



ARAŞTIRMA

F.Ü. Sağ.Bil.Tıp Derg.
2015; 29 (2): 63 - 68
http://www.fusabil.org

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokörlerinin İMA ve Safen Ven Dokularında NO Düzeylerine Etkileri

Fevzi Sarper TÜRKER¹
Levent GÖKGÖZ²
Ayşe BİLGİHAN³
Ayşe DOĞAN⁴

¹Elazığ Medical Park Hastanesi,
Kalp Damar Cerrahisi,
Elazığ, TÜRKİYE

²Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı,
Ankara, TÜRKİYE

³Gazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Ankara, TÜRKİYE

⁴Bitlis Eren Üniversitesi,
Sađlık Yüksekokulu,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Bölümü,
Bitlis, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 10.03.2015
Kabul Tarihi : 02.10.2015

Yazışma Adresi Correspondence

Fevzi Sarper TÜRKER
Elazığ Medical Park
Hastanesi,
Kalp Damar Cerrahisi,
Elazığ - TÜRKİYE

sarperturker@gmail.com

Amaç: Bu çalışma ile operasyon kararı alınmış koroner arter hastalarında preoperatif olarak kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokör (ARB) grubu ilaçların koroner arter grefti olarak kullanılan safen ven ve internal mammarian arter (İMA) dokularındaki nitrik oksit (NO) düzeylerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada hastalar; 1- ADE inhibitörü olarak ramipril kullanılan grup, 2- ARB olarak valsartan kullanılan grup, 3- Kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. İlaçlar hastalara preoperatif olarak en az sekiz gün olacak şekilde başlandı. Biyokimyasal olarak preoperatif alınan kan, postoperatif alınan safen ven ve İMA doku örneklerinde NO, nitrit ve nitrat düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Ramipril'in hem İMA dokusunda hem de kanda NO düzeyini kontrol grubuna göre ve valsartan'ın da safen ven dokusunda NO düzeyini hem kontrol hem de ramipril grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği tespit edilmiştir.

Sonuç: Cerrahi tedavi yapılan koroner arter hastalarına tolere ettiği ölçüde ADE inhibitörleri ve ARB'lerden birinin uygulanması ile safen ven ve İMA greft dokularında tespit ettiğimiz NO düzeylerindeki anlamlı artışın, koroner arter greftlerinin yeterli açık kalma süresini ve akımını sağlayarak hastanın yaşam süresi ve kalitesini olumlu etkileyeceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, ateroskleroz, koroner arter, nitrik oksit

The Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers to No Levels on İMA and Saphenous Vein Tissues

Objective: The aim of this study was to examine the effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) drugs group which are used preoperatively by coronary artery patients with planned operation on the nitric oxide (NO) levels in internal mammarian artery (İMA) and saphenous vein tissues used as coronary artery graft.

Material and Method: In this study, patients were divided into three groups: 1- The group using ramipril as ACE inhibitor, 2- The group using valsartan as ARB, and 3- The control group have been administered to the patients at least eight days before operation. NO, nitrite, and nitrate levels were biochemically measured in blood, saphenous vein, and İMA tissue samples-collected preoperatively.

Results: It was determined that while ramipril significantly increased the NO level in both blood and İMA tissue compared to the control group, valsartan significantly increased the NO level in saphenous vein tissue compared to both the control and ramipril group.

Conclusion: It is thought that the significant increase in NO levels determined by us in saphenous vein and İMA graft tissues through administration of one of the ACE inhibitors and ARBs at a tolerable level among coronary artery patients receiving surgical treatment, will affect lifespan and quality of life of the patient positively by providing sufficient patency duration and blood flow of coronary artery grafts.

Key Words: Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, atherosclerosis, coronary artery, nitric oxide

Giriş

Ateroskleroz ve buna bağlı gelişen organ hasarları günümüzde morbidite ve mortalitenin başta gelen sebepleridir. Bu mortalite ve morbitide koroner arter hastalıkları en ön sırada yer almaktadır. Tüm koroner arter greftleri kanı ileten sıradan taşıyıcı borular değildir. Hepsi organizmanın yaşayan birer parçalarıdır. Greftlerin açık kalma süresine erken dönemde operasyon tekniği, postoperatif geç dönemde ise greftlerin endotelial ve müküler yapılarındaki kalıcı değişiklikler etkili olmaktadır. Koroner arter cerrahisi uygulamadaki amaç; iskeminin ve bunun sonucu olan anjina pektorisin ortadan kaldırılması, yaşam süresinin uzatılması, miyokard enfarktüsünden korumak, sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ile egzersiz toleransının artırılarak normal günlük yaşama dönülmesi ve ilaç kullanımının azaltılmasıdır.

Yapılan çalışma sonuçlarına göre vena safena magna koroner arter bypass cerrahisi için en sık kullanılan damar greftidir. Fakat koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastaların uzun dönem izlemlerinde safen venlerin kapanmasının nedeni geç dönemde oluşan dejenerasyonlardır. Orta vadede intimal kalınlaşması, daha geç dönemde ise safen ven grefti aterosklerozudur. Bütün bu çalışmalar safen ven ile yapılan aorta koroner by passların %50'sinin 10 yıl içinde kapandığını ve geri kalan safen ven greftlerinin %50'sinde de aterosklerotik değişiklikler gözlemlendiğini göstermektedir. İnternal mammarian arter koroner (İMA) bypass grefti olarak 1960 yılında tarif edilmiştir. Uzun süre açık kalma oranlarından dolayı bu greftlerin değeri artmıştır. İMA'in, safen ven greftlerine oranla daha uzun süre açık kaldığını tespit etmişlerdir. İMA greftlerinin sol ön inen arter (left anterior descending (LAD)) by passlarına belirgin avantajları şunlardır; 10 yıllık yaşam süreleri de daha uzun, postoperatif dönemdeki miyokard enfarktüsü, rehospitalizasyon ve reoperasyon oranları da daha düşüktür (1). Predel ve ark. (2) yaptığı çalışmada pulsatil akıma maruz kalan insan safen venleri İMA'ya göre daha kalınlaşmakta ve hücre sayısı belirgin olarak artmaktadır. İMA ve safen ven greftlerinin endotel ve düz kas hücre özellikleri arasındaki farklılıklar vasküler tonus ve intimal düz kas hücre çoğalmasında etkilidir. Tüm bu değişikliklerin temelinde özellikle safen venlerde artmış anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) aktivitesi ve bunun sonucu oluşan anjiyotensin II (AT II) rol oynamaktadır. İMA'in bu yüksek performansının nedeni; düz kas hücrelerindeki reseptör farklılıkları, nitrik oksit (NO) salınısındaki farklılıklar, mitogenlerin aktivasyonu ve mekanik travmaya verilen cevap olabilir (1).

ADE damar endotelinde ve damar duvarının diğer kısımlarında bulunur. Çeşitli organ ve damarlarda yerleşmiştir ve belirgin olarak akciğer dolaşımındadır fakat organ parankiminde (kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler) ve inflamatuvar hücrelerde de bulunur (3). Plazmada ise toplam ADE'nin ancak %10'luk miktarı bulunmaktadır. Böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salgılanan bir enzim olan renin, karaciğerde sentezlenen anjiyotensinogeni anjiyotensin I (AT I)'e dönüştürür (4). ADE AT I'i AT II'ye dönüştürür (5). AT II reseptörlerinin AT II₁ ve AT II₂ olmak üzere iki tipi vardır. AT II'nin bu etkilerine AT II₁ reseptörleri aracılık eder. ADE'nin inhibisyonu, plazma ve dokularda AT II düzeyini azaltarak hem arteriyollerde hem de venüllerde vazodilatasyona, total periferik damar rezistansının azalmasına ve böylece kan basıncında düşmeye neden olur (3, 6). Kardiyovasküler biyoloji ve patobiyolojide endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde doku ADE aktivitesinin endotel fonksiyonlarını etkileyen önemli bir parametre olduğu anlaşılmıştır (7, 8). Stratejik bir konuma sahip olan endotel, homeostazda ve vasküler fonksiyonların ayarlanmasında önemli rol oynar (4). ADE'nin patolojik aktivasyonu kalp, damar ve böbrekler üzerinde ciddi etkilere sahiptir (3). Yang ve ark. (9)'nin yaptıkları çalışmada safen ven greftlerinde ADE aktivitesi ve onun ürünü olan AT II'nin kontraktıl cevabını İMA greftlerine göre anlamlı derecede fazla bulmuşlardır.

İMA'in, safenven greftlerine göre AT II'ye olan kontraktıl cevabı daha düşük bulunmuştur. Bu da muhtemel İMA'deki korunmuş endotel fonksiyonlarına bağlıdır (10). AT II'nin doku düzeyindeki bu etkilerinden AT II₁ reseptörleri sorumludur. İn vitro yapılan insan ve hayvan deneylerinde AT II'ye verilen farklı cevapların nedeni reseptör yoğunluğu farklılığına bağlanmaktadır (11, 12). Hayvan deneylerinde ADE inhibitörleri kullanımı ile safen ven greftlerindeki intimal hiperplazi %40 oranında azalmıştır ve asetilkoline bağlı endotelial gevşeme korunmuştur (13). AT II oksidatif stresi yükseltmek NO aktivasyonunda azalmanın başlıca aracısıdır (14-16). ADE inhibitörleri damar duvarlarında NO'nin aktivasyonuna neden olan süperoksit radikallerini sentezleyen NADH/NADPH oksidazların aktivasyonunu engelleyerek süperoksit anyonu oluşumunu azaltır (17). ADE inhibitörleri kendi başlarına ayrı bir antihipertansif ilaç grubunu oluşturmakla beraber, antihipertansif etkilerden bağımsız olarak endotel fonksiyonlarını düzeltici olumlu etkileri birçok deneysel ve klinik çalışmalarda ispatlanmıştır (18).

Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ilk başlarda ADE inhibitörlerine alternatif bir ilaç grubu olarak düşünülmekle beraber günümüzde tamamen farklı bir grup olarak kabul edilmektedir. İzole arter greftlerinde yapılan çalışmalarda AT II reseptör blokörlerinin AT II cevabını baskıladığı gözlemlenmiştir (5). Valsartan anjiyotensin reseptör blokördür. AT II₁ reseptörlerini kompetatif ve selektif olarak bloke ederek AT II'nin oluşturduğu etkiyi inhibe eder.

NO ise damar tonusunun ayarlanmasında ateroskleroz gelişiminin önlenmesine kadar birçok olayda görev almaktadır. Damar içinden geçen kan akımını hızlandırması (sürtünme stresi) gibi fiziksel faktörler de NO salıvermesini uyarak damarlarda gevşeme yapar (19). Endotel hücrelerinde salınan NO damar düz kas tabakasına girerek düz kas hücreleri üzerinde gevşetici etkisini gösterir (20). NO'infibroblastların ve kültür yapılmış düz kas hücrelerinin mitozunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu antiproliferatif etki, NO tarafından ateroskleroz gelişiminin önlenmesinde rol oynayabilir. NO'nin damar duvarında trombüs oluşumunu engellediği, trombüs oluştuğunda damar çapını artırarak tıkanmayı önlediği ve endotele bağımlı vazodilatasyonun genelde dolaşımın lokal homeostazına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (21). Koroner bypass ameliyatları sırasında yapılan total heparinizasyon NO salınımını artırır (19). Koroner bypass ameliyatlarına yerleştirilen İMA greftlerinin, safenven greftlerinden daha uzun süre tıkanmadan kalması; arter endotelinin NO sentez ve salgılama kapasitesinin daha yüksek olması ile açıklanmıştır (21). NO hem vasküler düz kas hücrelerinin hem de mezankimal hücrelerin proliferasyonunu engeller. Bunlara ek olarak vazodilatör ve antitrombojenik etkileri nedeniyle sitoprotektif etki gösterir (19). Koroner bypass cerrahisi sonrası koroner dolaşımını düzeltmekte ve damar direncini düşürerek safen ven greftlerinin erken dönem açıklığına katkıda bulunmaktadır (22). Serum nitrit ve nitrat düzeylerinin ölçülmesi nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından üretilen

NO'in direk bir göstergesidir (23, 24). Venlerin artere göre genellikle düşük miktarda NO salıverdikleri bulunmuştur. NO üretiminin regülasyon bozukluğu hipertansiyon, reperfüzyon hasarı, ateroskleroz, akut inflamasyon ve septik şok ile birlikte oluşan ve miyokardiyal fonksiyonların depresyonunu içeren bir dizi kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (25). NO, ADE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçların klinik etkilerine aracılık eden moleküllerden biridir (26).

Yapılmış olan çalışmaları göz önüne alarak, bu çalışma ile operasyon kararı alınmış koroner arter hastalarında pre-operatif olarak kullanılan ADE inhibitörlerinin, ARB grubu ilaçların koroner arter grefti olarak kullanılan safen ven ve İMA dokularındaki NO düzeylerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Gazi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi servisine kabul edilen, elektif koroner bypass greftleme operasyonu kararı alınmış 36 koroner arter hastası dahil edildi. Hasta seçiminde yaş, cinsiyet, diyabet, hafif-orta hipertansiyon gibi ek hastalıkların bulunması ve yatış öncesi sigara kullanımı göz önüne alınmadı. Çalışmayı yaptığımız dönemde kliniğe başvuruda bulunan hasta sayısı üzerinden hasta sayısı planlanmış ve çalışmanın yapılması planlanan süre içerisinde uygun hasta sayısı ile sınırlandırılmıştır. Hastalar ya kardiyoloji bölümünde ya da dış merkezde koroner anjiyografisi yapılarak operasyon kararı alınmış ve birden fazla koroner artere bypass uygulanacak elektif hastalardır. Acil, genel durumu bozuk, 80 yaş ve üzerindeki yaşlılar, sürekli nitrat infüzyonu olan kararsız anjinapektorisi, malign hipertansiyonu olan sekiz günden daha kısa süreli ilaç uygulanan ve İMA'sı serbestleştirilmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu araştırmada hastalara kardiyovasküler hastalıklarda sık kullanılan ilaçlar seçildi. ADE inhibitörleri ve ARB'ler hastalara operasyon öncesi tetkikleri yapıldığı sürede başlandı. Hastalara ADE inhibitörü olarak günde 2.5 mg Ramipril ve ARB olarak da günde 80 mg Valsartan verildi. Dozları hastaların hipertansif olması veya olmaması etkilememiş ve verilen dozlarda tansiyon regülasyonu sağlanmıştır. Hastaların kullandığı diğer vazo aktif ajanlar olarak kalsiyum kanal blokörleri yatışta, oral nitratlarda hastanın durumuna göre operasyondan en az 48 saat önce kesilmiştir. Beta blokörlerine devam edilmiştir.

Çalışma Düzenegi: Çalışmada yer alan hastalar üç gruba ayrıldı:

Birinci grup (ADE inhibitörleri grubu): Bu grupta ortalama yaş 59.1±8.62'dir. İki kadın ve onbir erkekten oluşan onüç hasta yer almaktadır. Hastalar en az sekiz gün en çok yirmibeş gün olmak üzere pre-operatif ortalama 12.2±4.7 gün Ramipril kullandılar.

İkinci grup (ARB grubu): Bu grupta ortalama yaş 62.7±8.8'dir. İki kadın ve dokuz erkekten oluşan onbir

hasta yer almaktadır. Hastalar en az sekiz gün en fazla yirmi gün olmak üzere pre-operatif ortalama 10.2±4.0 gün Valsartan kullandılar.

Üçüncü grup (Kontrol grubu): Bu grupta ortalama yaş 61.2±9.9'dur. Hepsii erkeklerden oluşan toplamda 12 hasta yer almaktadır.

Birinci grupta; hastaların dokuzu hastaneye yatınca veya mevcut koroner hastalıkları teşhis edilinceye kadar sigara kullanmışlardır. Yedi hastada klinik olarak diyabet mevcuttu ve antidiyabetik tedavi alıyorlardı. Yedi hasta hipertansifti ve antihipertansif tedavi alıyorlardı. Hasta başına düşen ortalama hasta koroner arter sayısı 3.5±0.8'di ve ortalama 2.3±0.8 tane greftleme yapıldı. Bir hastaya ek olarak anevrizma plikasyonu yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları en düşük %30 en yüksek %78 ortalama %55±14 idi. Post-operatif dönemde bir hastada fazla miktarda drenaj oldu ve koagülopati gelişti. Bir hastaya intraaortik balon pompa takıldı, bir hastada akciğer problemleri oldu ve PO₂ düşük seyretti. Bir hastanın da post-operatif aritmileri oldu.

İkinci grupta; hastaların altısı hastaneye yatınca veya mevcut koroner hastalıkları teşhis edilinceye kadar sigara kullanmışlardır. Beş hastada klinik olarak diyabet mevcuttu ve antidiyabetik tedavi alıyorlardı. İki hasta hipertansifti ve antihipertansif tedavi alıyorlardı. Hasta başına düşen ortalama hasta koroner arter sayısı 3.5±0.9 idi ve ortalama 2.2±0.4 tane greftleme yapıldı. Bir hasta anterior AMI geçirdi ve dokuzuncu gün ani eksitus oldu. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları en düşük %30 en yüksek %76 ortalama %57±12 idi. Post-operatif dönemde bir hastada fazla miktarda drenaj oldu ve hasta atrialfibrilasyona girdi. İki hastaya intraaortik balon pompa takıldı, bir hastada akciğer problemleri oldu ve PO₂ düşük seyretti. İki hastanın da post-operatif aritmileri oldu.

Üçüncü grupta; hastaların sekizi hastaneye yatıncaya veya mevcut koroner hastalıkları teşhis edilinceye kadar sigara kullanmışlardır. Dört hastada klinik olarak diyabet mevcuttu ve antidiyabetik tedavi alıyorlardı. İki hasta hipertansifti ve antihipertansif β-blokör tedavisi alıyorlardı. Hasta başına düşen ortalama hasta koroner arter sayısı 3.1±0.7 idi ve ortalama 2.5±0.7 tane greftleme yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları en düşük %41 en yüksek %70 ortalama %59±6.9 idi. Post-operatif dönemde iki hastada fazla miktarda drenaj oldu. Üç hastaya intraaortik balon pompa takıldı.

Doku Preparatlarının ve Kan Numunelerinin Hazırlanması: Hastalar operasyon sabahı KVC yoğun bakımına alınıp, pre-operatif periferikarteriyel ve santral venöz kanülasyonları yapıldı. Operasyon odasına alınan hasta invaziv olarak monitorize edilerek, anestezi bölümü doktorları tarafından uyutularak entübe edildi. Anestezi induksiyonu olarak fentanilsitrat (0.05 mg/kg), pentotal (5 mg/kg) ve pankuronium (0.1 mg/kg) intravenöz kullanıldı.

Entübasyon sonrası, anestezi O₂/N₂O: %50-%50 ve 1-1.5 MAC izofluran ile idame ettirildi. Hastalara anestezi öncesi veya doku preparatları ve kan numuneleri alınana kadar gliserol trinitrat, sodyum nitroprusit veya başka vazodilatör ajanlar verilmedi. Gerektiğinde pozitif inotrop olarak dopamin kullanıldı. İMA ekartörü ile ekartasyon yapılarak İMA serbestleştirildi. İMA serbestleştirildikten sonra kanüle edilmeden önce İMA'nın uç kısmından düzeltme için kullanılan segment (≤1 cm) alındı. Çevresindeki kas ve bağ dokusu temizlendi ve serum fizyolojikle yıkanarak spanjla kurutuldu. Safen ven sağ ve sol bacadan standart olarak cilt insizyonu yapılarak cilt altından serbestleştirildi. Safenven şişirilmeden önce yaklaşık 2 cm'lik segment kesilerek çevresindeki yağ ve bağ dokusu temizlendi. Serum fizyolojik içerisinde yıkanarak spanj içerisinde kurutuldu. İMA ve safen ven alüminyum folyoya sarılarak numaralandırıldı ve sıvı nitrojenin içinde muhafaza edildi. Yine aynı dönemde pompaya girilmeden önce 10 mL kan alınarak standart biyokimya tüpüne konuldu.

Projenin yapılmasının planlandığı süre içerisinde kliniğe gelen hastalardan alınan doku preparatları ve kan örnekleri -80 °C'de derin dondurucuda saklandı. Tüm dokular ve serumlar aynı zaman içinde çalışıldı. NO dokuda hızla metabolize olup, stabil metabolitleri olan nitrit ve nitrate yıkıldığı için NO düzeyini saptamak için hem nitrat hem de nitrit seviyeleri ölçüldü.

Nitrit ve Nitrat Tayini İçin Dokuların Hazırlanması: Dokular tartılarak, 1/10 (w/v) oranında distile su ile homojenize edildi. Homojenizasyon sonrası numuneler 1750 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası, 0.1 mL süpernatana 0.4 mL distile su ve 0.3 mL NaOH eklenerek 5 dakika inkübe edildi. Daha sonra 0.3 mL %5'lik ZnSO₄ ile tekrar 5 dakika inkübe edilerek 2800 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi.

Doku Nitrat Tayini: Doku nitrat düzeyi Dzau ve ark. (3) tarafından modifiye edilen yöntemle göre yapıldı. Litredeki doku nitrat miktarı hesaplanarak, sonuçlar µmol/gr doku olarak verildi.

Doku Nitrit Tayini: Doku nitrit düzeyi Panza ve ark. (27)'nin yöntemine göre tayin edildi. Litredeki doku nitrit miktarı hesaplanarak, sonuçlar µmol/gr doku olarak verildi.

Serum Nitrat Tayini: Serum nitrat düzeyi Dzau ve ark. (3) tarafından modifiye edilen yöntemle göre yapıldı. Serum nitrat miktarı hesaplanarak, sonuçlar µmol/L olarak verildi.

Serum Nitrit Tayini: Serum nitrit düzeyi Panza ve ark. (27)'nin yöntemine göre tayin edildi. Serum nitrit miktarı hesaplanarak, sonuçlar µmol/L olarak verildi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 for Windows programı ile yapıldı. Aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplamalarının yanı sıra gruplar arasındaki fark Ki-kare testi yapılarak tespit edildikten sonra, istatistiksel anlamlılık Mann-Whitney U testi yapılarak belirlendi. Çalışmanın planlandığı süre içerisinde kliniğe gelen hasta sayısı gruplandırıldığında gruplardaki hasta sayısı otuzdan az olduğu ve parametrik veri kuralını sağlamadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular

Gruplardaki hastalar arasında yaş, cinsiyet, hasta koroner arter sayısı, ejeksiyon fraksiyonu, ilaç kullanım süresi, sigara kullanımı, diyabet, greftleme sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P>0.05).

İMA NO Düzeyleri: İMA'de Valsartan grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nitrat ve toplam NO düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi (P<0.05). Ramipril ve Valsartan grupları İMA nitrat ve toplam NO düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (P>0.05), Ramipril grubunda Valsartan grubuna göre nitrit düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (P<0.05). Her iki grubun kontrol grubuna göre nitrat ve toplam NO düzeylerinin istatistiksel olarak yükseldiği tespit edildi (P<0.05), (Tablo 1).

Safen Ven NO Düzeyleri: Safen vende Valsartan grubu, Ramipril ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında Valsartan grubunda nitrat ve toplam NO düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı belirlendi (P<0.05). Safen vende Ramipril grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nitrit, nitrat ve toplam NO düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P>0.05), (Tablo 2).

Serum NO Düzeyleri: Ramipril grubu serum nitrat ve toplam NO düzeyleri bakımından Valsartan grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edildi (P<0.05). Aynı şekilde Valsartan grubu ile kontrol grubu serum nitrat ve toplam NO düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında kontrol grubunda her iki değerlendirme için de istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (P<0.05), (Tablo 3).

Tablo 1. İnternal mamarian arter (İMA) dokusunda Ramipril ve Valsartan ilaçlarının nitrit, nitrat ve toplam nitrik oksit (NO) düzeyleri üzerine etkisi

İMA Dokusu	Ramipril	Valsartan	Kontrol	P
Nitrit (µmol/g)	4.33±1.67 ^a	2.48±0.50 ^b	2.41±1.0 ^b	0.043
Nitrat (µmol/g)	53.06±11.16 ^a	47.13±5.56 ^a	37.49±6.77 ^b	0.047
Toplam NO (µmol/g)	57.39±10.33 ^a	49.61±5.77 ^a	39.86±6.93 ^b	0.034

a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2. Safen ven dokusunda ramipril ve valsartan ilaçlarının nitrit, nitrat ve toplam nitrik oksit (NO) düzeyleri üzerine etkisi

Safen Ven Dokusu	Ramipril	Valsartan	Kontrol	P
Nitrit (µmol/g)	0.42±0.18	0.50±0.14	0.53±0.23	0.437
Nitrat (µmol/g)	3.13±1.70 ^a	8.59±3.55 ^b	3.60±1.64 ^a	0.038
Toplam NO (µmol/g)	3.55±1.74 ^a	9.09±3.63 ^b	4.12±1.50 ^a	0.042

a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3. Serumda Ramipril ve Valsartan ilaçlarının nitrit, nitrat ve toplam nitrik oksit (NO) düzeyleri üzerine etkisi

Serum	Ramipril	Valsartan	Kontrol	P
Nitrit (µmol/L)	10.74±12.31	13.08±8.43	11.19±3.95	0.238
Nitrat (µmol/L)	81.83±19.35 ^a	25.72±6.84 ^b	50.96±9.81 ^c	0.045
Toplam NO (µmol/L)	92.57±14.02 ^a	38.80±10.45 ^b	50.96±9.81 ^c	0.023

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tartışma

İMA'in safen ven greftlerine oranla daha uzun süre açık kaldığını tespit etmişlerdir. Safen venlerin intimal hiperplazi ve oklüzyonu düz kas hücre proliferasyonu sonucu oluşmaktadır (21). Bu değişikliklerin temelinde özellikle safenvenlerde artmış ADE aktivitesi ve bunun sonucu oluşan AT II rol oynamaktadır (28). İlerleyen yaşla beraber koroner arterlerin intimasında oluşan kalınlaşma İMA'de gözlenmemektedir. İMA'nın bu yüksek performansın nedeni tam olarak bilinmese de, düz kas hücrelerindeki reseptör farklılıkları, NO salınısındaki farklılıklar, mitogenlerin aktivasyonu ve mekanik travmaya verilen cevap bu yüksek performansın nedeni olabilir (29-31). Bu bulgulara paralel olarak bizde çalışmamızda kontrol grubunda İMA'deki NO düzeyini, safenvendekine göre yaklaşık on kat daha fazla olduğunu tespit ettik. Yine bulgularımıza göre ramipril kullanan hastalarda ise bu oranın yaklaşık 16 kat daha yüksek olduğunu belirledik.

ADE'nin en fazla büyük ve küçük arter ve arteriyollerin endotelinde bulunduğu tespit edilmiştir (32, 33). ADE kardiyovasküler ve renal hastalıklarda anahtar rol oynamaktadır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerine cevap ile bozulan endotel fonksiyonunun sonucu lokal ADE'nin patolojik aktivasyonu ile bağlantılıdır. Aynı zamanda bu patolojik aktivasyon kalp, damar ve böbrekler üzerinde ciddi etkilere sahiptir (3). ADE inhibitörleri damar duvarlarında NO'nin inaktivasyonuna neden olan süperoksit radikallerini sentezleyen oksidazlarınup-regülasyonunu engeller. Venlerin artere oranla genellikle düşük miktarda NO salıverdikleri

bulunmuştur. Bu çalışmada, valsartan kullanan grupta İMA ve safen ven karşılaştırıldığında NO oranını 5.5 olduğu belirlendi. Elde edilen bu sonuç, İMA dokusunda NO üretiminin safen vene oranla daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca çalışma bulguları önceki çalışmaların (21, 29-31) sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Yang ve ark. (21) çalışmasında, plateletler ve endotelden salgılanan histamin ve serotoninin safen ven ve İMA üzerindeki etkilerini in vitro olarak incelemişler ve NO'nin İMA üzerinde koruyucu bir etkiye sahipken, safenven üzerinde böyle bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada; İMA NO düzeyleri bakımından ramipril kullanan hastalarda 57.39±10.33 µmol/gr, valsartan kullanan grupta 49.61±5.77 µmol/gr ve kontrol grubunda ise 39.86±6.93 µmol/gr'dır. Elde ettiğimiz bu bulgulara göre ramipril ile yapılan ADE inhibisyonu sonucu cerrahi tedavi yapılan koroner arter hastalarının İMA dokusunda NO düzeyleri artmaktadır. Benzer şekilde serum NO düzeyinin ramipril grubunda yüksek olduğu belirlenmiştir. ADE inhibitörlerinin NO aracılı kan basıncı regülasyonunda ve sistemik endotel fonksiyonların düzeltilmesinde daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak pre-operatif ve post-operatif dönemlerde ADE inhibitörleri veya ARB'lerin kullanılmasının greft ömrüne ve performansına, dolayısıyla da hastanın yaşam kalitesine ve süresine olumlu etkileri olacağı kuvvetle muhtemeldir. Pre-operatif ve post-operatif dönemlerde bu iki grup ilaçtan birisinin kullanılması önerilebilir.

Kaynaklar

- Baue AE, Baue A, Hammond GL. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 6. edition. Volume II. Appleton and Lange, Stamford: A Simon and Schuster Company, 1996.
- Predel HG, Yang Z, Seggesser LV. Implications of pulsatile stretch on growth saphenous vein and mammary artery smooth muscle. The Lancet 1992; 340: 878-879.
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and end point data. Am J Cardiol 2001; 88 (suppl): 1L-20L.
- Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiyotensin Sisteminin Önemi. İstanbul: Mas Matbaacılık, 2002.

5. Liu MH, Floten HS, Furnary AP, et al. Inhibition of vasoconstriction by angiotensin receptor antagonist GR117289C in arterial grafts. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2064-2069.
6. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047.
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
9. Yang Z, Arnet U, von Segesser L, et al. Different effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in human arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 17-22.
10. Toda N, Ayazaki K, Okamura T. Modifications by endogenous prostaglandins of angiotensin II-induced contractions in dog and monkey cerebral and mesenteric arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 374-379.
11. Chen L, McNeil JR, Wilson TW, et al. Heterogeneity in vascular smooth muscle responsiveness to angiotensin II: Role of endothelin. *Hypertension* 1995; 26: 83-88.
12. Myers PR, Katwa LC, Tanner M, et al. Effects of angiotensin II on canine and porcine coronary epicardial and resistance arteries. *J Vasc Res* 1994; 31: 338-346.
13. Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, et al. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy: In vivo gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest* 1994; 94: 978-984.
14. Beavers G, Lip GYH, O'Brain E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001; 322: 912-916.
15. Griendling K, Ollerenshaw JD, Minieri CA, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH activity in cultured smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-1148.
16. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: 11-17.
17. Lazar HL, Volpe C, Bao Y, et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors during acute revascularization. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 487-492.
18. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş, 1998.
19. Tarr FI, Sasvari M, Dudas G, et al. Quantitative measurement of endothelium derived nitric oxide production of internal mammary artery bypass graft during extra corporeal circulation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001; 19: 653-656.
20. Johnson G, Tsao PC, Lefer AM. Cardio protective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion. *Crit Care Med* 1991; 19: 244-252.
21. Yang Z, Diederich D, Scheider K, et al. Endothelium-derived relaxing factor and protection against contractions induced by histamine and serotonin in human internal mammary artery and in saphenous vein. *Circulation* 1989; 80: 1041-1048.
22. Wallace AW, Ratcliffe MB, Galindez D, et al. L-Arginine infusion dilates coronary vasculature in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anaesthesiology* 1999; 90: 1577-1586.
23. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, et al. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitive in human hypertension. *Circulation* 2000; 101: 856-861.
24. Sancak B, Önder B, Öztaş MO, et al. Nitric oxide levels in Behçet's disease. *JEADV* 2003; 17: 7-9.
25. Kiechle FL, Mlinski AT. Nitric oxide biochemistry, pathophysiology, detection. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 567-575.
26. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension* 2008; 52: 563-572.
27. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990; 323: 22-27.
28. Lüscher TF. Vascular biology of coronary bypass grafts. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6: 868-876.
29. Angelini GD, Christie MI, Bryan AJ, et al. Surgical preparation impairs release of endothelium-derived relaxing factor from human saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 417-420.
30. Lüscher TF. Endothelial control of vascular tone and growth. *Clin Exp Hypertens A* 1990; 12: 897-902.
31. Yang Z, von Segesser L, Bauer E, et al. Different activation of the endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in the human internal mammary artery and saphenous vein. *Circ Res* 1991; 68: 52-60.
32. Falkenhahn M, Franke F, Bohle RM, et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension* 1995; 25: 219-226.
33. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitro vasodilator. *Hypertension* 1998; 12: 365-372.