT</b>	11	%50
<b>KOAH</b>	10	%45,5
<b>Sigara</b>	11	%50
<b>Dislipidemi</b>	10	%45,5

Preoperatif en az 3 gün  $\beta$  -bloker kullanılmış olan hastalar nebivolol ve metoprolol kullanan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Grup 1 nebivolol kullanan 10 hasta ile %45.5, grup 2 metoprolol kullanan 12 hasta %54.5 olarak değerlendirildi.

Grup 1 'de 10 hastanın 8'i, Grup 2 ' de 12 hastanın 7'si erkek idi. Grup 2 ' de erkek cinsiyet az görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo 26-Gruplar arasında cinsiyet karşılaştırılması**

Gruplar	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Grup1	8 (%80)	2 (%20)	10
Grup 2	7 (%58.3)	5 (%41.7)	12

P=0,268

Gruplar arasında yaş dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 27 -gruplar arasında yaş karşılaştırılması**

Gruplar	Yaş	Min-max
Grup1	62.8±8.66	50-74
Grup 2	62.22±9.41	41-74

P=0,802

Grup 1' de 5, grup 2' de 6 hastada hipertansiyon tespit edildi. Gruplar arasında HT dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo 28-Gruplar arasında HT karşılaştırılması**

Gruplar	HT		Toplam
	Var	Yok	
Grup1	5 (%50)	5 (%50)	10
Grup 2	6 (%50)	6 (%50)	12

P=0,665

Grup 1' de 10 hastanın 6'ında , grup 2' de 12 hastanın 1' inde insüline bağımlı veya insülin bağımsız diabetes mellitus vardı.

Gruplar arasında DM dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

**Tablo 29-Gruplar arasında DM karşılaştırılması**

Gruplar	DM		Toplam
	Var	Yok	
Grup1	6 (%60)	4 (%40)	10
Grup 2	1 (%8.3)	11 (%92.7)	12

**P=0,015**

Grup 1' de 10 hastanın 4' ünde , grup 2' de 12 hastanın 8' inde dislipidemi tespit edildi. Gruplar arasında dislipidemi dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 30-Gruplar arasında Dislipidemi karşılaştırılması**

Gruplar	Dislipidemi		Toplam
	Var	Yok	
Grup1	4 (%40)	6 (%60)	10
Grup 2	8 (%66.7)	4 (%33.3)	12

**P=0,206**

Grup 1' de 10 hastanın 3' ünde, grup 2' de 12 hastanın 7' inde kronik obstruktif akciğer hastalığı tespit edildi. Gruplar arasında KOAH dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 31-Gruplar arasında KOAH karşılaştırılması**

Gruplar	KOAH		Toplam
	Var	Yok	
Grup1	3 (%30)	7 (%70)	10
Grup 2	7 (%58.3)	5 (%41.7)	12

**P=0,185**

Grup 1' de 10 hastanın 7' inde , grup 2' de 12 hastanın 4' ünde ameliyat öncesi geçirilmiş myokard infarktüsü tespit edildi. Gruplar arasında geçirilmiş MI dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 32- Gruplar arasında geçirilmiş MI karşılaştırılması**

Gruplar	MI		Toplam
	Var	Yok	
Grup1	7 (%70)	3 (%30)	10
Grup 2	4 (%33.3)	8 (%66.7)	12

**P=0,099**

#### 4.2. Arteriyel greftlerdeki kan akım hızı bulguları

Hastalarda median sternotomi sonrası LİMA ve radial arter hazırlandıktan sonra ölçülen arter kan akım hızı LİMA1 ve Radial 1 olarak kaydedildi. Eş zamanlı ölçülen OAB ve nabız ise OAB 1 ve nabız 1 olarak kaydedildi. Bu ölçümler yapıldıktan sonra arteriyel greftlere papaverin topikal olarak uygulandı. En az 20 dakika beklendikten sonra arteriyel kan akım hızları tekrar ölçülerek LİMA 2 ve Radial 2 olarak kaydedildi. Eş zamanlı ölçülen OAB ve nabız ise OAB 2 ve nabız 2 olarak kaydedildi.

Nebivolol kullanılan Grup 1' de papaverin verilmeden önce ve uygulandıktan sonra OAB ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. LİMA kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızının arttığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Radial arter kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak kan akım hızının arttığı tespit edildi ( $p:0.043$ ). Bulgular tablo 33'de verilmiştir.

**Tablo 33- Grup 1 papaverin önce ve sonrası karşılaştırma**

Nebivolol	Nebivolol+papaverin	p değeri
Lima 1: 26.3±12.3	Lima 2: 66.3±21.7	P<0.001
Radial 1: 29.4±19.9	Radial 2: 97±25.8	P:0.043(P<0,05)
Nabız 1: 73.6±11.5	Nabız 2: 80.9±10.9	P:0.133
OAB 1: 67.4±9.9	OAB 2: 67.8±11.6	P:0.902

Metoprolol kullanılan Grup 2' de papaverin verilmeden önce ve uygulandıktan sonra OAB ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. LİMA kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızının arttığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Radial arter kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası radial arter kan akım hızında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p:0.071$ ). Bulgular tablo 34'de verilmiştir.

**Tablo 34- Grup 2 papaverin önce ve sonrası karşılaştırma**

Metoprolol	Metoprolol+Papaverin	p değeri
Lima 1: 20.8±5.6	Lima 2: 31.7±10.7	P<0.001
Radial 1: 15.5±1.0	Radial 2: 32.5±11.9	P:0.068
Nabız 1: 74.4±9.8	Nabız 2: 80.0±14.8	P:0.266
OAB 1: 71.6±7.4	OAB 2: 71.1±17.3	P:0.729

Çalışmadaki asıl amaç olan farklı beta bloker kullanımının arteryel greftlerdeki kan akım hızı üzerine etkisi gruplar arası değerlendirildi.

Grup 1 (nebivolol ) ile Grup 2 (metoprolol) arasında her iki ilacında papaverin öncesi LİMA ve radial arter kan akım hızları üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, fakat papaverin verildikten sonra Grup 1' de LİMA ve radial arter kan akım hızlarının anlamlı derecede arttığı , Grup 2 ' de ise LİMA kan akım hızında istatistiksel olarak anlamlı arttığı radial arter üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı izlenmiştir.

Grup 1+Papaverin ile Grup 2+papaverine karşılaştırıldığında ise LİMA ve radial arter kan akım hızlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı izlendi. OAB ve nabız üzerine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Veriler tablo 35' de verilmiştir.

**Tablo 35- Grup 1ve Grup 2 karşılaştırma tablosu**

	Grup 1 Nebivolol (n:10)	Grup 2 Metoprolol (n:12)	p değerleri
LİMA 1	26.3±12.3	20.8±5.6	p:0.228
Radial 1	29.4±19.9	15.5±1.0	p:0.190
LİMA 2	66.3±21.7	31.7±10.7	p<0.001
Radial 2	97±25.8	32.5±11.9	p<0.001
OAB 1	67.4±9.9	71.6±7.4	p:0.254
OAB 2	67.8±11.6	71.1±17.3	p:0.283
Nabız 1	73.6±11.5	74.4±9.8	p:0.923
Nabız 2	80.9±10.9	80±14.8	p:0.674

## 5. TARTIŞMA

Koroner arter bypass cerrahisinde çeşitli greftler kullanılmakta olup greftlerin seçimini etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler arasında hastanın yaşı, tıbbi hikayesi, kullanılması planlanan greftin uygunluğu, hangi koroner artere kullanılacağı, koroner arterin stenoz oranı, kullanılacak greftin açık kalma oranları ve son olarak cerrahın tercihi gibi etkenler sıralanabilir. Günümüz koroner arter baypas cerrahisinde arteriyel greftler olarak en sık kullanılanları İMA ve radyal arterdir.

İnternal mamarian arter, diğer arterlerin histolojik yapısına benzer şekilde sağlam bir internal elastik laminaya sahiptir. Bu yapının üzerinde subendotelial substrat, bazal lamina ve klasik arteriyel endotel yer alır. Ayrıca intiması müküler arterlere oranla belirgin olarak incedir. Bu histolojik yapı İMA'nın ateroskleroz gelişimine karşı dirençli olmasına yol açar (41). Radial arter tip 3 müküler bir arterdir. Media tabakası diğer arteriyel greftlerden daha kalındır ve media tabakasında bulunan miyositler çok sıkı organize olmuşlardır. Buna karşın İTA'nın tunika mediasındaki miyosit organizasyonu düzensizdir. Fizyolojik olarak da diğer damarlardan farklı olarak İMA endoteli diğer arteriyel greftler ve safen vene göre daha büyük miktarlarda nitroz oksit ve prostasiklin I2 salgılamaktadır. Bu ajanlar vazodilatatördür ve trombosit fonksiyonlarını inhibe ederler. Böylece damarı tromboz ve ateroskleroza karşı ayrıca dirençli hale getirirler.

RA'nın K+, serotonin, tromboksan A2 ve norepinefrin gibi maddelere karşı İMA'dan daha şiddetli kontraksiyon cevabı verdiği saptanmıştır. Bu nedenle çıkarımı sırasında İMA ve inferior epigastrik arter gibi Tip 1 elastik arterlerden daha fazla spazma uğrar (81). İMA çok dikkatli çıkarılmalı, mümkünse pensetle tutulmamalı ve termal hasardan korunmak için koter düşük seviyede tutulmalıdır. Alt uçta bifurkasyondan önce diseksiyon sonlandırılmalı, üstte ise 1. interkostal dalıda kleplendikten sonra subklavian arter çıkısına kadar İMA diseke edilmelidir. Özellikle alt uçtan kesilmesi sayesinde, kollateral dolaşımın göğüs duvarının beslenmesini engellemeyecektir. Yine alt uç bifurkasyondan hemen öncesi, İMA'nın spazma en yatkın bölgesidir. Spazma karşı vazodilatatör ajan olarak topikal Papaverin kullanılarak dilate edilebilir(82-83).

RA greft spazmı % 4-10 olarak bildirilmiştir. RA vazopazmına bağlı olarak myokard enfarktüsü, düşük kardiyak debi sendromu, uzamış yoğun bakım süresi ve mortalite oranında artış görülebilir. Radial arter çıkarımı sırasında İMA'da olduğu gibi direkt temastan

kaçınılmalıdır. RA çıkarılma işlemi esnasında endojen vazokonstrüktör maddelerin salınımı, kardiyopumoner bypass'a bağlı inflamatuvar cevap ve operasyon sırasında sistemik verilen vazokonstrüktör maddeler RA vazospazmına neden olabilirler(81).

RA spazmını önlemek için sistemik veya topikal birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Sistemik olarak diltiazem, verapamil, nitrogliserin ya da milrinon infuzyonu kullanılabilir. Ancak sistemik kullanımda RA üzerinde yeterli vazodilatasyon sağlanan dozlarda bradikardi, hipotansiyon, düşük kardiyak debi, hemodinamik instabilite gibi durumlar ortaya çıkabilir. Topikal antispazmolitikler fosfodiesteraz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa adrenerjik antagonistler olarak üç grupta toplanabilirler. Fosfodiesteraz grubunda; papaverin, milrinon, alfa adrenerjik reseptör blokeri grubunda; fenoksibenzamin, kalsiyum kanal blokeri grubunda; diltiazem, verapamil gibi ajanlar bulunmaktadır. Bu ajanların kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Acar ve arkadaşları sistemik diltiazem infuzyonu, topikal papaverine ve kan kullanımını(11), He ve arkadaşları sistemik verapamil, topikal verapamil ve nitrogliserin kullanımını önermektedirler (2). Buna karşın Chanda ve arkadaşları nitrogliserinle kalsiyum kanal blokeri kombinasyonunun tek başına nitrogliserinden veya tek başına kalsiyum kanal blokerinden daha etkin olduğunu öne sürmektedirler(23). Dipp ve arkadaşları ise fenoksibenzaminin papaverinden daha efektif olduğunu bildirmektedirler(24). Ancak halen tek başına veya kombinasyonda kullanılan sistemik ya da topikal ideal antispazmotik ajan bulunmamaktadır. Çalışmamızın konusu olan greftlerdeki spazm ve kan akımını artırmaya yönelik vazodilatatör ajanlar ve kullanım stratejileri yönünde halen çalışmalar devam etmektedir(81).

Nebivolol ve Metoprolol  $\beta_1$  adrenerjik reseptör bloker ajanlardandır. Nebivolol' un  $\beta_1$  antagonist etkisine ilave olarak arteriyel ve venöz damar endotelinde nitrik oksit modülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir(22,25-29).

Papaverin'in damar ve diğer yapıların düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici nitelikteki etkilerinin hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bu enzim, hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP'nin yıkılması sonucu oluşan ve ikinci ulak görevi yapan siklik AMP'yi inaktive eder. Papaverin etkisi altında siklik AMP'nin inaktivasyonun azalması, damar düz kaslarının gevşemesine ve myokard hücrelerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca papaverin endojen adenosin'in uptake'ini bloke ederek onun vazodilatör etkinliğini artırır(22).



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, aterogenezdaki en erken olaylardan birisidir(28,37,38,60). Dolayısıyla, NO'in biyoaktivitesini arttırmaya yönelik stratejiler ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların özellikle de iskemik kalp hastalığının tedavisinde yararlıdır. Üçüncü kuşak  $\beta$  adrenerjik reseptör antagonisti nebivolol uygulamasının koroner arter hastalarında Togni ve arkadaşlarının çalışmasında ve idyopatik dilate kardiyopati hastalarda Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner akım rezervini arttırdığı ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Nebivolol ayrıca koroner kalp hastalığı olmayan hipertansiflerde de koroner akım rezervini arttırdığı Galderisi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(31). Koroner arter bypass grefti için bekleyen hastaların Radial arterleri üzerinde nebivololun vazodilatör etkileri incelendiğinde endotel disfonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir(32).

Çalışmamıza konu olan nebivolol, yeni geliştirilen D ve L enantiomerleri ile karma etkili rasemik  $\beta 1$  selektif adrenerjik reseptör bloker ilaçtır. D-nebivolol yüksek düzeyde  $\beta 1$  selektif antagonisttir. L-nebivolol ise insan ve hayvanlarda vazodilatör etkisi gösterilmiştir. Nebivolol, beta-adrenerjik blokajı aktivitesini, endotelyal L-arginin/ NO yolu aracılı bir vazodilatör etki ile bir arada sunmaktadır. Bu vazodilatör etki, NOS inhibitörleri ile sağlanan vazokonstrüksiyon cevabıyla gösterilmiştir(26). Çalışmamızda sistemik olarak kullanılan nebivolol' un topikal olarak kullanılan papaverinle beraber LİMA ve radial arter kan akım hızlarını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı tespit edildi. Sistemik olarak kullanılan metaprolol' un topikal olarak kullanılan papaverinle beraber LİMA akım hızını arttırdığı radial akım hızını ise istatistiksel olarak anlamlı arttırmadığı tespit edildi. Nebivolol grubu ile metaprolol grubu papaverin uygulandıktan sonra karşılaştırıldığında ise nebivolol kullanan hastaların hem LİMA hem de radial arterde istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızını arttırdığı tespit edildi.

Çalışmamızda Grup 1' de LİMA kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızının arttığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Radial arter kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak kan akım hızının arttığı tespit edildi ( $p:0.043$ ). Grup 2' de LİMA kan akım hızlarına baktığımızda papaverin sonrası istatistiksel olarak anlamlı kan akım hızının arttığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). Radial arter kan akım hızlarına baktığımızda ise papaverin sonrası radial arter kan akım hızında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p:0.071$ ).

Hem nebivolol hem de metoprolol kullanan hastalardaki arteryel greftlere topikal olarak uygulanan papaverininden sonra yapılan iki grubun karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak nebivolol kullanılan gruptaki hastaların LİMA ve radial arter kan akım hızlarında metoprolol kullanan hastalara göre anlamlı olarak artış tespit edildi. Bu durum nebivolol kullanan hastalarda papaverinin periferik arter olan radyal arter üzerine vazodilatör sinerjik etkisinin metoprolole kıyasla daha fazla olduğunu göstermesi açısından önemli bulundu.

Çalışmadaki asıl amaç olan farklı beta bloker kullanımının arteryel greftlerdeki kan akım hızı üzerine etkisi gruplar arası değerlendirildiğinde Grup 1 (nebivolol ) ile Grup 2 (metoprolol) arasında her iki ilacında papaverin öncesi LİMA ve radial arter kan akım hızları üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı fakat papaverin verildikten sonra Grup 1' de LİMA ve radial arter kan akım hızlarının anlamlı derecede arttığı Grup 2' de ise LİMA kan akım hızında istatistiksel olarak anlamlı arttığı radial arter üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı izlenmiştir. Bu durum vazodilatör etkinliği olmasına rağmen farklı beta blokerlerin arteryel greftler üzerinde kan akımı artırıcı etkinlikleri açısından birbirlerine üstünlüğü olmadığını düşündürmektedir.

## 6.SONUÇ

İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter bypass cerrahisine alınan hastalarda kullanılan beta blokerler den Nebivolol' un arteryel greftlerdeki kan akım hızları üzerine olumlu etkisinin NO üzerinden olduğu düşünülmektedir. NO un etki mekanizması düşünüldüğünde KABG cerrahisi geçirecek olan hastalarda hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası nebivolol kullanılmasının arteryel kan akım hızını artıracacağı, beraberinde peroperatif topikal papaverin kullanılmasının arteryel greft spazmını önlenmesinde faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; acil hastalar, kronik böbrek hastaları, kötü ventriküllü hastalar, malign hastalar, reoperasyona alınan hastalar ve periferik arter hastaları dışındaki KABG cerrahisine alınacak hastalarda sistemik nebivolol kullanımının metaprolola göre papaverinle daha fazla sinerjik etki göstererek arteryel greftlerdeki kan akım hızını arttırdığı düşüncesindeyiz. Ayrıca bu konu ile ilgili 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- Salmanpera M, Levy JH. The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 1996; 82:954-7.
- 3- Yavuz S, Celkan A, Goncu T, Turk T, Ozdemir IA. Effect of papaverine applications on blood flow of the internal mammary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7:84-8.
- 4- Mert M, Özkara A, Seren S, Gülcan F, Erdem CÇ, Süzer K. Influence of the topical and intraluminal papaverine applications on the internal thoracic artery. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 2004;12:76-80.
- 5- Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992, 54:652-660.
- 6- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (11.baskı). Ankara, Hacettepe-Taş, 2005: 457-468.
- 7- Sendon JL., Swedberg K., McMurray J. et al.: Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1341-62.
- 8- RitterJM. Nebivolol: Endothelium-Mediated Vasodilating Effect. *J. Cardiovasc.Pharmacol.* 2001; 38 (Suppl. 3): SI3-SI6.
- 9- Broeders MA, Doevedans PA, Bekkers BCA, et al. Nebivolol:a third generation  $\beta$ -blocker that augments vascular nitric oxide release; endothelial  $\beta$ 2-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation*;102:677-684,2000.
- 10-Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al.: ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery:A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) American College of Cardiology/American Heart Association. *J. Am. Coll. Cardiol*
- 11- Ko YS, Yeh HI, Haw M, et al. Differential expression of connexin and desmin defines two subpopulations of medial smooth muscle cells in the human internal mammary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1669-74.
- 12- Yang Z, Oemar BS, Carrel T, et al: Differential proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous bypass vessels: role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase, and cyclin-dependent kinase inhibitors. *Circulation* 1998;97:181.
- 13- Van Son JAM, Smedts F, de VVildc PCM et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:106-13.

- 14- Suma H, VVanibuchi Y, Furuta S, Isshiki T, Yamaguchi H, Takanashi R. Comparative study between the gastroepiploic and the internal thoracic artery as a coronary bypass graft. Size, flow, patency, histology. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5: 244-7.
- 15- Paç M., Akçevin A., Aka S. A., Büket S., Sarioğlu T., Kalp ve Damar Cerrahisi (1.baskı), Ankara Nobel Tıp Kitabevi, ; 657-66.
- 16- Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Longterm (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248–58.
- 17- Carpentier A, Guermontprez.Jl, Dcloche A, et alThe aorta coronary radial artery bypass graft.*Ann Thorac Surg* 1973,16:111-21
- 18- Fazan VP, Borges CT, Da Silva JH, Caetano AG, Filho OASuperficial palmar arch: an arterial diameter study. *J Anat*. 2004 Apr;204(4):307-11.
- 19- Zimmerman P, Chin E, Laifer-Narin S, Ragavendra N, Grant EG. Radial artery mapping for coronary artery bypass graft placement. *Radiology* 2001; 220:299-302.
- 20- Agrifoglio M, Dainese L, Pasotti S, Galanti A, Cannata A, Roberto M, Parolari A, Biglioli P.Preoperative assessment of the radial artery for coronary artery bypass grafting: is the clinical Allen test adequate? *Ann Thorac Surg* 2005 Feb;79(2):570–2.
- 21- Ruengsakulrach P, Brooks M, Hare DL, Gordon I, Buxton BF. Preoperative assessment of hand circulation by means of Doppler ultrasonography and the modified Allen test. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:526-531.
- 22- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbı Farmakoloji (11.baskı). Ankara, Hacettepe-Taş, 2005: 969-970
- 23- Lobato EB, Janelle GM, Urdaneta F, Martin TD. Comparison of milrinone versus nitroglycerine, alone and in combination, on grafted internal mammary artery flow after cardiopulmonary bypass: Effects of alpha-adrenergic stimulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:723-7
- 24- Montgomery WD, Spence P, Ali AT, et al. Evaluation of the long-term effectiveness of extraluminal and intraluminal vasodilators in an in vitro porcine model of arterial graft spasm. *Eur J Cardiothorac Surg*1996;10:1071-81.
- 25- Breeders MAW. Doevendans PA., Bekkers CAM., et al: Nebivolol: A Third-Generation  $\beta$ -Blocker That Augments Vascular Nitric Oxide Release. *Circulation*. 2000;102:677-684.
- 26- Bowman J, Chen CPL. and Ford GA.: Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. *Br. J. Clin. Pharmac* 1994; 38: 199-204.
- 27- 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  $\beta_1$  Adrenergic Antagonist. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 11: 552-63.
- 28- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 9265-69.
- 29- Cockcroft JR, Chowieńczyk 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.
- 30- Pauwels PJ, Gommeren W, Van Lommen GV et al. The receptor binding profile of the new anti hypertensive agent nebivolol and its stereoisomers compared with various adrenergic blockers. *Mol Pharmacol* 1988;34:843-51)(Cheymol G, Poirier JM, Carrupt PA et al. Pharmacokinetics of  $\beta$  adrenoceptor blockers in obese and normal volunteers. *Br J Pharmacol* 1997;43:563-70.
- 31- James OFW, Wooding S, Snoeck E. A study to determine the pharmacokinetics and relative bioavailability of nebivolol in a group of young versus elderly subjects. Janssen Research Foundation, Clinical Research Report, NEB-GBR-9, August 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografisi; s76.)
- 32- Ulaş MM, Cırcı R, Cırcı P, Türkvatan A, Lafçı G, Gedik S, Korkmaz K, Bardakçı H, Çağlı K, Pac M. Elli yaş üstü koroner bypass bekleyen hastalarda nebivolol ve askorbik asit kullanımının radyal arter vazodilatasyonu ile endotelial vazomotor fonksiyonuna etkisi. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi* 2007;11:94-101)
- 33- Gao J, Nagao T, Bond RA, et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*;17:964-969,1991.
- 34- 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.
- 35- Napoli C, Ignarro LJ. : nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide.* 2001; 5: 88-97. 16.
- 36- Napoli C. : Nitric oxide and atherosclerotic lesion progression: an overview. *J Card Surg* 2002; 17: 355-62.
- 37- Napoli C, Lerman LO. : Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 619-31.
- 38- De Nigris F, Lerman A, Ignarro LJ et al. : Oxidation-sensitive mechanisms, vascular apoptosis and atherosclerosis. *Trends. Mol. Med.* 2003; 9: 351-9.59

- 39- De Groot AA, Mathy MJ, van Zvvieten PA, Peters SL. : Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 43:148-53.
- 40- Nebivolol: Toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics. Preclinical Expert Report, December 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.
- 41- Van Peer A, Snoeck E, Woestenborghs R, et al. Clinical pharmacokinetics of nebivolol-a review. *Drug Invest*; 3:25-30, 1991.
- 42- Snoeck E, Van de Velde V, Lundgen B, et al. Pharmacokinetics of nebivolol in hypertensive patients with and without renal insufficiency. Janssen Research Foundation, Clinical Research Report, NEB-SWE-8, December 1994. Vasoxen(Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.
- 43- De Cree L. Acute haemodynamic effects of 2 enantiomers of nebivolol (R67138 and R67145) in men at rest and during exercise. JRF Clinical Research Report on R67555 NO-21. March 1988. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s73.
- 44- Marzio R, Libretti A. Pharmacokinetics and clinical effect of nebivolol in patients with disease and in hypertensive patients with a normal liver function. Interim finding. Janssen Research Foundation, Interim clinical research Report, June 1995. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s76.
- 45- Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*;51:493-498, 1997.
- 46- Van Nueten L, et al. Overview of therapeutic efficacy and safety of nebivolol in the treatment of hypertension. JRF Clinical Research Report on R67555, December 1994. Vasoxen (Nebivolol hidroklorür) ürün monografi;s120.
- 47- De Cree J, Van Rooy P, Genkens H, et al. The antihypertensive and cardiac hemodynamic effects of nebivolol. *Angiology*;43:369-377, 1992.
- 48- McNeely W, Goa KL. Nebivolol in the management of essential hypertension:A review. *Drugs*;57:870, 1999.
- 49- Calles- Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction. *Endoc Rev*, 2001; 22: 36-52.
- 50- Landmesser U, Harrison DG, Drexler H. Oxidant stressa major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol*,2005:62;9-13.
- 51- Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, Usui M, Koyanagi M, Shimokawa H, Takeya M, Yoshimura T, Takeshita A. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and

monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998; 18; 1456-64.

52- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992; 340;1111-15.

53- Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation*,1991; 83; 391-401.

54- Anggard E. : Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-206.

55- Türköz Y., Özerol E.: Nitrik Oksit' in Etkileri ve Patolojik Rollerini. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1997; 4(4): 453-61

56- Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Faseb J*;6:3051-3064,1992.

57- Gross SS, Levi R: Tetrahydrobiopterin synthesis. An absolute requirement for cytokine induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. *J Biol Chem*; 267:25722-25729,1992.

58- Veszelyovsky E, Holford NH, Thomsen LL, et al. Plasma nitrate clearance in mice: modelling of the systemic production of nitrate following the induction of nitric oxide synthesis. *Cancer Chemother Pharmacol*;36:155-159,1995.

59- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*; 43:109-142,1991.

60- Furchgott RF, Zawadzki JV.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of atrial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-76

61- Furchgott RF., Vanhoutte PM.: Endothelium derived relaxing and contractor factors.*FASEB J*. 1989; 3: 2007-18.

62- Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J*.1989; 3: 31-36

63- Palmer RMJ., Ferrige AG.,Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-26.

64- 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.)

65- Arnal JF., Dinh-Xuan AT., Pueyo M., Darblade B. and Rami J.: Endotheliumderived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *CMLS, Cell. Mot. Life Sci.*55 (1999) 1078-87



- 66- Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. : Atherosclerosis and the Two Faces of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation*. 1998; 97: 108-112
- 67- Schneider J, Fruh C, Wilffert B, Peters T. : Effects of the Selective  $\beta$ -Adrenoceptor Antagonist, Nebivolol, on Cardiovascular Parameters in the Pithed Normotensive Rat. *Pharmacol*. 1990; 40: 33-41
- 68- Buscona L, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: N-terminal determines subcellular localisation. *J. Biol. Chem*. 1993; 268: 8410-13.
- 69- 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
- 70- Stefanovic-Racic MS, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. *Arthritis Rheum*; 36:1036-1044, 1993
- 71- Usmar VD, Radomski M. Free radicals in the vasculature: The good, the bad and the ugly. *Biochemist*;16:15-22,1994.
- 72- Vanhoutte PM. Endothelium vasculaire et tonus vasomoteur. *Rev Med Liege* 50:418-442,1995)
- 73- Bedarida G, Kirn D, Blaschke TF, Hoffman BB. Venodilation in Raynaud's disease. *Lancet*;342:1451-1454,1993.
- 74- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from Larginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biocemical Pharmacol*;38:1709-1715,1989.)
- 75- Calver H, Collier J, Vallance P. : Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp. Physiol*. 1993; 78: 303-26 )
- 76- Cooke JP. : Asymmetrical dimethyl arginine. The Uber Marker? . *Circulation* 2004;109: 1813-19
- 77- Furchgott RF. : Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosc Rep* 1999; 19:235-51.
- 78- 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.
- 79- Corbett JA, McDaniel ML: Intraileet release of interleukin-1 inhibits beta cell function by inducing beta cell expression inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med*;181:559-568,1995
- 80- Stamler JS, Singel DJ, Loscaizo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox activated forms. *Science*;258:1898-1902,1992.

- 81- Katrancıoğlu N, Manduz Ş, Tünel HA, Sapmaz İ, Berkan Ö. Radial Artery as a Graft in Coronary Artery Surgery. C.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi 27(4):173-178,2005
- 82- Loop FD, Lyhe BW Cosgrove DM, Golding LA, Taylor PC, Steward RW; Free Internal mammary arter greft. Late results J.Thorac Cardiavacs surg.92(5):827-31,1986 .
- 83- Louagie YA, Haxhe JP, Jamart J, Buche M, Schoevaerds JC, Doppler Flow measurement in coronary arter bypass greft and early postoperatif clinical outcome. Thorac Cardiavacs surg.42(3):175-81,1994.
- 84- Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani JN, Deloche A Guermonprez JL, Carpentier A. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998Dec;116(6):981-9.
- 85- Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, Fuller JA, Skillington PD, Goldblatt JC, Brown RP, Rowland MA. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience--clinical and angiographic results. Ann Thorac Surg. 2002 Jan;73(1):143-7.
- 86- Possati G, Gaudino M, Alessandrini F, Luciani N, Glieca F, Trani C, Cellini C, Canosa C, Di Sciascio GMidterm clinical and angiographic results of radial artery grafts used for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Dec; 116(6):1015 21.
- 87- Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared to left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. Circulation 2004;109:2086-2091.
- 88- Malinski T. Understanding nitric oxide physiology in the heart: A nanomedical approach. Am J Cardiol, 2005: 96(suppl); 13i-24i.