

T1846



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI OLARAK
İNSAN ARTERİA TORASİKA İNTERNASI'NIN
KİMYASALLARA BÜZÜLME VE GEVŞEME
YANITLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER** +

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selvinaz DALAKLIOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Çağlar ÖĞÜTMAN

“Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜRLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof.Dr.Çağlar ÖĞÜTMAN'a uzmanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında gösterdiği öncülük, titizlik, özveri ve bilimsel katkıları nedeniyle teşekkürlerimi ve saygılarımla sunarım. Kendisinden öğrendiklerimi bizden sonraki nesillere aktarmayı bir borç bilirim. Ayrıca, Anabilim Dalımız değerli Öğretim üyelerine, çalışma arkadaşlarıma ve aileme de desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kronik Koroner Arter Hastalığında Bypass Cerrahisi	4
2.2. Greftler ve Açıklık Oranları	5
2.3. Damar yanıtılığının değişmesi ve koroner vazospazm	11
2.4. Endotel disfonksiyonunun risk faktörleri	12
2.5. Koroner Arter Hastalığında Risk Etmenlerini Düzeltilmenin Etkinliği	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Dokunun elde ediliş	37
3.2. Deney protokolü	38
3.3. Kullanılan ilaçlar	40
3.4. İstatistiksel analiz	40
4. BULGULAR	41

5. TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	53
ÖZET	54
KAYNAKLAR	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

DİZİNİ

AA	Araşidonik asid
ACh	Asetilkolin
ACE	Anjiotensin-dönüştürücü enzim
ADMA	Asimetrik dimetilarginin
ASA	Asetilsalisilik asit
AT	Anjiotensin
BDK	Bradikinin
ECE	Endotelin-dönüştürücü enzim
EDHF	Endotel-kaynaklı hiperpolarizan faktör
GEA	Gastroepiploik arter
HMG	Hidroksi-metil-glutaril
İTA	İnternal torasik arter
KAH	Koroner arter hastalığı
KCl	Potasyum klorür
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
NE	Norepinefrin

NEP	Nötral endopeptidaz
NO	Nitrik oksid
NOS	Nitrik oksid sentaz
PGI ₂	Prostasiklin
sAMP	Siklik adenozin monofosfat
sGMP	Siklik guanozin monofosfat
SNP	Sodyum nitroprussid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. NOS'un aktive edilmesi ve NO sentezlenmesi	9
Şekil 2.2. Damar yatağında endotelin önemli rolü	23
Şekil 2.3. Damar endotelinde endotelin sentezi	24
Şekil 2.4. Anjiotensin ve bradikinin sentez ve metabolizması	27
Şekil 4.1. Hastaların kullandığı ilaçların potasyum klorür (KCl) ile oluşan kasılma yanıtları üzerine etkisi	37
Şekil 4.2. Hastaların kullandığı ilaçların norepinefrin (NE) ile oluşan kasılma yanıtları üzerine etkisi	38
Şekil 4.3. Hastaların kullandığı ilaçların sodyum nitroprussid (SNP) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi	39
Şekil 4.4. Hastaların kullandığı ilaçların asetilkolin (ACh) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi	40
Şekil 4.5. ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalarda ilaç kullanım süresinin asetilkolin	41

(ACh) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi	
şekil 4.6. Hastaların kullandığı ilaçların bradikinin	42
(BDK) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi	
şekil 4.7. ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin	43
kullanan hastalarda ilaç kullanım süresinin bradikinin	
(BDK) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar ve büyük oranda da koroner arter hastalığı (KAH) halen dünyanın birçok bölgesinde ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (1). Yapılan çalışmaların sonuçları, endotel tabakasındaki fonksiyon bozukluğunun insan koroner arterlerinde aterosklerozun belirlenmesinde erken bir belirteç olabileceğini ve hastalığın ilerlemesiyle de yakın ilişki gösterdiğini desteklemektedir (2-4). Ateroskleroz veya diğer damar hastalıkları olan kişilerde gözlenen anormal vasküler yanıtılıkta endotel kaynaklı nitrik oksid üretimi ve fonksiyonunda değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (5). Diğer yandan, damar kontraktilitesindeki artışın düz kas aşırı-yanıtılılığıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Bu nedenle, çeşitli nedenlere bağlı damar yanıtılığının değişmesinin hem endotel hem de düz kas tabakasındaki değişiklikler sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir (5).

Kardiyovasküler homeostaz kompleks bir süreçtir ve renin-anjiotensin ve sempatik sinir sisteminin dışında kan damarlarının da bu sürecin düzenlenmesinde önemli bir katkısı olduğu kabul edilmektedir. Damar endoteli, renin-anjiotensin ve sempatik sinir sistemi ile yakın ilişkili güçlü vazokonstriktör bir peptid olan endotelin'in salınımına aracılık etmekte, ayrıca koruyucu bir molekül olan ve damar gevşemesine aracılık eden nitrik oksid salınımına da neden olması açısından büyük önem taşımaktadır. Koroner arter

hastalığının bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilen ve birçok hastada bulunan kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi bazı hastalıklarda endotel'in vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerinin üretimi arasındaki denge bozulur ve damar fonksiyonundaki bu değişim "endotel disfonksiyonu" olarak adlandırılır (7). Endotel disfonksiyonu damarların etkilendiği birçok hastalıkta ortak bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır ve damarın bu tabakasının fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesi klinik sonuçlarla da yakın ilişki göstermektedir (8).

Koroner arter hastalığı olan bireylerin birçoğu hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi gibi ateroskleroz gelişimi için önemli bazı risk faktörlerinin çeşitli sistemlerdeki olumsuz etkilerinin önlenmesi için farklı gruptan bazı ilaçları (antihipertansifler, antihiperlipidemik ilaçlar vb.) kullanmaktadır. Koroner arter hastalarının gerek koroner hastalığın ilerlemesini önlemek gerekse birlikte bulunan diğer risk faktörlerini tedavi etmek için kullandığı farklı etki mekanizmaları olan bazı ilaçların (anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta-blokörler, lipid düşürücü ilaçlar, anjiotensin-reseptör blokörleri, kalsiyum kanal blokörleri vb.) damar yanıtı üzerine etkilerinin bilinmesi tedavi seçimi ve hastalığın prognozu açısından oldukça önemli görünmektedir. Bu hastaların bir kısmında koroner arter tıkanıklığının giderilmesi için hastalara koroner bypass cerrahisi uygulanmakta ve vücudun başka bir yerinden alınan damar greft materyali olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda greft materyalinin patensi bireyler arasında farklılık göstermekte, hastaların bir kısmında damar fonksiyonları uzun süre normal seyrederken diğer bir grup hastada ise damarlarda kısa sürede endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza bağlı

stenoz gelişmektedir. Greft patensinde olası diğer bazı faktörlerin etkisi yanısıra kişilerin kullandığı bazı ilaçların damar endotel ve düz kas fonksiyonları üzerine olan etkilerinin bilinmesi aterosklerotik hastalık gelişiminin belirleyicisi olması açısından büyük önem taşımaktadır. Çeşitli nedenlerle kullanılan bu ilaçların damar yanıtılığını ve greftin kasıcı ve gevşetici ajanlara verdiği yanıtı değiştirip değiştirmediğinin ve bu yanıtları ne ölçüde ve hangi yönde etkilediğinin bilinmesi koroner arter hastalığının seyrinin belirlenmesi açısından ümit verici bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca, koroner bypass cerrahisine giren hastalarda sıklıkla kullanılan insan arteria torasica internasi'nin kasıcı ve gevşetici ajanlara yanıtının bu ilaçlara bağlı olarak değişip değişmediğinin bilinmesi klinisyenlere bu hastalarda daha uzun süreli greft patensi sağlamak ve restenozu önlemek için hangi ilacın tercih edilmesi gerektiği yönünde de ışık tutacaktır.

Bu nedenle, çalışmamızda koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan greft materyali olan insan arteria torasica internasi'nin çeşitli kimyasal ajanlara yanıtılığının farklı gruptan ilaçların kullanımına bağlı olarak değişip değişmediği incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalıkları önemli ölüm nedenlerinin başında yer alsa da son yıllarda önleyici ve tedavi edici yaklaşımlarda gözlenen gelişmeler bu hastaların prognozuna olumlu olarak yansımıştır (9, 10). Bununla birlikte, aspirin, statin, beta-blokör ve diğer bazı tedavi yaklaşımlarına karşın hastaların bir kısmı kardiyovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk taşımakta ve birçok koroner arter hastası da koroner bypass operasyonuna girmektedir (11).

2.1. Kronik Koroner Arter Hastalığında Bypass Cerrahisi

Koroner arter bypass cerrahisi, artık oldukça yaygınlaşmış ve kalp cerrahları için ana cerrahi işlem haline gelmiştir. 30 yıl önce ilk kez uygulanmasından günümüze kadar cerrahi teknik ve perioperatif hasta bakımında sayısız gelişmeler olmuştur (12). Buna paralel olarak cerrahi endikasyonlar ve hasta yelpazesi giderek genişlemiştir.

Koroner bypass cerrahisinin potansiyel hedefleri, iskemiye engellemek, anginal semptomları geçirmek, yaşam süresini uzatmak, gelişebilecek myokard infarktüsüne engel olmak, sol ventrikül fonksiyonlarını korumak ve kişinin egzersiz toleransını artırmak olarak özetlenebilir. Bu cerrahi yöntem, kanın tıkalı damarın ilerisine yeniden yönlendirilmesi ya da bypass edilmesidir, bu sayede kalp kası için gerekli olan kan ve içindeki gerekli elementler olan oksijen ve

besin maddeleri bu bölgeye ulaştırılmış olur. Bypass cerrahisi sırasında kalbe takılacak damar vücudun başka bir yerinden alınır ve bu damar kullanılarak kalbin üzerindeki koroner arter ile kalpten çıkan ana atardamar aorta arasına bir köprü kurulur. Bu amaçla;

- Göğüs iç yüzünden alınan bir damarın açık ucu, tıkalı olan koroner damarın tıkanıklığının ilerisine anostomoze edilir.
- Bacaktan alınan küçük safen veni denen ven, bir ucu koroner damar üzerine diğer ucu ise aort üzerine anastomoz edilir.

Her iki yöntemde de kan kalp kasına ulaşır.

2.2. Greftler ve Açıklık Oranları

Koroner bypass cerrahisi için birçok otolog greft seçeneği vardır. Bunlardan safen veni halen en yaygın olarak kullanılan grefttir. Ancak mümkün olan durumlarda, uzun dönem açıklık oranları çok daha üstün olan arteriyel greftler venöz greftlere tercih edilmelidir. Safen ven greftlerinin %10 ile 20'si ilk hafta içinde tıkanmaktadır. Operasyondan sonraki 3 ila 5 yıl içinde venöz greftlerin %60-70'inde aterosklerotik daralma bulguları gözlenmektedir (13). Bunun aksine, sol ön inen artere anastomoz edilmiş internal torasik arter (İTA) greftlerinin %90'ı 10 yıl sonunda açık kalmaktadır (14). İTA'da ateroskleroz gelişme eğilimi çok düşüktür. İTA kullanılan hastalarda postoperatif angina ve koroner reoperasyon insidansı azalmaktadır. Bu hastaların 10 yıllık yaşam oranları yalnızca venöz greftlerle bypass yapılan hastalardan daha yüksektir. Geç dönemde myokard infarktüsü geçirme riski de daha düşüktür. Reoperasyon ihtiyacı, yalnızca safen

ven kullanılan hastalarda İTA kullanılanların iki katıdır (15). Reoperasyonda mortalite riski yüksektir ve sol ventrikül fonksiyonuna bağlı olarak %5 ile %11 arasında değişir.

İTA greftlerinin uzun dönem sonuçlarının mükemmelliği, ilgiyi diğer arteriyel greftlerin kullanımına çekmiştir. Pediküllü sağ gastroepiploik arter (GEA) her üç koroner artere de anastomoz edilebilmektedir. Kısa dönem takip sonuçları açıklık oranlarının % 90'nın üstünde olduğunu göstermektedir (16). Tam arteriyel revaskülarizasyonu amaçlayan merkezlerde İTA'dan sonra GEA en çok kullanılan greftlerden biri olmuştur.

Inferior epigastrik arter ve radyal arter son yıllarda koroner bypass cerrahisinde alternatif arteriyel greftler olarak önerilmektedir. Ancak zaman zaman gözlenen spazm sorunu nedeniyle yaygın kullanımını önermek için henüz erkendir.

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda arteriyel greft materyali olarak uzun süreli patensi ve survi nedeniyle sıklıkla internal mammarian arter preparatı kullanılmaktadır (17). Internal mammarian arteri sırasıyla ikinci seçenek olarak radial arter ve son olarak da safen ven preparatları izlemektedir (18). Her ne kadar bu greft materyallerinin uzun süreli patensi tam olarak bilinmese de, son yıllarda yapılan bir çalışmada 5 yıllık patens oranının safen ven için %55, radial arter için %83 ve internal mammarian arter için ise bu oranın radial artere göre biraz daha da yüksek olduğu bildirilmiştir (19, 20).

Patolojik çalışmalar sonucunda, internal mammarian arterin diğer damarlara göre daha üstün histolojik özelliklere ve endotel-

bağımlı gevşeme yanıtlarına sahip olmasının ateroskleroza karşı daha dayanıklı olmasının ve uzun süreli greft patensinin başlıca nedeni olduğu ortaya konmuştur (21, 22). Direkt nitrik oksid ölçümleri ve hiperpolarizasyon çalışmaları sonucunda nitrik oksid salınımı açısından insan internal mammarian arteri ve safen veninin büyük farklılık gösterdiğini bulunmuştur (23).

Bypass cerrahisi sonrası greft materyelinin patensinde gözlenen bu farklılığın altında yatan mekanizmalar araştırılmaktadır. Koroner bypass greftinin endotel tabakasının fonksiyonunun uzun süreli greft patensini sağlamada oldukça önemli olduğuna inanılmaktadır (24). Nitrik oksid (NO), prostasiklin (PGI2) ve endotel-kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi çeşitli vazodilatör substansların salınımına aracılık etmesi nedeniyle endotel tabakasının kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde çok önemli bir fonksiyon üstlendiği bilinmektedir (25). Bu faktörlerin lokal damar tonusunu düzenlediği, trombosit agregasyonu ve damar düz kas hücre migrasyonu yanı sıra endotele lökosit adezyonunu da önleyerek aterosklerozun gelişimine zıt yönde etki yaptığı gösterilmiştir.

Aterosklerozda 3 önemli değişiklik ortaya çıkmaktadır (26):

- Vazokonstriksiyon (özellikle soğuk, basınç gibi sempatik aktiviteyi uyaran durumlarda koroner arterlerin kasılma yanıtında anormallikler),
- Yapısal değişiklikler (koroner arterlerde plak oluşumu),
- Trombus oluşumu (trombositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu sonucu).

Damar endoteli aterosklerozun dört farklı sürecinde rol

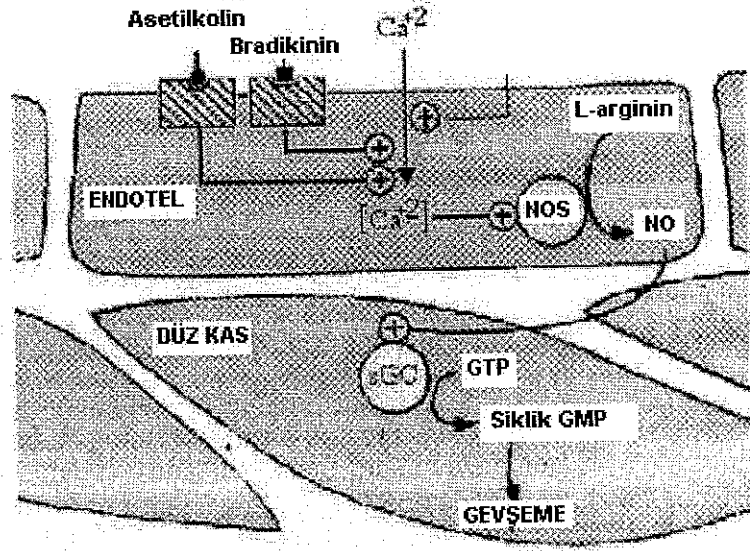
oynamaktadır:

- Hastalığın erken döneminde anormal vazomotor aktivite sözkonusudur. Damar yanıtılığındaki bu değişiklik nitrik oksid yıkımının artmasına, oksidatif strese ve endotelin oluşumunun artmasına bağlıdır.
- Nitrik oksid üretimindeki azalma ve oksijen üretimindeki artış monositlerin yapışmasına neden olur.
- Düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon.
- Son olarak, trombus aktivasyonu.

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmaların sonuçları ateroskleroz gelişiminin ilk (erken) basamağının endotel fonksiyonundaki bozulma olduğunu desteklemektedir (27). Deneysel ve klinik bulgular endotel tabakasındaki fonksiyon bozukluğunun insan koroner arterlerinde aterosklerozun belirlenmesinde erken bir belirteç olabileceğini ve hastalığın ilerlemesiyle de yakından ilişki gösterdiğini telkin etmektedir (2-4). Koroner arter hastalığı açısından bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilen ve birçok hastada bulunan kalp yetmezliği, diabetes mellitus, hipertansiyon, ve hiperkolesterolemi gibi bazı hastalıklarda endotelin vazodilatör ve vazokonstriktör faktörlerinin üretimindeki denge bozulur ve damar fonksiyonundaki bu değişim “endotel disfonksiyonu” olarak adlandırılır (7). Endotel disfonksiyonu damarların etkilendiği birçok hastalıkta ortak bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Damarın bu tabakasının fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesi klinik sonuçlarla da yakın ilişki göstermektedir. Yapılacak tedavilerle endotel fonksiyonlarında etkili ve sürekli bir düzelme sağlanabilirse

bu olasılıkla hastanın klinik sonuçlarına da yansiyacaktır. Anormal damar fonksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmese de mekanizmanın büyük ölçüde çok faktörlü olduğu, patolojik koşul, süre ve damar yatağına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği kabul edilmektedir (28).

Damar tonusunun ve homeostazın sağlanmasında endotel tabakasının rolü kan damarlarında oldukça geniş kapsamlı olarak çalışılmıştır. Sık kullanılan greft materyalleri olan insan internal mammarian arteri, safen ven ve radial arterde de endotelin rolü ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (22, 29, 30). Genel olarak, bu bypass greft materyallerinde endotelin rolü indirekt metodlar kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla, endotel-bağımlı gevşeme yanıtlarını bradikin ve asetilkolin kullanarak incelemek sık uygulanan bir protokoldür (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. NOS'ın aktive edilmesi ve NO sentezlenmesi.

Diğer yandan, direkt elektrokimyasal ölçümlerle nitrik oksid konsantrasyonunun değerlendirilmesi ve endotel-bağımlı hiperpolarizan faktörün saptanması için hücre membran potansiyelinin direkt ölçülmesi de direkt değerlendirme yapan metodlar olarak literatürde yerini almıştır (31). Asetilkoline yanıt olarak gelişen endotele bağımlı gevşemenin selektif olarak kaybı anjiografik olarak hem aterosklerotik hem de normal görümlü koroner arterlerde gözlenmektedir (4, 32, 33).

Hem deneysel hayvan çalışmalarında hem de insanlarda yapılan bazı çalışmalarda aterosklerozun asetilkoline damarın gevşeme yanıtını kalsiyum iyonoforuna gevşeme yanıtına göre daha fazla bozduğu gösterilmiştir (34). Bu sonuç G-protein fonksiyonu gibi bazı membran sinyal yollarında değişiklikleri telkin etmektedir (35, 36).

Endotel-bağımlı gevşeme yanıtlarındaki bozulmanın olası diğer bir mekanizması nitrik oksid'in oksidatif yıkımının artmasıdır (37, 38). Yüksek kolesterol diyeti ile beslenen tavşanların aortunda süperoksid anyon radikal miktarının arttığı, bunun da nitrik oksid ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuyla sonuçlandığı gösterilmiştir (39). Oluşan peroksinitrit lipoproteinleri oksidleyebilir ve oksidlenmiş lipoproteinler de endotelyal Gi-protein ekspresyonunda ve fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir (40, 41). Bu nedenle, sinyal yollarında oluşabilecek değişikliklerin olası bir mekanizması damarda oksijen radikallerinin artmasıdır. Nitrik oksid salınımındaki değişikliklerden sorumlu olabilecek son mekanizma ise substrat olarak L-argininin ve nitrik oksid sentazın kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin yetersiz olarak alınmasıdır (42, 43).

2.3. Damar yanıtılığının değişmesi ve koroner vazospazm

Koroner arter bypass cerrahisi sırasında veya operasyon sonrası dönemde greft materyelinde spazm gelişimi önemli bir komplikasyondur (44-46). Koroner arter spazmı anjiyografiye giren hastaların yaklaşık %3'ünde de patolojik bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır (47). Bu durum her ne kadar fiziksel ve humoral faktörlerin (dolaşan vazokonstriktör substanslar gibi) etkisi olarak kabul edilse de, greft spazmına yatkınlığın altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (48, 49). Ateroskleroz veya diğer damar hastalıkları olan kişilerde gözlenen anormal vasküler yanıtılılıkta endotel kaynaklı nitrik oksid üretimi ve fonksiyonunda değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (5). Koroner spazmın hayvan modellerinde damar kontraktilesindeki artışın temel olarak düz kas

aşırı-yanıtlılığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Nitrik oksid sentazın inhibisyonu tek başına koroner vazospazm oluşturmak için yeterli değildir. Bu nedenle, koroner arter spazmına neden olabilecek damar vazoreaktivitesindeki değişikliklerden hem endotel hem de düz kas tabakasındaki değişiklikler sorumlu gözükmektedir. Hem endotel hem de düz kas tabakası fonksiyonlarını etkileyebilecek tedavi yaklaşımları koroner bypass greft materyelinin çeşitli ajanlara yanıtlılığını etkileyebilir. Diğer yandan, koroner bypass greft spazmının önlenmesinde veya tedavisinde kullanılan vazodilatör etkili ilaçlara yanıtlar da bu tedaviler sonucu olumlu veya olumsuz yönde değişebilir.

Uzun süreli patensin altında yatan biyolojik özellikleri anlamak için internal mammarian arterde endotel-bağımlı gevşeme çalışmalarının yapılması popüler bir konu haline gelmiştir. Nitrik oksid ve prostasiklin salınımının daha fazla olması internal mammarian arteri vazokonstriksiyona, intimal kalınlaşmaya ve trombus oluşumuna daha dayanıklı hale getirmektedir (50). Bununla birlikte, endotel fonksiyonlarının bozulması koroner arter bypass greft fonksiyonlarını etkilemekte, vazokonstriksiyona, erken/geç greft yetmezliğine ve yeniden yapılanmaya neden olmaktadır (51). Bu nedenle, internal mammarian arter endotel fonksiyonlarının baskılanmasından sorumlu olan faktörler ve çeşitli risk faktörlerinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

2.4. Endotel disfonksiyonunun risk faktörleri:

Damar endoteli anatomik pozisyonu nedeniyle, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve mekanik stres gibi patolojik koşullarda hasarın geliştiği başlıca organdır (52).

2.4.a. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz.

Hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve damar reaktivitesi arasındaki olası ilişki 1980'li yıllarda incelenmeye başlanmıştır (52). Hiperkolesterolemi aterosklerozun patogenezinde rol oynamakta ve hiperkolesterolemik damarlarda endotel-bağımlı gevşeme yanıtları bozulmaktadır.

İn vivo ve in vitro çalışmalarda hiperkolesteroleminin vazokonstriktör agonistlere yanıtı arttırdığı ve endotel-bağımlı gevşetici ajanlara yanıtı ise azalttığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemik damarlarda endotel-kaynaklı nitrik oksid aktivitesindeki azalmanın aterosklerozu başlatıcı bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Endotel-kaynaklı nitrik oksid, aterosklerozun gelişiminde rol oynayan monosit birikimi, kemotaksis, trombosit adezyonu ve agregasyonu gibi çeşitli patolojik süreçleri inhibe etmektedir. Koroner arterlerde endotel disfonksiyonunun hiperkolesterolemi ile başladığı bildirilmiştir. Erken aterosklerozun gelişimine paralel olarak koroner damar tonusunda endotele bağımlı değişiklikler olduğu ve aterosklerotik koroner damarlarda endotel-aracılı gevşeme yanıtının tamamen kaybolduğu gösterilmiştir.

2.4.b. Hipertansiyon.

Hipertansiyon endotel morfolojisini ve fonksiyonunu değiştirmektedir. Trombosit ve monositlerin endotel hücreleri ile olan etkileşiminin hipertansif damarlarda normotansif kontrol damarlarına göre arttığı ve endotele bağımlı gevşeme yanıtlarının ise azaldığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu bireylerin rezistans arterlerinde endotele bağımlı gevşeme yanıtlarında oluşan bozulmanın antihipertansif tedaviyle normale dönmediği,

uygun medikal tedavi almasına karşın bu hastalarda asetilkoline gevşeme yanıtının bozuk olduğu bulunmuştur. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda gözlenen endotel disfonksiyonunun nitrik oksid sentaz yolağındaki bir bozukluğa bağlı olduğu ve nitrik oksid pekürsörü L-arginin uygulamasıyla düzelmediği bildirilmiştir.

2.4.c. Yaşlılık.

İnsan koroner arterlerinde endotel-bağımlı gevşeme yanıtının incelendiği çalışmalar asetilkoline yanıt olarak koroner kan akımında anlamlı bir azalmaya işaret etmektedir. Buna zıt olarak, direkt etkili bir düz kas gevşetici ajan olan papaverine yanıtlarda ise orta derecede bir bozulma gözlenmektedir. Nitrik oksid üretiminde veya yanıtılığında yaşa bağlı bir azalma veya damarı kasıcı ajanlara yanıtın artması ve kan damarlarında nitrik oksid yıkımının artması yaşla ilişkili bu etkilerden sorumlu olabilir.

Damarla ilişkili risk faktörlerini taşımayan sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan bir çalışmada, yaşa bağlı olarak hem erkeklerde hem de kadınlarda akım-aracılı dilatasyonun azaldığı bulunmuştur. Bununla birlikte cinsiyete bağlı olarak yaşın etkisi farklılık göstermekte, erkeklerde dördüncü dekatta gözlenen bu bozulma kadınlarda beşinci dekadın başlarına kadar ortaya çıkmamaktadır. 65 yaşlarında ise endotel fonksiyonunun hemen hemen tüm bireylerde bozulduğu bildirilmiştir.

2.4.d. Sigara kullanımı.

Sigara kullanımı koroner arter hastalığı sıklığını arttırmaktadır (53). Sigaranın damar endotel tabakası üzerine direkt toksik etkisi olduğu gösterilmiştir (54, 55). Vazokonstriksiyon, trombosit

agregasyonu, ve monosit adezyonunaki artma sigara kullanan bireylerde ateroskleroz ve diğerkardiyovasküler hastalıkların daha fazla görülmesine neden olmaktadır (52). Sigara içimi sonrası periferik kan damarlarında muhtemelen endotelin dökülmesi ve turnover'ının artması nedeniyle dolaşımda endotel hücrelerinin görüldüğü bildirilmiştir.

Genç, sağlıklı ve "light" sigara içicilerin bile endotel disfonksiyonu açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. Sigara kullananlarda endotel disfonksiyonunun adölesan çağda başlangıç gösterdiği ve sigara kullanımının süre ve miktarına bağlı olarak da yıllar geçtikçe arttığı bilinmektedir. Sigara içme dozu ve endotel disfonksiyonu açısından eşik değerin yılda 20 paket olduğu kabul edilmektedir. Sigara kullananlarda görülen endotel disfonksiyonunun nitrik oksidi inaktive eden süperoksid anyonu gibi serbest radikallerin artmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (56, 57). Ayrıca, sigara anjiotensin II oluşumunu arttırarak da süperoksid anyon oluşumunu tetikleyebilir (58, 59).

2.4.e. Menopoz.

Menopoz ve kardiyovasküler hastalık riskinde artmayla ilişkili çeşitli yayınlar bulunmaktadır (52). Bileteral oofektomi yapılan ve östrojen replasman tedavisi almayan kadınların koroner arter hastalığı açısından yüksek risk altında olduğu bilinmektedir. Menopoz ister doğal isterse cerrahi operasyon sonucu (oofektomi) ortaya çıksın ateroskleroz riskini arttırmakta ve bu kişilerin abdominal aortunda kalsiyum birikimlerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Postmenopozal dönemde ateroskleroz riski geçen her yıl daha da fazla artış göstermektedir.

2.4.f. Diyabetes mellitus.

Diyabetik bireylerde damarla ilişkili bozukluklar daha sık olarak gözlenmektedir. Bu kişilerin ateroskleroz açısından normal bireylere göre daha riskli olduğu, lezyonların daha erken başlangıçlı, daha yaygın ve daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir. Ayrıca, diyabetlilerde tromboz, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi hastalıklar da daha sık olarak gözlenmektedir. Bu farklı patolojik süreçlerin ortak noktası ise hepsinde endotel hücre disfonksiyonunun görülmesidir.

Diyabetik bireylerde endotelin sürekli olarak yüksek düzeylerde glukozu maruz kalması bu bozukluğun nedeni olabilir. İn vitro izole tavşan aortunda yapılan bir çalışmada, damarlar yüksek konsantrasyonda glukozu maruz bırakıldığında asetilkoline gevşeme yanıtlarının bozulduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, damar gevşemesindeki bozulmanın nedeni nitrik oksid üretimindeki azalma değildir. Yüksek düzeydeki glukozu bağı olarak vazokonstriktör bir prostaglandinde artma ve buna bağı nitrik oksid yanıtlarının baskılanması sözkonusu olabilir. Bununla uyumlu olarak, in vitro bir başka çalışmada ise diyabetik tavşan veya yüksek düzeyde glukozu maruz bırakılan normal tavşan aortunda asetilkoline gevşeme yanıtı bozulmakta ve siklooksijenaz inhibitörleri bu bozukluğu tersine çevirmektedir. Ayrıca, vitamin C tedavisinin de bu bireylerde muhtemelen antioksidan etkiye bağı olarak endotele bağımlı gevşeme yanıtını düzelttiği bildirilmiştir.

2.4.g. Sedanter hayat.

Sedanter yaşam stili ve yeterli egzersiz yapılmamasının kan basıncı, serum lipid düzeyleri ve vücut ağırlığı üzerine olan negatif etkisinden bağımsız olarak ateroskleroz gelişimi açısından bağımsız bir

risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. İster tercih nedeniyle isterse bir hastalık sonucu uzun süreli immobilizasyon ve yetersiz egzersiz sonucu nitrik oksid sentaz ekspresyonu ve bunun sonucu olarak da nitrik oksid sentezi azalmaktadır. Fiziksel aktivitedeki yetersizlik koroner arter hastalığı açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmakta ve kardiyovasküler mortalitedeki artmayla ilişkisi olduğu kabul edilmektedir.

2.4.h. Asimetrik dimetilarginin.

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), endojen bir nitrik oksid sentaz inhibitörü olup, L-argininin nitrik oksid ve sitrülline çevrilmesini önlemektedir. Normalde insan plazmasında dolaşmakta ve değişime uğramaksızın idrarla atılmaktadır. ADMA düzeylerindeki yükselmenin endotele bağımlı gevşeme yanıtlarını bozduğu ve bu etkinin eksojen L-arginin ile tersine çevrildiği gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, hiperkolesterolemik tavşan ve insanlarda dolaşımdaki ADMA düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir.

2.4.j. Homosistein.

Hiperhomosisteinemi metionin metabolizmasının bozulması sonucu gelişen bir durum olup, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda plazma homosistein düzeylerinin yükselmesinin inme, periferik okluziv damar hastalıkları, venöz tromboz ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (60). İlk olarak McCully plazma homosistein konsantrasyonlarındaki yükselmenin damar hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirmiş, yaygın arteriyel tromboz ve aterosklerozun otopsi ile gösterildiği 2 çocukta plazma homosistein konsantrasyonlarının

yükseldiğini ve homosisteinürinin ortaya çıktığını göstermiştir (61). Bu gözleme dayanarak plazma homosistein düzeylerindeki yüksekliğin aterosklerotik damar hastalığına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bunu izleyen çalışmalar da Mc Cully'nin hipotezini desteklemiş ve günümüzde hiperhomosisteinemi ateroskleroz ve aterotromboz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Her ne kadar şiddetli hiperhomosisteinemi seyrek olarak görülse de, orta dereceli hiperhomosisteinemi genel popülasyonda yaklaşık % 5-7 oranında gözlenmektedir. Orta derecede hiperhomosisteinemili hastalar şiddetli hiperhomosisteineminin veya homosisteinürinin klinik işaretlerini göstermez ve tekrarlayan arteriyel ve venöz trombozların yanı sıra erken koroner arter hastalığı gelişiminin ortaya çıktığı yaşamın 3. veya 4. dekadına kadar asemptomatik olarak seyreder. Epidemiyolojik kanıtlar orta derecede hiperhomosisteineminin varlığının koroner, serebral ve periferik damarlarda ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler hastalıklar A.B.D. ve birçok batı ülkesinde mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (62). Kardiyovasküler hastalığı olan birçok hastada geleneksel risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı ve hiperlipideminin olmaması sonucu dikkatler kardiyovasküler hastalıkların alternatif risk faktörlerine yönelmiştir (63). Hiperhomosisteinemi bu risk faktörlerinden biridir, çünkü bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak serebrovasküler, periferik vasküler ve koroner arter hastalıkları ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, hiperhomosisteinemi venöz tromboz için de bir risk faktörüdür. Her ne kadar homosistein veya metabolitlerinin aterotrombozu nasıl kolaylaştırdığının moleküler mekanizması tam olarak bilinmese de, hiperhomosisteinemi ve aterotrombotik damar

hastalıkları arasındaki ilişki açıktır (61). Genel olarak homosisteinin endotel hasarına neden olarak aterogenezi uyaran ve damara toksik etkiler gösteren bir madde olduğu kabul edilmektedir (63).

2.5. Koroner Arter Hastalığında Risk Etmenlerini Düzeltmenin Etkinliği

Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığının prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da düşmekte, Doğu Avrupa ve Asyada ise artmaktadır. KAH prevalansının azalmasında bu toplumlarda sigara, kolesterol ve hipertansiyon ile savaşın büyük katkısı olmuştur. Riskin arttığı toplumlarda ise obezite ve diğer çevresel etmenlerde olumsuz yönde gidiş gözlenmiştir. Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH oluşumuna yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk etmenlerinin belirlenmesinin ardından bunları ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar başlamıştır. Çok yönlü risk faktör modifikasyonunun kardiyak mortaliteyi azalttığına yönelik çok sayıda çalışma vardır (64). Diyet, yaşam tarzı modifikasyonu, egzersiz ve farmakolojik tedavi ile kardiyak olaylarda %50'ye varan azalma sağlanmaktadır. Çoğu kişide birden fazla risk faktörü olduğundan, genelde amaçlanan kişinin global riskini hesaplayıp buna yönelik girişimde bulunmaktır. Günümüzde bilinen bağımsız risk faktörlerinin bazılarının ortadan kaldırılmasıyla koroner mortalitenin azaldığı kesin olarak kanıtlanmıştır. Bazı risk faktörlerinin ise, koroner olayları azaltsalar da mortaliteyi kesin olarak azalttığı kanıtlanamamıştır.

Çeşitli risk faktörlerinin olumsuz etkilerinin önemli ölçüde

endotel tabakasına etkileriyle ortaya çıktığının ve koroner arter hastalığının patogeneğinde endotel fonksiyon bozukluğunun önemli rolünün anlaşılması, koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarını koruyucu ve hatta mümkünse bozulmuş fonksiyonları geriye döndürücü bazı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu tedavilerin ortak hedefi endotel disfonksiyonunun önlenmesi ve geri çevrilebilmesidir. Bunlar farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi yaklaşımları olarak iki temel başlık altında toplanabilir (52).

Farmakolojik olmayan yaklaşımlar:

a. Düşük kolesterol diyeti:

Yüksek yağlı diyetle beslenen maymunlarda hiperkolesterolemi gelişmekte ve insanlardakine benzer aterosklerotik lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Uzun süreli normal diyete geri dönülmesi bu hayvanlardaki lezyonları geriletmekte ve endotele bağımlı gevşeme yanıtlarındaki bozulmayı düzeltmektedir.

b. Balık yağı:

Balık yağını fazla oranda tüketen kişilerde koroner arter hastalığı insidansının daha az olduğu bulunmuştur. Balık yağındaki yağ asidlerinin (özellikle de soğuk su balıkları) diğer hayvanlardaki veya bitkilerdekinden farklı olarak çoklu-doymamış ve bu nedenle de oksidasyona daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir. Balık yağındaki eikosaptenoik asid ve dokosaheksaenoik asid arasıdonik aside benzer şekilde vazodilatör ve trombosit agregasyonunu önleyici bir madde olan prostasikline çevrilmektedir. Araşidonik asidin aksine,

vazokonstriktör ve trombositlerde agregan etkili tromboksanın ise inaktif formuna yıkılmaktadır. Bu nedenle, omega 3 yağ asitleri araşidonik asidin prostasiklin/tromboksan kaskadını prostasiklin lehine etkilemektedir. Balık yağının bazı olumlu etkileri ise trigliserid, total kolesterol düzeylerini azaltmasına ve trombosit agregasyonunu önlemesine bağlanabilir. Aterojenik diyetle beslenen maymunlara balık yağı verilmesinin koroner arter endotel tabakasında süperoksid anyon üretimini azalttığı bildirilmiştir.

c. Ekzersiz:

Konjestif kalp yetmezliği nedeniyle fiziksel aktivitesi kısıtlanmış hastalarda 4 haftalık fiziksel ekzersizin endotel nitrik oksid salınımında artışa neden olarak akım aracılı dilatasyonu arttırdığı bulunmuştur.

d. Sigaranın bırakılması:

Sigaranın bırakılması sonucu damar fonksiyonları düzelmekte ve sigara kullanımına bağlı damarlarda gözlenen etkiler geriye dönmektedir. Endotel disfonksiyonu sigaranın bırakılması ile düzelmekte, akım aracılı dilatasyon yanıtı sigara kullanımlarına göre daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Lipid profili üzerinde de olumlu etkiler görülmekte, HDL kolesterol düzeyleri artarken trigliserid düzeylerinde azalma meydana gelmektedir.

e. Antioksidandan zengin diyet:

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterolünün oksidlenmesi endotel disfonksiyonuna katkıda bulunduğundan, araştırmacılar

antioksidandan zengin diyetin koruyucu etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, klinik çalışmaların sonuçları bu hipotezi desteklememiştir. Hiperkolesterolemisi olan hastalarda 1 ay süreyle yüksek doz beta-karoten ve C ve E vitamini uygulanmasının düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu geciktirdiği, ancak endotel disfonksiyonunun halen devam ettiği gösterilmiştir. Diğer bazı araştırmacılar ise, koroner arter hastalığı olan bireylerde C vitamininin endotel disfonksiyonunu geriye çevirdiğini bulmuşlardır.

f. L-arginin eklenmesi:

Endotele bağımlı gevşemenin başlıca mediyatörü olarak nitrik oksid'in tanımlanması dikkatlerin L-arginin üzerine toplanmasına neden olmuştur. Araştırmacılar, L-arginin yararlanımının artırılması sonucu nitrik oksid sentezinin ve buna bağlı olarak da vazodilatasyonun artabileceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, hiperkolesterolemik tavşanlara yüksek dozda L-arginin uygulanmasının bu hayvanların torasik aortunda aterosklerotik lezyonlarda azalmaya ve endotele bağımlı gevşeme yanıtlarında düzelmeye neden olduğu bulunmuştur.

Farmakolojik tedavi yaklaşımları:

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçların bozulmuş endotel yanıtlarını düzelttiği kabul edilmektedir. Bunlar;

a. Lipid-düşürücü ajanlar:

Serum kolesterolü ile koroner arter hastalığı gelişimi arasında

sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (65, 66). Kolesterolü düşürmekle klinik olaylarda azalma sağlamanın olası olup olmadığı 1970'lerde araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kolesterol düşürücü olarak diyetle ilaveten safra bağlayıcı reçineler, fibratlar veya niyasin kullanılarak kolesterolün düşürülmesiyle koroner olayların azaldığı gösterilmiştir. Özellikle Lipid Research Clinics-CPPT ve Helsinki çalışmalarından (67, 68) çıkan sonuç, total kolesterol düzeylerinde sağlanacak %1'lik düşüşün, koroner olayları %2 oranında azaltacağı şeklindedir. Kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin koroner anjiyografide saptanan lezyonların ilerlemesine olan etkisini araştıran anjiyografik regresyon çalışmalarından elde edilen bilgi, total ve LDL kolesterolü düşürmenin lezyon progresyonunu azalttığı, hatta bazen regresyonu sağladığı yönündedir (69). Lezyondaki gerileme minimal de olsa, hassas plaklar stabilize olup rüptür olasılığı azalmakta; böylece plak rüptürüne bağlı gelişen akut klinik olaylar olan ani ölüm, kararsız angina ve myokard infarktüsü azalmaktadır. Koroner arter hastalığı gelişmiş kişilerde kolesterol düşürmenin etkisini inceleyen 4S, CARE ve LIPID çalışmalarının tümünde kolesterol düşürücü tedavi alan grupta, koroner olaylar, revaskülarizasyon girişimleri ve total mortalitede anlamlı azalma saptanmıştır (70-72). Ardından yapılan ve henüz koroner arter hastalığı gelişmemiş kişilerde kolesterol düşürmenin etkisini araştıran WOSCOPS, AFCAPS-TEX CAPS çalışmalarında da koroner olaylar ve mortalitede azalma gösterilmiştir (73-75). Böylece, tedavi gören popülasyonu, metodolojisi ve tedavi türü farklı olan birçok çalışma, kolesterol düşürücü tedavinin koroner olay gelişimi ve mortaliteyi azalttığını kanıtlamıştır.

Kolesterol düşürücü tedavi, aterosklerotik lezyonlarda anjiyografik gerileme olmamasına karşın iskemik koroner olay riski sıklığını azaltmaktadır (52). Koroner endotel fonksiyonlarının düzelmesi bu hastalarda klinik sonuçların düzelmesi açısından stenozun derecesinin azalmasından daha önemlidir. Semptomatik koroner ateroskleroza olan hastalarda koroner endotel fonksiyonunun lipid düşürücü tedavi ile düzelmesi damar yapısındaki değişiklikleri akla getirmektedir. Lovastatin tedavisinin 12 gün süre sonunda asetilkoline endotelin verdiği yanıtlardaki bozulmayı değiştirmediği, ancak 5 aylık bir süre sonunda epikardiyal koroner arter asetilkolin yanıtlarının anlamlı şekilde düzeldiği gösterilmiştir. Hiperlipidemisi olan hastalarda etkili bir lipid düşürücü ajan olan HMG-koenzim A redüktaz inhibitörlerinin uygulanması endotel disfonksiyonunu düzeltici etki sağlamaktadır (76-78). Statinler LDL düzeylerine olan etkisinden bağımsız olarak, endotelial nitrik oksid sentaz ekspresyonunu ve nitrik oksid yararlanımını arttırmaktadır (79-83). HMG-koenzim A redüktaz inhibitörleri sadece kolesterolü azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda nitrik oksid ve diğer endotelial mediatörlerin düzenlenmesinde rol oynayan proteinlerin prenilasyon ve geranilasyonuna neden olmaktadır (84).

b. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri.

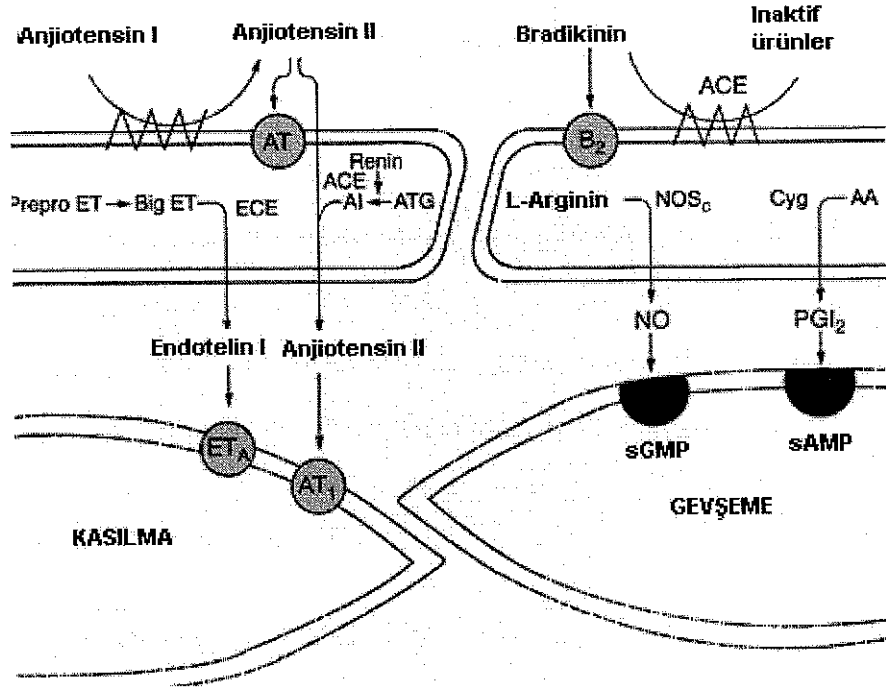
Endotel disfonksiyonunda renin-anjiyotensin sisteminin rolü güçlü endotel kaynaklı damar kasıcı faktör anjiyotensin II ile ilişkilidir (52). Anjiyotensin I, anjiyotensin-dönüştürücü enzim aracılığıyla anjiyotensin II'ye dönüşmektedir. Her ne kadar bu reaksiyonun başlıca yeri akciğerse de, damar yatağı boyunca endotel hücrelerinde de bir

doku anjiotensin dönüştürücü sisteminin olduğu bilinmektedir.

Doku Anjiotensin II üretiminde anjiotensin dönüştürücü enzimin etisi normal koşullarda nitrik oksid ve prostasiklinin etkisiyle baskılanmaktadır. Bununla birlikte, endotel tabakası hasarlandığında veya disfonksiyon geliştiğinde endotelial vazodilatörlerin koruyucu etkisi azalmaktadır.

Endotel disfonksiyonu: Renin-anjiotensin sisteminin rolü ve etkisi.

Anjiotensin dönüştürücü enzim damar endotel hücre membranında da bulunmaktadır ve sentezlenen anjiotensin II'nin endoteldeki reseptörlerini veya düz kas hücrelerinde eksprese edilen reseptörlerini aktive edebileceği kabul edilmektedir (26). Endotel tabakasında bulunan reseptörler bir koagülasyon faktörü olan endotelin üretimi ile ve serbest radikalleri de içeren birçok maddenin oluşumuyla kenetlenmiştir. Anjiotensin II'nin düz kas hücre reseptörlerindeki etkisi ise proliferasyon ve kontraksiyondur. Bu etkiler anjiotensin II tarafından sentezi arttırılan endotelin tarafından da desteklenmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Damar yatağında endotelin önemli rolü.

Nitrik oksid ile etkileşimi.

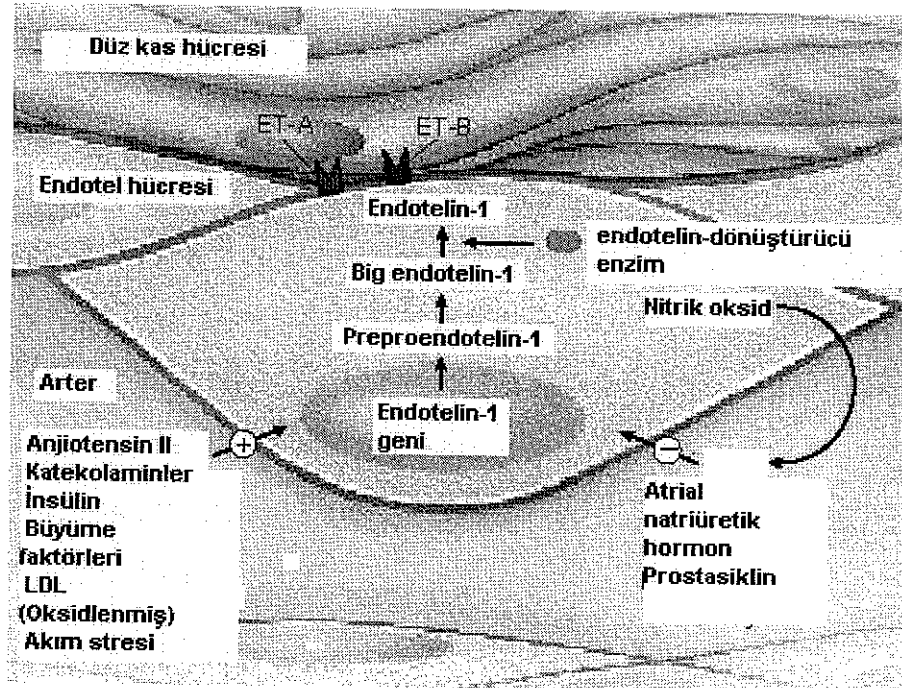
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri önemli bir antiaterojenik molekül olan endotel kaynaklı nitrik oksid biyoyararlanımını arttırabilecek çeşitli özellikleri taşımaktadır. Örneğin; Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri bradikinin yıkımını önleyerek ve bradikinin reseptör aktivitesini stabilize ederek nitrik oksid yolağının aktivitesini arttırmaktadır. Bu etki dengenin vazodilatasyon yönüne kaymasına yardımcı olmaktadır.

İnsan safen venlerinde yapılan bir çalışmada, dokular norepinefrin ile kasıldıktan sonra artan konsantrasyonda bradikinin

uygulaması doza bağımlı bir vazodilatasyona neden olmuştur (85). İlginç olarak, bu damarların anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile inkübe edilmesinin bradikinin etkisini arttırdığı bulunmuştur. Bu olumlu etki alfa reseptörlerini içermeyen insan koroner arterlerinde de gözlenmiş ve lizinopril bradikinine bağımlı gevşeme yanıtlarını arttırmıştır (86). Bu nedenle, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin nitrik oksid düzeyindeki olumlu etkileri ile vazodilatör yanıtları etkilediği ileri sürülmüştür.

Endotelin ile etkileşimi.

Endotelin; kardiyovasküler homeostazda önemli etkilere sahip endojen bir molekül olup damar endotelinde endotelin dönüştürücü enzim aracılığıyla sentezlenmektedir (Şekil 2.3) (87).



Şekil 2.3. Damar endotelinde endotelin sentezi.

Yaklaşık 10 yıl kadar önce aort endotel hücrelerinin anjiotensin II ile inkübe edilmesinin vazokonstriktör bir madde olan endotelin'in mRNA'sını arttırdığı bulunmuştur (88). Ayrıca, insan endotel hücre kültürlerinde artan konsantrasyonda anjiotensin II'nin inkübe edilmesi endotelin konsantrasyonlarında doza bağımlı artış yapmaktadır (89). Bu sonuçlar, anjiotensin II'nin endotelin düzeylerini artırıcı etkisi olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmalarda kullanılan anjiotensin II dozları oldukça düşüktür ve fizyolojik koşullarda oluşan düzeyleri yansıtmaktadır. Damar duvarında oluşan bu süreç endotelin reseptör antagonistleri ve anjiotensin II reseptör antagonisti losartan ile tamamen önlenmektedir (90). İlginç olarak, anjiotensin II infüzyonu sonrası sistolik kan basıncında gözlenen yükselme de endotelin antagonizmasıyla kısmen azalmaktadır (91). Sonuçlar anjiotensin II'nin kan basıncı üzerindeki etkisinin kısmen endotelin aracılı olduğunu telkin etmektedir.

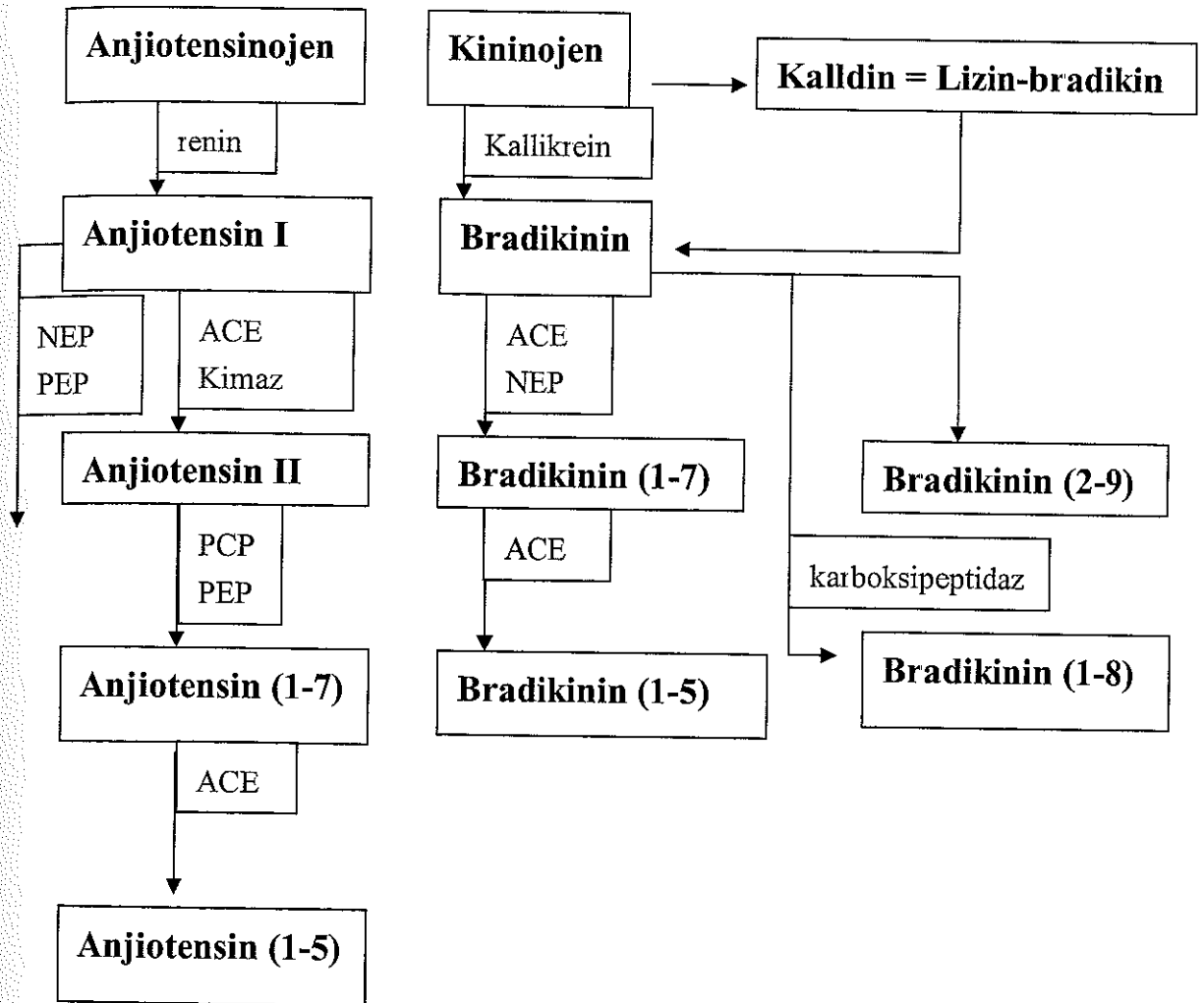
Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri.

Endotel disfonksiyonu damar hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (26). Damar endoteli sadece dolaşan kan ve damar düz kas tabakası arasında bir bariyer görevi yapmamakta, aynı zamanda damar çapını düzenlemekte, kanın pıhtılaşmasını ve plak oluşumunu önlemektedir. Oksidatif stresin hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve özellikle ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Endotelde yerleşmiş olan NADPH oksidaz enzimi aterosklerozda süperoksid anyon radikallerinin başlıca kaynağıdır. İlginç olarak, anjiotensin varlığında süperoksid sentezinde

belirgin artış olmaktadır. Aynı etki benzer oranda kan basıncı artışına neden olan norepinefrin ile ortaya çıkmamaktadır. Bu nedenle, süperoksid radikalleri üzerine olan etkinin anjiotensin II'ye özgü olduğu, kan basıncından bağımsız olduğu ve anjiotensin reseptör antagonisti ile önlenebildiği ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar, anjiotensin II'nin sadece endotelin aracılığıyla etki yapmadığını ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir mediatörü olan oksidatif stresi de arttırdığını göstermektedir.

Endotel disfonksiyonu olan hastalarda antihipertansif etkili bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ajan olan kinapril'in günde 40 mg kullanılmasının endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği bulunmuştur (52). TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) çalışmasında koroner arter hastalığı olan kişilerin endotel aktivitesi anjiotensin reseptör antagonisti kinapril tedavisi alan ve almayanlarda karşılaştırılmış ve asetilkoline gevşeme yanıtlarının tedavi almayan grupta bozulduğu, kinapril tedavisi ile önemli oranda düzelme gözlemlendiği bulunmuştur (92). Bu hastaların anjiyosunda endotelial vazomotor fonksiyonda (asetilkoline yanıtla değerlendirilmiş) anlamlı bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, renin anjiotensin sisteminin koroner arter hastalığı olan bireylerde endotel disfonksiyonuna katkısı olduğunu desteklemektedir. Diğer bir çalışmada (SOLVD, Studies of left ventricular dysfunction) ise, enalaprilin myokard infarktüsü sıklığını azalttığı gösterilmiştir. (93). Olasılıkla, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin olumlu etkisi endotel fonksiyonlarındaki düzelmeye yakın ilişki göstermektedir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin olumlu etkisinin mekanizması enzim inhibisyonunun hem anjiotensin II hem de güçlü bir vazodilatör olan bradikinindeki etkisiyle ilişkilidir. Bradikinin ve anjiotensin II damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynayan çok önemli iki peptiddir (94). Anjiotensin II damarı kasıcı ve büyümeyi uyarıcı, bradikinin ise damar gevşetici ve büyümeyi önleyici etkiler göstermektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri anjiotensin II oluşumu yanı sıra bradikininin yıkımını da önlemektedir (şekil 2.4).



Şekil 2.4. Anjiotensin ve bradikinin sentez ve metabolizması. ACE = Anjiotensin dönüştürücü enzim, NEP = Nötral endopeptidaz, PEP = Prolil endopeptidaz, PCP = Prolil karboksipeptidaz.

Bu tedaviyle anjiotensin II düzeylerinin azalması damar düz kasındaki kasıcı etki yanı sıra süperoksid anyon üretimini de azaltmaktadır (52). Bradikinin yıkımının azalması ise endotel hücrelerinden bradikininle indüklenen nitrik oksid salınımını arttırmaktadır. Kinapril'in lipid düzeylerini veya kan basıncını azaltmaksızın endotel fonksiyonları üzerine olumlu etki yaptığı bildirilmiştir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin bu olumlu etkilerine rağmen tüm hastalar bu ilaçları tolere edememekte ve kullanamamaktadır (8). Anjiotensin II tip 1 reseptör blokörü ilaçlar etki mekanizması açısından anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle benzerlikler gösterdiğinden onların yerine kullanılabilir. Bununla birlikte, etki kalıbı açısından bazı farklılıklar da bulunmakta ve bu da bazı farklı etkilere neden olmaktadır. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin bradikinin düzeylerini arttırması bu ilaçların damarlardaki olumlu etkilerinden sorumlu olabilir. Bradikinin endotelden nitrik oksid yanı sıra prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör salınımına da neden olmaktadır. Bununla birlikte, kimazlar gibi farklı yolaklarla da anjiotensin II'nin üretilebilmesi bu ilaçların etkinliğini kısıtlamaktadır. Angiotensin II'nin anjiotensin II tip 2 reseptörlerini uyararak oluşturduğu yararlı etkilerde anjiotensin II sentezi tamamen önlendiğinde ortadan kalkmaktadır. Oysa ki, anjiotensin II tip 1 reseptör blokörü ilaçlar anjiotensin II'nin anjiotensin II tip 1 reseptörleri üzerinden olan zararlı etkilerini kuvvetli bir şekilde önlerken, tip 2 reseptörleri üzerinden olan yararlı etkilere dokunmamaktadır. Ayrıca, kimazlar nedeniyle oluşan direnç gelişimi

bu grup ilaçlar için olası gözükmemektedir.

c Kalsiyum kanal blokörleri.

Koroner bypass cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olan greft spazmı mekanik, fiziksel ve farmakolojik uyarı sonucu ortaya çıkmakta ve tedavisinde nitrovazodilatörler, papaverin, tromboksan A₂ antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi vazodilatör ilaçların yanı sıra kalsiyum kanal blokörleri de kullanılmaktadır (95-98). Kalsiyum kanal blokörlerinin oksidatif stresi azalttığı ve nitrik oksid salınımını düzelttiği bildirilmiştir (99, 100). PREVENT çalışmasında, amlodipin kullanımının tekrarlayan iskemik olayları azalttığı bulunmuştur (101). ENCORE 1 çalışmasının sonuçları ise uzun süreli (6 ay) nifedipin tedavisinin koroner arter endotel fonksiyonlarına olumlu etkisini bildirmektedir (102). Esansiyel hipertansiyonu olan hastalara 12 hafta süreyle kalsiyum kanal blokörü lasidipin verilmesi hipertansif hastalarda saptanan oksidatif stresi azaltmakta ve bozulan endotel-bağımlı gevşeme yanıtlarını düzeltmektedir (103). Diğer bir kalsiyum kanal blokör ajan olan benidipinle uzun süre tedavi edilen hipertansif sıçanların baziler arter gevşeme yanıtları artarken, kasılma yanıtlarında azalma olduğu saptanmıştır (104). Aynı ajan sistemik şok sırasında gözlenen endotel disfonksiyonuna da olumlu etkiler göstermektedir (105). Diğer yandan, yüksek kolesterolle beslenen tavşanlara antihipertansif etki oluşturmayacak düşük dozlarda bir kalsiyum antagonisti verilmesinin endotele bağımlı kolinerjik yanıtlarda daha az bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (52). Familial hiperkolesterolemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 6

hafta süreyle nifedipin kullanılmasının plazma lipid düzeylerini etkilemeksizin endotel fonksiyonlarını düzelttiği ve endotelial süperoksid oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (106). Bu nedenle, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörlerinin arteriyel kan basıncını etkilemeksizin aterogenezi kısmen önlediği ileri sürülmüştür. Her ne kadar insanlarda yapılan çalışmalar bu konuda ümit verici gözükse de, kalsiyum kanal blokörlerinin lezyon gelişimini önlediği veya koroner olayları azalttığı yönünde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

d. Antiagregan-antitrombotik tedavi

Fibrinojen, von Willebrand faktörü ve Faktör VIIa'yı da içine almak üzere birkaç hemostatik belirleyici, kardiyovasküler hastalık riskinde artma ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bunlar arasında konuyla bağlantısı en güçlü ve en sabit olanı fibrinojendir. Hem vaka-kontrol çalışmaları, hem de prospektif kohort çalışmaları tutarlı bir şekilde plazma fibrinojen düzeyi ile koroner ve serebrovasküler hastalıklar arasında pozitif bir ilişkiyi göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz de bu ilişkinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur (107). Artmış trombosit sayısı veya agregasyon yeteneğinin kardiyovasküler olay riski ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Yeni bir çalışmada koroner hastalığı olanlarda, trombinle indüklenen trombosit agregasyonunun daha sonraki koroner olaylar ve hastalığın ilerlemesi açısından bir gösterge olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda, koagülasyon sisteminin bazal aktivasyon düzeyindeki artmanın klinik

stabilizasyondan sonra da uzunca bir süre devam ettiği gözlemlenmiştir (108). Bu bulgu, böyle bir aktivitenin primer veya tekrarlayan olaylarda bir tetik rolü oynayabileceğini düşündürmektedir. Fibrinolitik sisteme ait değişiklikler yalnız trombojenisite ile ilgili olmayıp aterogenez gelişmesi ile de doğrudan ilgili olabilirler. Örneğin plazminojenden plasmin oluşması esnasında aterogeneze katkıda bulunacak bazı yerel değişiklikler oluşur. Plasmin, ekstrasellüler matriksin komponentlerini ve bazal membranı proteolitik olarak yıkar ve kollagenazları aktive eder. Bu etki vasküler hücre migrasyonu için de önemlidir.

Koroner trombozun akut koroner olaylarda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Akut miyokard infarktüslerinin ancak üçte birinde sigara, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi açıklayıcı faktörlerin olması, trombojenik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Trombosit agregasyonunu irreversibl olarak önleyen asetilsalisilik asitin (ASA) gerek primer, gerekse sekonder korunmada yeri olduğu düşünülmektedir. 22 bin erkek hekimin incelendiği U.S. Physicians Health Study'de günde 325 mg ASA kullanımının elli yaş üzeridekilerde miyokard infarktüsünü %44 azalttığı gösterilmiştir. Ancak benzer bir çalışma 5000 İngiliz hekiminde hergün 500mg ASA ile yapıldığında, belirgin fayda görülmemiştir. Gerçi ikinci çalışmada her iki grupta koroner olayın çok az olması farkı görmeyi engellemiş olabilir. Genelde kabul edilen 50 yaş üzeri erkeklerde risk faktörleri varsa bir yandan onları modifiye edip öte yandan ASA verilmesidir. Bu arada artmış gastrointestinal kanama ve hemorajik inme riski de göz önünde tutulmalıdır. Kadınlarda aynı öneriyi yapmadan önce halen devam etmekte olan

Womens Health Study sonuçlarını beklemede fayda vardır. KAH gelişmiş kişilerde ASA kullanımıyla ilgili daha fazla destekleyici veri vardır. "Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial"da günde 75 mg ASA'nın miyokard infarktüsü ve ani ölüm riskini %34 azalttığı gözlenmiştir. Yine 18000 hastanın incelendiği bir metaanalizde ASA ile kardiyovasküler mortalitede %13, nonfatal miyokard infarktüsünde %31 ve inmede %42 azalma sağlanmıştır. Bu analizde 75-325 mg ASA dozunun en az yüksek doz kadar etkin olduğu kanıtlanmıştır. Antitrombotik ajan olarak uzun yıllar kullanılan dipiradomolün, tek başına veya ASA ile birlikte kullanımının yararı gösterilememiştir. Yakın zamanda kullanıma giren Tiklopidin ile daha az sayıda hastada yapılan çalışmalar bu ilacın koroner olayları önlemede etkin olsa da nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır. CAPRIE çalışmasında klopidogrel'in daha az yan etki ile koroner olayları azalttığı görülmüşse de, bu konuda daha geniş sayıda çalışmaya gerek vardır.

Oral antikoagülanlar da ASPECT, WARIS ve Sixty Plus Reinfarction çalışmalarına göre sekonder korumada koroner olayları azaltırlar. Ancak GAMIS ve APRICOT çalışmalarında antiagreganlara belirgin üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle aspirin intoleransı, sol atrium veya ventrikülde gösterilmiş trombus olmadıkça antiagregan tedavi antikoagülasyona yeğlenmelidir. Halen süren bazı çalışmalar gelecekte ideal doz ve kullanım açısından bizi aydınlatacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Dokunun Elde Edilişi

Çalışmada 29.01.2005- 08.06.2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda koroner bypass ameliyatına giren tüm hastalardan elde edilen ve damar yanıtlarının alınabildiği toplam 37 adet (5 bayan, 32 erkek) insan arteria torasica interna preparatı kullanıldı. Damarların klemplenmesinden sonra serbestlenen insan arteria torasica internasından yeterli uzunlukta bir parça soğuk (4°C) %95 O₂ ve %5 CO₂ içeren gaz karışımı ile tamponlanmış ve NaCl: 118.2, KCl: 4.7, MgCl: 1.2, CaCl₂: 2.5, KH₂PO₄: 1.2, NaHCO₃: 25, glukoz: 10 (mM) içeren Krebs solüsyonu içinde bekletilmeden Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirildi.

Artere zarar verilmeden çevre dokuların temizlenmesinden ve arterin izole edilmesinden sonra insan arteria torasica interna preparatı 3-4 mm uzunluğunda halkalara ayrılarak bileşimi yukarıda verilen 37 C'deki 20 ml'lik izole organ banyolarına yerleştirildi. İzometrik tansiyon bilgisayar destekli bir izometrik güç transducer'ı (TDA 97, Commat Ltd., Ankara, Türkiye) ile sürekli olarak değerlendirildi. Dokulara 2 gram istirahat gerilimi uygulanıp 60 dakika dinlenme sürecine bırakıldı. Bu süreçte dokular her 15 dakikada bir taze Krebs solüsyonu ile yıkandı. Dinlenme periyodu sonrası 80 mM KCl ile yeterli miktarda kasılma yanıtı alınamayan (< 1 gr) dokular çalışma

dışı bırakıldı.

Elde edilen dokular hastaların kullandıkları ilaçlara göre gruplara ayrıldı. Hastaların tümü organik nitrat grubu bir ilaç ve aspirin kullanmaktaydı. ACE inhibitörü, beta-blokör veya statin grubu lipid düşürücü ilaçlardan kullanmayan hastalar ilaç (-), 6 aydan uzun süredir ACE inhibitörü ve beta-blokör grubu ilaç kullanan hastalar ACEİ + BB, 6 aydan uzun süredir ACE inhibitörü ve statin grubu ilaç kullanan hastalar ACEİ + STAT, 6 aydan uzun süredir ACE inhibitörü, beta-blokör ve statin grubu ilaç kullanan hastalar ise ACEİ + BB + STAT olarak adlandırıldı. Ayrıca; ACE inhibitörü, beta-blokör ve statin grubu ilaç kullanan hastalar ilaç kullanma süreleri göz önüne alınarak 2-6 aydır ilaç kullanan hastalar (2-6 ay süreli grubu) ve 6 aydan uzun süredir ilaç kullanan hastalar (6 aydan uzun süreli grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

3.2. Deney protokolü

Tüm damar preparatlarında aşağıdaki protokol uygulandı:

3.2.1. Potasyum klorür (KCl) ile kasılmaların kaydedilmesi.

İnsan arteria torasica interna preparatının reseptörden bağımsız kasılma yanıtlarının farklı tedavi gruplarında değişip değişmediğinin belirlenebilmesi için dokulara 10-20-40-80 mM KCl eklenmesi sonucu oluşan kasılma yanıtları kaydedildi.

3.2.2. Norepinefrin konsantrasyon-yanıt eğrisinin oluşturulması.

İnsan arteria torasica interna preparatında reseptör-bağımlı kasıcı bir ajan olan norepinefrine kasılma yanıtının farklı ilaç gruplarında değişip değişmediğini belirlemek için dokular artan konsantrasyonda (10^{-9} - 10^{-5} M) norepinefrin ile kasılarak oluşan yanıtlar kaydedildi. Deneyin sonunda 80 mM KCl ile kasılma yanıtı belirlenip, norepinefrinle oluşan kasılmalar 80 mM KCl ile oluşan kasılmaya yüzdelenildi.

3.2.3. Asetilkolin ve bradikinin konsantrasyon-yanıt eğrilerinin oluşturulması.

İnsan arteria torasica interna preparatında endotel-bağımlı gevşetici ajanlar olan asetilkolin ve bradikininle oluşan gevşeme yanıtlarının farklı ilaç gruplarında değişip değişmediğini belirlemek için dokular submaksimal dozda norepinefrin (3×10^{-6} M) ile kasıldıktan sonra önce artan konsantrasyonda (10^{-8} - 10^{-5} M) asetilkolin'in banyolara kümülatif şekilde eklenmesi sonucu oluşan gevşeme yanıtları kaydedildi. Dokular 10 dakika ara ile 3-4 kez yıkandıktan ve dinlendikten sonra tekrar submaksimal dozda norepinefrin (3×10^{-6} M) ile kasıldı. Daha sonra banyoya kümülatif olarak artan konsantrasyonda (10^{-11} - 10^{-6} M) bradikinin'in eklenmesi sonucu oluşan gevşeme yanıtları kaydedildi.

3.2.4.Sodyum nitroprussid konsantrasyon-yanıt eğrilerinin oluşturulması.

İnsan arteria torasika interna preparatında endotelden-bağımsız bir gevşetici ajan olan sodyum nitroprussid ile oluşan gevşeme yanıtlarının farklı ilaē gruplarında değişip değişmediğini belirlemek iēin dokular submaksimal dozda norepinefrin (3×10^{-6} M) ile kasıldıktan sonra artan konsantrasyonda (10^{-10} - 10^{-5} M) sodyum nitroprussid'in banyolara kumulatif şekilde eklenmesi sonucu oluşan gevşeme yanıtları kaydedildi.

3.3. Kullanılan ilaēlar

ēalıřmada kullanılan norepinefrin hidroklorür, asetilkolin, bradikinin ve sodyum nitroprussid Sigma'dan satın alındı ve taze olarak distile suda ēözüldü.

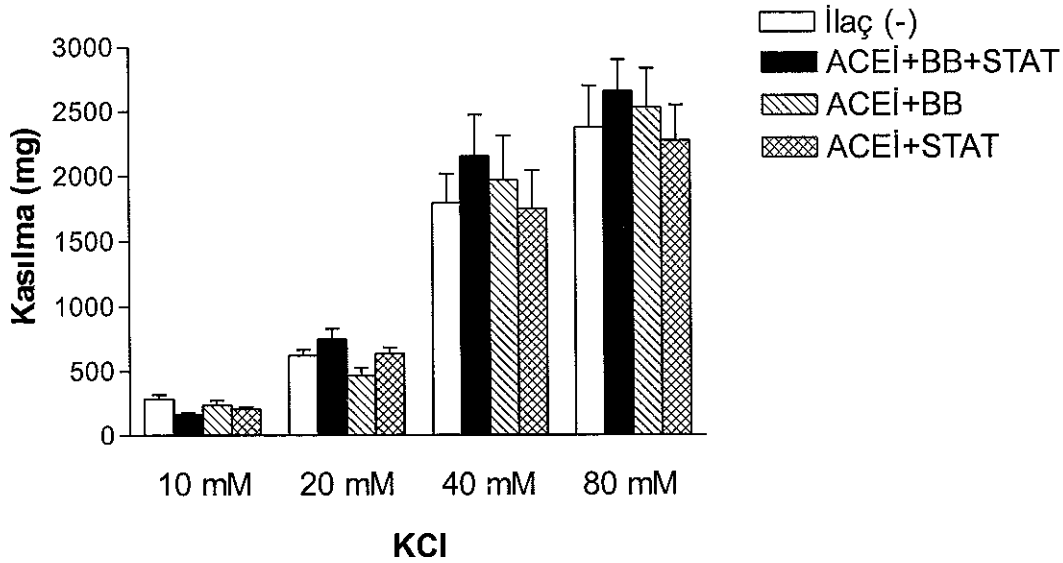
3.4. İstatistiksel analiz

ēalıřmada potasyum klorür kasılma yanıtları mg olarak, norepinefrin kasılma yanıtları ise 80 mM potasyum klorürle oluşan maksimum kasılmanın yüzdesi olarak hesaplandı. Farklı ilaē gruplarında çeşitli kimyasallara verilen yanıtlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student's t testi) ve tek yönlü ANOVA testi kullanılarak değerlendirildi

4.BULGULAR

4.1. Hastaların kullandığı ilaçların potasyum klorür (KCl) ile oluşan kasılma yanıtları üzerine etkisi

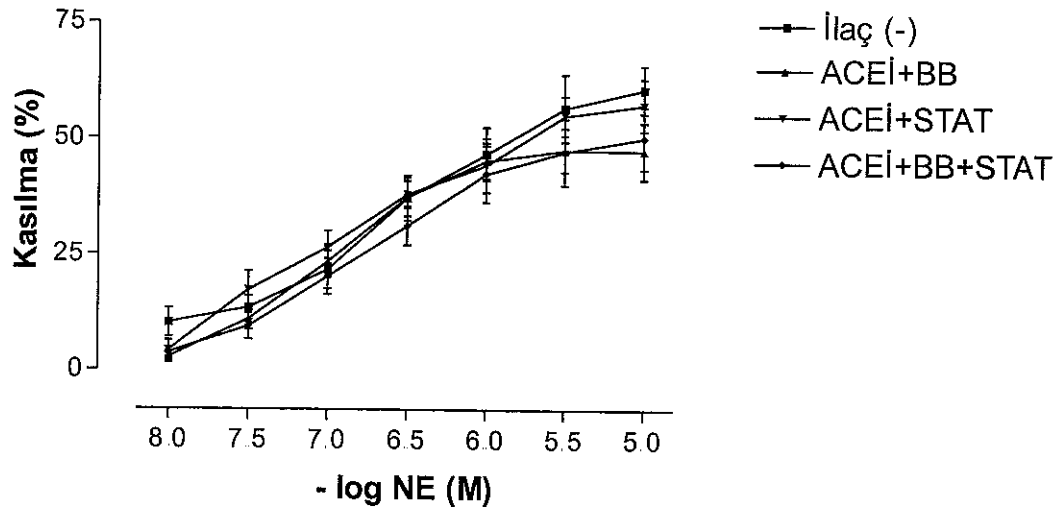
10 mM, 20 mM, 40 mM ve 80 mM KCl uygulanması insan arteria torasica interna preparatında konsantrasyona bağımlı bir kasılma yanıtı oluşturdu (Şekil 4.1). İlaç kullanmayan hastalardan elde edilen dokularda KCl ile oluşan kasılma yanıtı açısından ACE inhibitörü + Beta-bloker kullanan veya ACE inhibitörü + Statin kullanan veya ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 4.1. Hastaların kullandığı ilaçların potasyum klorür (KCl) ile oluşan kasılma yanıtları üzerine etkisi (n = 4-6, ACEİ =ACE inhibitörü, BB = Beta-blokör, STAT = Statin).

4.2. Hastaların kullandığı ilaçların norepinefrin (NE) ile oluşan kasılma yanıtları üzerine etkisi

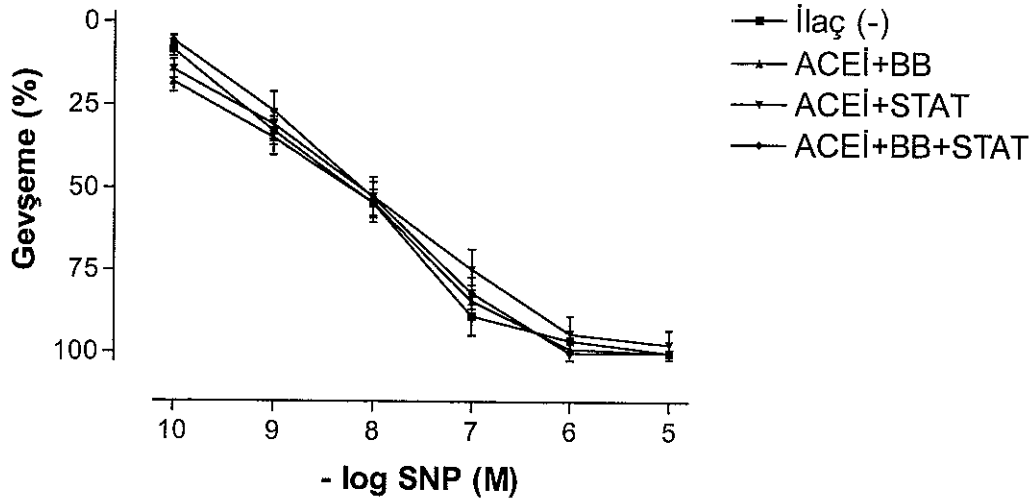
İnsan arteria torasica interna preparatlarına artan konsantrasyonlarda (10^{-8} - 10^{-5} M) NE uygulanması konsantrasyona-bağımlı bir kasılmaya neden oldu (Şekil 4.2). İlaç kullanmayan hastalardan elde edilen dokularda NE uygulanması ile oluşan kasılma yanıtları açısından ACE inhibitörü + Beta-bloker kullanan veya ACE inhibitörü + Statin kullanan veya ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 4.2. Hastaların kullandığı ilaçların norepinefrin (NE) ile oluşan kasılma yanıtları üzerine etkisi (n = 4-6, ACEİ = ACE inhibitörü, BB = Beta-blokör, STAT = Statin).

4.3. Hastaların kullandığı ilaçların sodyum nitroprussid (SNP) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi

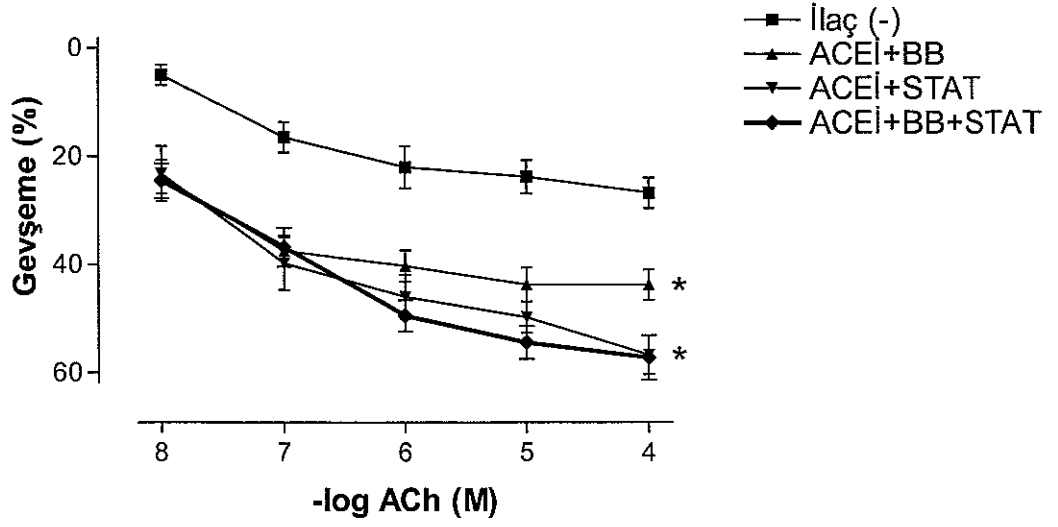
Submaksimal konsantrasyonda (3×10^{-6} M) NE ile önceden kasılan dokulara artan konsantrasyonda (10^{-10} - 10^{-5} M) SNP uygulanması insan arteria torasica preparatlarında konsantrasyona-bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturdu (Şekil 4.3). Bu dokularda SNP uygulanması ile oluşan gevşeme yanıtları açısından ACE inhibitörü + Beta-bloker kullanan veya ACE inhibitörü + Statin kullanan veya ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).



Şekil 4.3. Hastaların kullandığı ilaçların sodyum nitroprussid (SNP) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi (n = 4-6, ACEİ =ACE inhibitörü, BB = Beta-blokör, STAT = Statin).

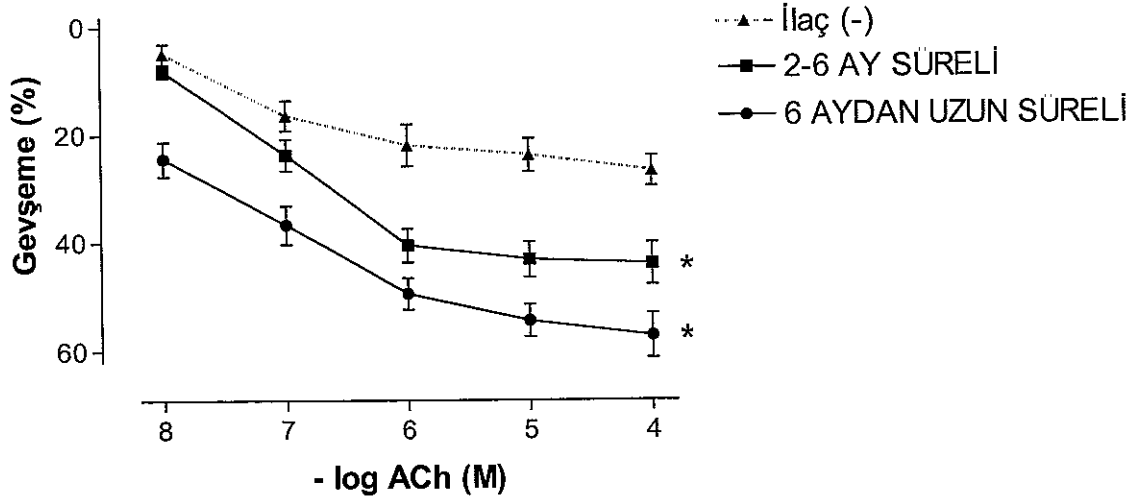
4.4. Hastaların kullandığı ilaçların asetilkolin (ACh) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi

Submaksimal konsantrasyonda (3×10^{-6} M) NE ile önceden kasılan dokulara artan konsantrasyonda (10^{-10} - 10^{-5} M) ACh uygulanması insan arteria torasica preparatlarında konsantrasyon-bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturdu (Şekil 4.4). İlaç kullanmayan hastalarda dokulara ACh uygulanması ile elde edilen gevşeme yanıtları ACE inhibitörü + Beta-bloker kullanan veya ACE inhibitörü + Statin kullanan veya ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalara göre daha azdı ($p < 0.05$) (Şekil 4.4). ACE inhibitörü + Statin kullanan hastalarda ACh ile oluşan gevşeme yanıtları ACE inhibitörü + Beta-blokör kullanan hastalardakine göre daha fazlaysa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.45$). Benzer şekilde, ACE inhibitörü + Beta-blokör tedavisine statin eklenmesi ACh ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadı ($p: 0.87$).



Şekil 4.4. Hastaların kullandığı ilaçların asetilkolin (ACh) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi (n = 4-6, ACEİ =ACE inhibitörü, BB = Beta-blokör, STAT = Statin; * p < 0.05, ilaç(-)ile karşılaştırıldığında).

Diğer yandan, 6 aydan uzun süredir ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalardan elde edilen dokularda ACh ile oluşan gevşeme yanıtları 2-6 aydır ilaç kullanan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.127) (Şekil 4.5).

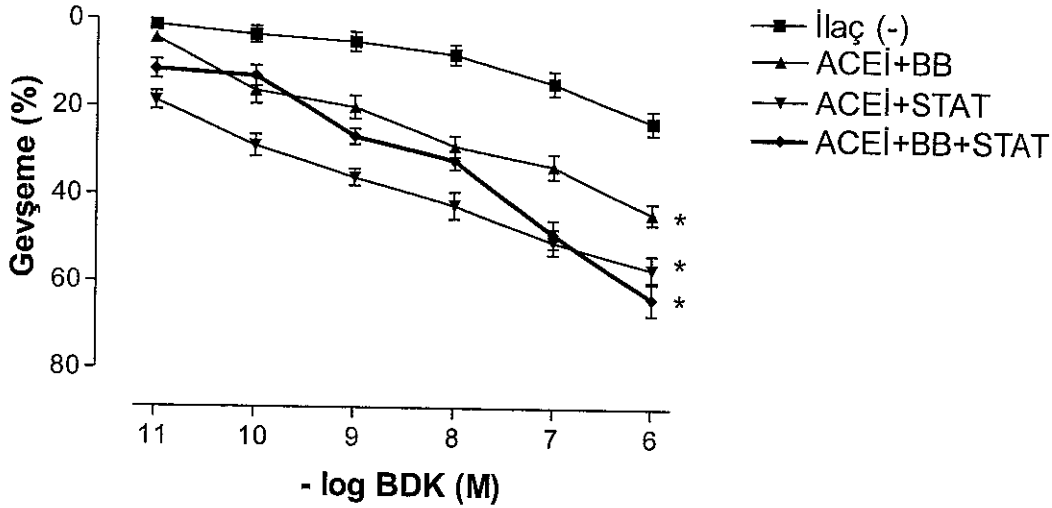


Şekil 4.5 ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalarda ilaç kullanım süresinin asetilkolin (ACh) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi $n = 4-6$, $*p < 0.05$, ilaç(-)ile karşılaştırıldığında).

4.5. Hastaların kullandığı ilaçların bradikinin (BDK) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi

Submaksimal konsantrasyonda (3×10^{-6} M) NE ile önceden kasılan dokulara artan konsantrasyonda (10^{-11} - 10^{-6} M) BDK uygulanması insan arteria torasica preparatlarında konsantrasyon-bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturdu (Şekil 4.6). İlaç kullanmayan hastalarda dokulara BDK uygulanması ile elde edilen gevşeme yanıtları ACE inhibitörü + Beta-bloker kullanan veya ACE inhibitörü + Statin kullanan veya ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalara göre daha azdı ($p < 0.05$) (Şekil 4.6). ACE

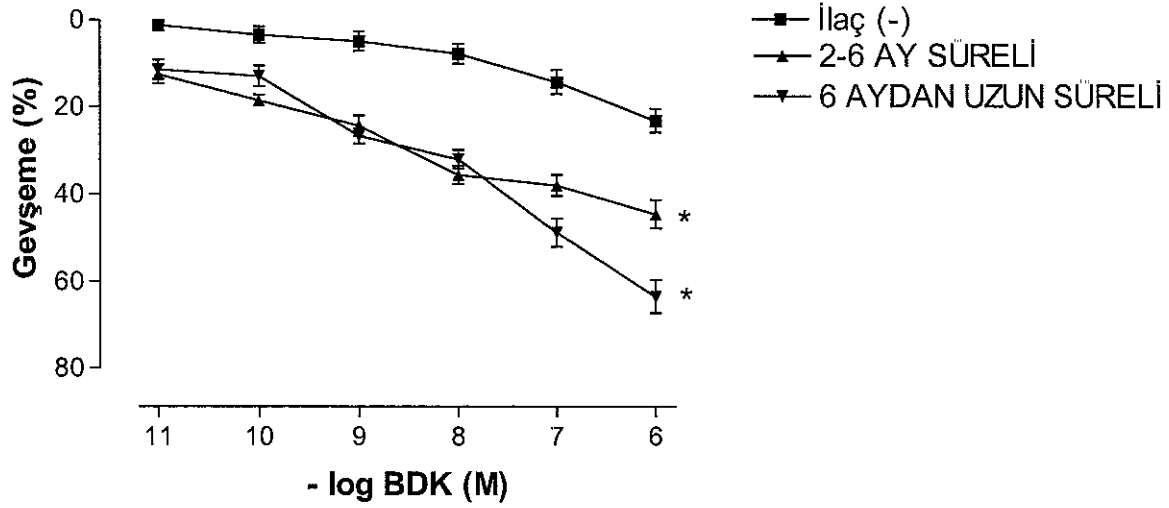
inhibitörü + Statin kullanan hastalarda ACh ile oluşan gevşeme yanıtları ACE inhibitörü + Beta-blokör kullanan hastalardakine göre daha fazlaysa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.10). Benzer şekilde, ACE inhibitörü + Beta-blokör tedavisine statin eklenmesi ACh ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadı (p: 0.54).



Şekil 4.6. Hastaların kullandığı ilaçların bradikinin (BDK) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi (n = 4-6, ACEİ =ACE inhibitörü, BB = Beta-blokör, STAT = Statin; * p < 0.05, ilaç(-)ile karşılaştırıldığında).

Diğer yandan, 6 aydan uzun süredir ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalardan elde edilen dokularda BDK ile oluşan gevşeme yanıtları 2-6 aydır ilaç kullanan hastalardakine göre

daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.71)
(Şekil 4.7).



Şekil 4.7. ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin kullanan hastalarda ilaç kullanım süresinin bradikinin (BDK) ile oluşan gevşeme yanıtları üzerine etkisi n = 4-6, * p < 0.05, ilaç(-)ile karşılaştırıldığında).

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır (109). Bununla birlikte, bazı tedavi rejimleri ile endotel tabakasındaki fonksiyon bozukluğunun önlenip önlemeyeceği ve eğer bu mümkünse hastaların prognozuna ne ölçüde katkısının olacağı konusunda yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, ilaç kullanmayan koroner arter hastaların endotel-bağımlı gevşeme yanıtlarının ilaç kullanan hastalara göre daha az olduğunu ve ACE inhibitörü ve statin grubu ilaç kullanımı ile bu hasara karşı koruyucu bir etki sağlandığını göstermektedir. Endotelden bağımsız (SNP) gevşeme yanıtları yanı sıra, reseptör-bağımlı (NE) ve reseptör-bağımsız (KCl) kasılma yanıtları açısından da grupların hiçbiri arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

Hastaların 6 aydan uzun süreli ACE inhibitörü ve statin kullanması endotele bağımlı gevşeme yanıtlarında anlamlı bir düzelme sağlamıştır. Benzer şekilde, ACE inhibitörü ve beta-blokör grubu ilaçları bir arada kullanan hastalarda ve ACE inhibitörü, beta-blokör ve statin grubu ilaçları bir arada kullanan hastalarda da bu yanıtlarda anlamlı düzelme görülmüştür. ACE inhibitörü, beta-blokör ve statin kullanan grupla ACE inhibitörü ve statin kullanan grubun endotele bağımlı gevşeme yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç, koroner arter hastalarında damar endoteli üzerine olan koruyucu etkide beta-blokörlerin önemli bir etkisinin olmadığını ve koruyucu etkiden büyük ölçüde ACE inhibitörlerinin ve statinlerin sorumlu olabileceğini telkin etmektedir.

Diğer yandan, ACE inhibitörü ve beta-blokör alan hastaların endotele bağımlı gevşeme yanıtları ACE inhibitörü ve statin kullanan grupla karşılaştırıldığında bir fark gözlenirse de, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç, endoteli koruyucu etkide beta-blokörlerin katkısının önemsiz derecede olduğu sonucuyla birlikte ele alındığında, endotel tabakasını koruyucu etkiden başlıca ACE inhibitörlerinin sorumlu olabileceği ve statinlerin de bu etkiye kısmen katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, Nadar ve arkadaşları ACE inhibitör ilaçların endotelde direkt olumlu etkilerinin olduğunu, fakat beta-blokörlerin böyle bir etki oluşturmadığını bildirmişlerdir (110). Çalışmamızın sonuçları bir ACE inhibitörü olan kinaprilat'ın koroner vazomotor fonksiyonu ve endotel disfonksiyonunu düzelttiğinin ve enalaprilat'ın konjestif kalp yetmezliğinde görülen endotel disfonksiyonu düzelttiğinin bildirildiği diğer çalışmaların sonuçlarıyla da uyum göstermektedir (111, 112). Benzer şekilde, sonuçlarımız statinlerin endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin bildirildiği çalışmaları da desteklemektedir (109).

Her ne kadar ACE inhibitör ilaç kullanımının koroner endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkisinin bilinmesi önemliyse de, bu etkinin ne kadar sürede ortaya çıkmaya başladığı konusu da ilgi çekicidir. Tiefenbacher ve arkadaşları endotel fonksiyonları bozuk olan koroner arter preparatlarında akut olarak lizinopril inkübasyonunun bu yanıtları büyük ölçüde düzelttiğini bildirmiştir (109). Benzer şekilde, akut kinapril infüzyonu da koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir (113). Endotel fonksiyonlarının bozulduğu kalp yetmezliğinde nitrik oksid aracılı damar gevşemesinin normal düzeylere dönmesi için 10 hafta süreyle

perindopril uygulaması yeterli bulunmuştur (114). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, çalışmamızda 6 aydan uzun süredir ACE inhibitörü, beta-blokör ve statin kullanan hastaların damarlarında asetilkolin ve bradikinin ile oluşan gevşeme yanıtlarının 2-6 ay süredir aynı ilaçları kullanan hastalardan elde edilen damarlarda elde edilen yanıtla göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur. Ayrıca, 2-6 ay süredir bu ilaçları kullanan kişilerin endotel-bağımlı gevşeme yanıtları hiçbir ilacı kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak düzelmiştir. Bu sonuçlar, ACE inhibitörlerinin koroner arter endotel fonksiyonları üzerine olan olumlu etkilerinin 6 aydan kısa sürede bile ortaya çıktığını göstermektedir.

ACE inhibitörlerinin endoteli koruyucu etkisinin mekanizması hakkında spekülasyonlar yapılabilir. ACE inhibisyonu nitrik oksid yıkımını azaltmakta ve endotelial NOS ekspresyonunu arttırmaktadır (114). Reaktif oksijen türevleri ise nitrik oksidin güçlü inaktivatörleridir. ACE inhibisyonunun oksidatif stresi azalttığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (111, 114, 115). Nitrik oksid'in kendisinin oksijen kaynaklı serbest radikalleri inaktive ettiği bilinmektedir. ACE inhibitör tedavisiyle nitrik oksid üretiminin normale döndürülmesi oksijen radikallerinde azalmaya neden olacaktır. Diğer yandan, anjiotensin II'nin kendisi oksidatif stres için bir tetikleyicidir. Gerçekten de, anjiotensin II'nin NADPH oksidaz gibi serbest radikal oluşturan enzimleri aktive edebildiği ve böylece endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. ACE inhibisyonu ile lokal anjiotensin II düzeylerinin azaltılması oksidatif stresin de azalmasıyla sonuçlanacaktır. Her ne kadar çalışmamızda hastalarda oksidatif radikal düzeylerine bakılmamış olsa da, ACE inhibitörlerinin

koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarını koruyucu etkisinde oksidatif stresi azaltmasının rol oynuyor olabileceği ileri sürülebilir. Ayrıca, anjiotensin II'nin endotelin düzeylerini arttırıcı etkisi olduğu da bilinmektedir (89). ACE inhibitör tedavi ile anjiotensin II düzeylerinin azaltılması endotelin-1 aktivitesi üzerinden de olumlu etkiler oluşturabilir.

ACE inhibitör tedavisi sadece endotelial nitrik oksid yolağıyla değil, prostaglandin senteziyle de etkileşebilir (114). Oksidatif stres koşullarında reaktif oksijen türevlerinin siklooksijenaz enzim aktivitesini ve kasıcı prostaglandinlerin sentezini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, ACE inhibitör tedavi oksidatif stresle birlikte siklooksijenaz bağımlı vazokonstriktörlerin sentezini de azaltabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda reseptör bağımlı ve bağımsız kasılma yanıtları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının ACE inhibitörü, beta-blokör veya statin grubu lipid düşürücü ilaçlardan kullanmayan hastalarda kullanan hastalara göre bozulduğu ve özellikle ACE inhibitör ve statin grubu ilaçlarla tedavinin bu fonksiyonları düzeltmede etkili olduğu bulunmuştur. Damar endotel fonksiyonları üzerine olan olumlu etki 2-6 aylık tedavi sürecinde bile ortaya çıkmaya başlamaktadır.

SONUÇLAR

İnsan arteria torasica interna preparatlarına yapılan bu çalışmanın sonuçları;

- 1) Reseptörden bağımsız bir ajan olan potasyum klorür'ün 10 mM, 20 mM, 40 mM ve 80 mM uygulanması ile oluşan kasılma yanıtları açısından ilaç kullanmayan ve kullanan hastalar arasında anlamlı bir farkın olmadığını,
- 2) Reseptör-bağımlı bir kasıcı ajan olan norepinefrin'in artan konsantrasyonlarda (10^{-8} - 10^{-5} M) verilmesiyle oluşan kasılma yanıtlarının deney grupları arasında farklılık göstermediğini,
- 3) Endotel-bağımlı gevşetici ajanlar olan asetilkolin (10^{-8} - 10^{-5} M) ve bradikinin (10^{-11} - 10^{-6} M) ile elde edilen gevşeme yanıtlarının ilaç kullanmayan hastalarda kullananlara göre daha az olduğunu,
- 4) ACE inhibitörü + Statin, ACE inhibitörü + Beta-blokör ve ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin tedavisinin endotel-bağımlı gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak düzelttiğini,
- 5) ACE inhibitörü + Beta-blokör + Statin tedavinin olumlu etkisinin 2-6 aylık sürede ortaya çıkmaya başladığını,
- 6) Endotel-bağımsız bir gevşetici ajan olan sodyum nitroprussid (10^{-10} - 10^{-5} M) ile oluşan gevşeme yanıtlarının hiçbir grupta farklı olmadığını göstermektedir.

ÖZET

Bu çalışmada 29.01.2005-08.06.2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp-damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda koroner bypass ameliyatına alınan hastalardan elde edilen insan arteria torasica interna preparatlarındaki kasılma ve gevşeme yanıtları üzerine hastaların kullandığı çeşitli ilaçların etkileri değerlendirildi. ACE inhibitörü, beta-blokör veya statin grubu lipid düşürücü ilaçlardan kullanmayan koroner arter hastalarında asetilkolin ve bradikin ile değerlendirilen endotel-bağımlı gevşeme yanıtları bozulurken, sodyum nitroprussid ile değerlendirilen endotelden bağımsız gevşeme yanıtları, norepinefrinle oluşan reseptör-bağımlı ve potasyum klorür ile oluşan reseptör-bağımsız kasılma yanıtları değişmedi. ACE inhibitörü + statin, ACE inhibitörü + beta-blokör ve ACE inhibitörü + beta-blokör+ statin kullanan hastalarda ise endotele bağımlı gevşeme yanıtlarının ilaç kullanmayan hastalara göre büyük oranda korunduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: Arteria torasica interna, ACE inhibitör, beta-blokör, statin, endotel disfonksiyonu.

KAYNAKLAR

1. Murray C and Lopez A. The Global Burden of Disease, Harvard University Press, Cambridge (1996).
2. Suwaidi J, Hamasaki S, Higano S, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948–54.
3. Schachinger V, Britten M, Zeiher A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–1906.
4. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653–8.
5. Lamping KG. Enhanced contractile mechanisms in vasospasm. *Circulation* 2002; 105: 1520–2.
6. Fukai T, Egashira K, Hata H, et al. Serotonin-induced coronary spasm in a swine model: a minor role of defective endothelium-derived relaxing factor. *Circulation* 1993; 88: 1922–30.
7. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 572–9.
8. Mancini J. Emerging role of angiotensin II type 1 receptor blockers for the treatment of endothelial dysfunction and vascular inflammation. *Can J Cardiol* 2002; 18: 1309–16.
9. Antiplatelet Trialists' Collaboration, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged

- antiplatelet therapy in various categories of patients, *BMJ* 308 (1994), pp. 81–106.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *Lancet* 344 (1994), pp. 1383–9.
 11. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease, *Lancet* 353 (1999), pp. 89–92
 12. Horntje J. Primary stenting for acute myocardial infarction: preliminary results of a randomised trial. *Circulation* 1996; Suppl 94: 3335.
 13. Franco KL, Hammond GL. Surgical indications for coronary revascularization. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL et al (eds): *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery* (sixth ed). Stanford, Appleton & Lange, 1996.
 14. Grondin CM, Campeau L, Thornton JC, et al. Coronary artery bypass grafting with saphenous vein. *Circulation* 1989; 79: 124-9.
 15. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Internal mammary artery and saphenous vein graft patency. Effects of aspirin. *Circulation* 1990; 82 (suppl IV): 237-42.
 16. Cameron A, Kemp HGJ, Green GE. Bypass surgery with the internal mammary artery graft: 15-year follow-up. *Circulation* 1986; 74(suppl III): 30-6.
 17. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM. Influence of internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6.

18. Acar C. Radial artery grafting: clinical results. In: He G-W, ed. *Arterial Grafts for Coronary Artery Bypass Surgery*. Singapore: Springer-Verlag Singapore Pte Ltd; 1999: 257-60.
19. Acar C, Ramshey A, Pagny JY, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 981-9.
20. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, et al. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248-58.
21. Sims FH. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *Am Heart J* 1983; 105: 560-6.
22. Luscher TF, Diederich D, Siebenmann R, et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1988; 319: 462-7.
23. Liu Z-G, Ge Z-D, He G-W. Difference in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization and nitric oxide release between human internal mammary artery and saphenous vein. *Circulation*. 2000; 102 (suppl III): III-296-III-301.
24. He G-W. Arterial grafts for coronary surgery: vasospasm and patency rate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 431-433. Editorial.
25. Gimbrone MA Jr, Topper JN. Biology of the vessel wall:

- endothelium. In: Chien KR, ed. Molecular basis of heart disease. Troy, MO: Harcourt Brace & CO, 1998: 331-48.
26. Luscher TF. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system. *Heart* 2002; 84: 20-2.
 27. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332-9.
 28. Martin J, Martinez AR. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 111-34.
 29. Chardigny C, Jebara VA, Acar C, et al. Vasoreactive of the radial artery comparison with the internal mammary artery and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993; 88 (suppl II): II-115-27.
 30. He G-W. Arterial grafts for coronary artery bypass: biological characteristics, functional classification, and clinical choice (current review). *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 277-84.
 31. He GW, Liu ZG. Comparison of Nitric Oxide Release and Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Hyperpolarization Between Human Radial and Internal Mammary Arteries. *Circulation*. 104(12) (Supplement): I-344-9.
 32. Quyyumi AA, Cannon RO 3rd, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864-71.

33. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
34. Bossaller C, Habib GB, Yamamoto H, et al. Impaired muscarinic endothelium dependent relaxation and cyclic guanosine 5[prime] monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest* 1987; 79: 170-4.
35. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927-38.
36. Shimokawa H, Flavahan NA, Vanhoutte PM. Loss of endothelial pertussis toxin sensitive G protein function in atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 1991; 83: 652-60.
37. Mugge A, Elwell JH, Peterson TE, et al. Chronic treatment with polyethylene glycolated superoxide dismutase partially restores endothelium-dependent vascular relaxations in cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 1991; 69: 1293-1300.
38. Minor RLJ, Myers PR, Guerra RJ, et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990; 86: 2109-16.
39. Darley-USmar VM, Hogg N, VJ OL, et al. The simultaneous generation of superoxide and nitric oxide can initiate lipid peroxidation in human low density lipoprotein. *Free Radic Res* 1992; 17: 9-20.

40. Liao JK, Clark SL. Regulation of G-protein alpha(i2) subunit expression by oxidized low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 95: 1457-63.
41. Liao JK. Inhibition of G(i) proteins by low density lipoprotein attenuates bradykinin-stimulated release of endothelial-derived nitric oxide. *J Biol Chem* 1994; 269: 12987-92.
42. Cooke JP, Andon NA, Girerd XJ, et al. Arginine restores cholinergic relaxation of hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Circulation* 1991; 83: 1057-62.
43. Stroes E, Kastelein J, Cosentino F, et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1997; 99: 41-6.
44. Victor MF, Kimbiris D, Iskandrian AS, et al. Spasm of a saphenous vein bypass graft. *Chest* 1981; 80: 413-5.
45. Roubos N, Rosenfeldt FL, Richards SM, Conyers RAJ, Davis BB. Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate-verapamil solution during harvesting. *Circulation* 1995; 92: 31-6.
46. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 878-88.
47. Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T, et al. The incidence and clinical implications of coronary artery spasm. *Circulation* 1975; 52: 972.
48. He GW, Yang CQ, Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 676-683.

49. Liu MH, Storm Floten H, Furnary AP, Yim AP, He GW. Effects of potassium channel opener aprikalim on the receptor-mediated vasoconstriction in the human internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 636-641.
50. Pearson PJ, Evora PBR, Schaff HV. Bioassay of EDRF from internal mammary arteries: implication for early and late bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1078-84.
51. Pompilio G, Rossoni G, Alamanni F, et al. Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic, and diabetic patients. *Ann thorac Surg* 2002, 72: 1290-7.
52. Cooke JP. Therapeutic interventions in endothelial dysfunction: endothelium as a target organ. *Clin Cardiol* 1997; 20 (Suppl. II): 45-51.
53. Fielding JE. Smoking: health effects and control (1). *N Eng J Med* 1985; 313: 491-8.
54. Asmussen I and Kjeldsen K. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. *Circ Res* 1975; 36: 579-89.
55. Dawis JW, Shelton L, Eigenberg DA, et al. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol* 1985; 37: 529-33.
56. Reilly M, delanty N, Nawson JA, et al. Modulation of oxidant stress in vivo in choronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; 94: 19-25.
57. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, et al. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by

- superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994; 266: H874-80.
58. Yu XL, Jin XR and Wang DX. Effects of cigarette smoking on the function of metabolized arachidonic acid and angiotensin I in the isolated perfused rat lung. *J Tongji Med Univ* 1992; 12: 201-4.
59. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-8.
60. Herrmann W, Knapp JP. Hyperhomocysteinemia: anew risk factor for degenerative diseases. *Clin Lab* 2002; 48: 471-81.
61. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338:1042-50.
62. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chemistry* 1998; 44: 1833-43.
63. Guldener CV, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology and endothelial dysfunction. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000; 26: 281-89.
64. Forrester JS, Merz NB, Bush TL, et al: Task Force 4. Efficacy of risk factor management. *JACC* 1996; 27: 991-1006.
65. Levy D, Wilson PWF, Anderson KM, et al. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990; 119: 712-7.
66. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222

- primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
67. The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 365-74.
 68. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
 69. Superko HR, Krauss RM. Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994; 90: 1056-69.
 70. The 4S Investigators: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 71. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
 72. White HD, Simes RJ, Watson J, et al. The LIPID Trial: Impact of lipid lowering therapy with pravastatin on the risk of stroke. *JACC* 1998; 31: 282A
 73. West of Scotland Coronary Prevention Group: West of Scotland Coronary Prevention Study: Identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular

- intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-42.
74. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
 75. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
 76. Stroes ESG, Koomans HA, Bruin TWA de, et al. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467-71.
 77. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme: a reductase inhibitor, improve endothelial function in 1 month. *Circulation* 1997; 94: 258-65.
 78. Perticone F, Ceravalo R, Miao R, et al. Effects of atorvastatin and vitamin C on endothelial function of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2000; 152: 511-8.
 79. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
 80. Laufs U, Endres M, Custodis F, et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of Rho GTPase gene transcription. *Circulation*. 2000; 102: 3104-10.
 81. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, et al. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase

- independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 234-41.
82. Tannous M, Cheung R, Vignini A, et al. Atorvastatin increases ecNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost.* 1999; 82: 1390-4.
 83. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-9.
 84. Yang Z, Kozai T, van der Loo B, et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1691-7.
 85. 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(suppl 5): 17-22.
 86. Auch Schwelk W, Bossaller C, Claus C, et al. Local potentiation of bradykinin-induced vasodilation by converting-enzyme inhibition in isolated coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl 9): S62-7.
 87. Levin ER. Mechanism of Disease: Endothelins. *N Eng J Med* 1995; 333: 356-63.
 88. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
 89. Lüscher TF, Barton M. Endothelin and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of

- cardiovascular drugs. *Circulation* 2000; 102: 2434-40.
90. Moreau P, d'Uscio LV, Shaw S, et al. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy in vivo: reversal by ETA-receptor antagonist. *Circulation* 1997; 96: 1593-7.
 91. d'Uscio L, Shaw S, Barton M, et al. Losartan but not verapamil inhibits angiotensin II-induced tissue endothelin-1 increase: role of blood pressure and endothelial function. *Hypertension* 1998; 31: 1305-10.
 92. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (trial on reversing endothelial dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
 93. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
 94. Tom B, Dendorfer A, Danser AHJ. Bradykinin, angiotensin-(1-7), and ACE inhibitors: how do they interact? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 792-801.
 95. Izzat MB, West RR, Ragoonanan C, Angelini GD. Effect of systemic vasodilators on internal mammary artery flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 82-5.
 96. Sasson L, Cohen AJ, Hauptman E, Schachner A. Effects of topic vasodilators on internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 494-6.
 97. He GW & Yang CQ. Effects of thromboxane A₂ antagonist GR32191B on prostanoid and nonprostanoid receptors in the

- human internal mammary artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 13-9.
98. He GW, Yang CQ, Gately H, et al. Potential greater than additive vasorelaxation actions of milrinone and nitroglycerin on human conduit arteries. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 101-7.
99. Tschudi MR, Criscione L, Novosel D, et al. Antihypertensive therapy augments endothelium-dependent relaxations in coronary arteries of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994; 89: 2212-8.
100. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, et al. Restoration of nitric oxide availability after calcium antagonist treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 943-8.
101. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al, for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
102. The ENCORE Investigators. Effect of Nifedipine and Cerivastatin on Coronary Endothelial Function in Patients With Coronary Artery Disease: The ENCORE I Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function. *Circulation* 2003, 107: 422-428.
103. Taddei V, Viridis a, Ghiadoni L, et al. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilatation and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1379-86.
104. Kitayama J, Kitazono T, Ooboshi H, et al. Long-term effects

- of benidipine on cerebral vasoreactivity in hypertensive rats.
Eur J Pharmacol 2002; 438: 153-8.
105. Karasawa A, Rochester JA, Ma X-I, et al. Protection of endothelial damage and systemic shock by benidipine, a calcium antagonist, in rats subjected to splanchnic ischemia and reperfusion. *Circ Shock* 1991; 33: 135-41.
 106. Venhaar MC, Honing ML, van Dam T, et al. Nifedipine improves endothelial function in hypercholesterolemia, independently of an effect on blood pressure or plasma lipids. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 752-60.
 107. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, et al. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86: 1664-9.
 108. Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J. Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* 1993; 8: 814-20.
 109. Tiefenbacher CP, Friendrich S, Bleeke T, et al. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1425-32.
 110. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Antihypertensive therapy and endothelial function. *Curr Pharm Des* 2004, 10: 3607-14.
 111. Steinhauff S, Pehlivanli S, Bakovic-Alt R, et al. Beneficial effect of quinaprilat on coronary vasomotor function, endothelial oxidative stress, and endothelin activation after human heart transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1859-65.
 112. Schafer A, Fraccarollo D, Tas P, et al. Endothelial dysfunction in congestive heart failure: ACE inhibition vs.

- angiotensin II antagonism. Eur J Heart Fail 2004; 6: 151-9.
113. Nickenig G, Stablein A, Wassmann S, et al. Acute effects of ACE inhibition on coronary endothelial dysfunction. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2000; 1: 361-4.
114. Varin R, Mulder P, Tamion F, et al. Improvement of endothelial function by chronic ACE inhibition in heart failure. Circulation 2000; 102: 351-6.
115. Baykal Y, Yilmaz MI, Celik T, et al. Effects of antihypertensive agents, alpha receptor blockers, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers, on oxidative stress. J Hypertens 2003; 21: 1207-11.

ANDALUZ UNIVERSITY
MÉRIDA & JIQUILAN