

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Yrd. Doç. Dr. Serchat CHOUSEIN

**İZOLE RAT AORTASINDA FASUDİLİN  
VAZODİLATASYON ETKİSİNİN SODYUM  
NİTROPRUSSİD VE PAPAVERİN İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Ahmet İlksoy TURAN**

EDİRNE - 2015

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek ve yardımlarını gördüğüm, bana cerrahi sanatını öğreten değerli hocam Trakya Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Suat CANBAZ'a, tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Serhat HÜSEYİN'e, anlayışla eğitimime katkıda bulunan öğretim üyelerim sayın Prof. Dr. Turan EGE, Prof. Dr. Hasan SUNAR, Prof. Dr. Murat DİKMENGİL, Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL ve Op. Dr. Orkut GÜÇLÜ'ye, çalışmalarına katkıda bulunan Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Hakan KARADAĞ'a, bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan aileme, varlığı ve sevgisinden güç aldığım eşim Uz. Dr. Elif KIŞLAK TURAN' a, varlığı ile hayatımıza bambaşka bir renk katan kızım Gülce TURAN'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, teknisyenlere ve personele teşekkürlerimle...

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014-122 nolu proje olarak desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>ARTERLER</b>	<b>3</b>
<b>PERİFERİK ARTER HASTALIĞI</b>	<b>7</b>
<b>KORONER ARTER HASTALIĞI</b>	<b>13</b>
<b>PAPAVERİN</b>	<b>21</b>
<b>SODYUM NİTROPRUSSİD</b>	<b>23</b>
<b>FASUDİL</b>	<b>25</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>27</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>31</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>43</b>
<b>ÖZET</b>	<b>45</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>46</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>48</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>5-HT</b>	: 5-hidroksitriptamin
<b>AEAH</b>	: Alt Ekstremitte Arter Hastalığı
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Derneği
<b>AT-1</b>	: Anjiotensin-1
<b>AT-2</b>	: Anjiyotensin II
<b>cAMP</b>	: Siklik AMP
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>Cx</b>	: Sirkumfleks Arter
<b>DDKH</b>	: Damar Düz Kas Hücreleri
<b>EDHF</b>	: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
<b>EDKF</b>	: Endotel Kaynaklı Konstrüktör Faktör
<b>EDRF</b>	: Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör
<b>eNOS</b>	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>GEA</b>	: Gastroepiploik Arter
<b>İEA</b>	: İnférieur Epigastrik Arter
<b>İTA</b>	: İnternal Torasik Arter
<b>KABG</b>	: Koroner Arter Bypass Greft
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>LAD</b>	: Sol Ön İnen Arter
<b>MLC</b>	: Miyozin Hafif Zinciri
<b>MLCK</b>	: MLC kinaz
<b>MLCP</b>	: MLC fosfataz
<b>MLPCPh</b>	: Miyozin Hafif Zincir Fosfataz
<b>MYPT-1</b>	: Miyozin Fosfataz Hedef Protein Subunit 1
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit

<b>OksiHb</b>	: Oksihemoglobin
<b>PAF</b>	: Trombosit Aktive Edici Faktör
<b>PAH</b>	: Periferik Arter Hastalığı
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
<b>PGI2</b>	: Prostatiklin
<b>PI3K</b>	: Fosfatidilinositol 3- Kinaz
<b>RA</b>	: Radial Arter
<b>ROCK</b>	: Rho Kinaz
<b>SOD</b>	: Süperoksit Dismutaz
<b>SV</b>	: Safen Ven
<b>TASC</b>	: Atlantik Aşırı Dernekler Uzlaşısı
<b>TXA2</b>	: Tromboksan A2
<b>ÜEAH</b>	: Üst Ekstremitte Arter Hastalığı



## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı en önemli küresel sağlık sorunları arasındadır. Her alanda gelişen dünya ile birlikte obezitenin yaygınlaşması, fiziksel inaktivite, tütün tüketiminin artması ve psikososyal stresin yükselmesi gibi nedenlerden ötürü bu kardiyovasküler hastalıklar ölüm ve önemli kalıcı iş gücü kayıplarına neden olmaktadır.

Son 50 yıldır koruyucu önlemlerin, erken tanı ve tedavi seçeneklerinin artmasına rağmen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut vadeden başarılar elde edilememiştir.

Ayrıca bu alanda yapılan tedavi araştırmaları pek çok ülkenin toplam bütçesini geçmiştir. Her yeni çıkan molekül mucize ilan edilmekte önce yüksek araştırma maliyetlerine sonra da hekimlere ve halka tanıtım, pazarlama gibi yine yüksek maliyetlere mal olmaktadır. Sonrasında diğer organ sistemlerine olan yan etkileri ortaya çıkmakta ve yeni maliyetler yada kazançlar olarak geri dönmektedir.

Önemli olan mevcut olan ilaçların etkinliğinin iyileştirilmesi yada başka tedavilerde etkinliği kanıtlanmış ilaçların bu kardiyovasküler hastalıklarda etkinliğinin araştırılması olmalıdır. Böylece yeni molekül araştırılması için yukarıda bahsi geçen maliyetlerden kurtulmuş olunur.

Koroner arter hastalığının yegane etkin tedavi yöntemlerinden biri Koroner Arter Bypass Graft (KABG) operasyonudur. Burada amaç koroner arterlerdeki darlık sebebiyle iskemik kalan miyokard dokusunu yeniden kanlandırmak için darlığın proksimali ve distali

arasına greft koymaktır. Safen ven (SV), internal torasik arter (İTA), radyal arter (RA), gastroepiploik arter (GEA), lateral kostal arter, torakodorsal arterden biri veya birkaçı otojen greft olarak tercih edilmektedir. Operasyonun başarısında önemli olan da bu greftin açıklığıdır. Kalsiyum kanal blokerları (verapamil, diltiazem, nifedipin), nitratlar, fosfodiesteraz inhibitörleri (papaverin, milrinon), tromboksan A2 (TXA2) antagonsitleri (ilioprost) ve nicorandil bu konuda denenmiş ve kullanılan ilaçlardır (1- 6).

Periferik arter hastalığının tedavisinde ise önemli olan yürüyüş mesafesinin artırılması, vazoditasyon ve periferik direnci azaltarak revaskularizasyonun sağlanmasıdır. Bu amaçla uygulanan medikasyonun çoğu yukardaki ilaçlar olmakla beraber ilave olarak antilipidemikler, antitrobositer ve trombolitik ilaçlar kullanılmaktadır.

Bir protein kinaz inhibitörü olarak bulunan fasudil sonrasında günümüzde klinik olarak intrakranial hemoraji sonrası serebral vazospazm, pulmoner hipertansiyon ve Alzheimer tedavisinde kullanılan bir vazodilatatör ajandır (7, 8).

Bu çalışmamızdaki amaç günümüzde kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde sık kullanılan papaverin ve sodyum nitroprussid ile fasudilin karşılaştırılması ve bu çalışma sonunda kardiyovasküler hastalıklarda yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### ARTERLER

#### Fiziksel Özellikleri Ve Sınıflandırılması

Arterler lümeden dışarı doğru üç tabakadan oluşurlar. Sırasıyla tunica intima, tunica media ve tunica adventisyadır. Tunica intima en içteki katman olup bazal membran üzerine dizilmiş tek sıra endotelial hücrelerden oluşur. İntima tabakası yaş ve ateroskleroz gibi hastalıklara sekonder olarak kalınlaşabilir.

Endotelial hücreler içerdikleri 2 cins ultrastrüktürel yapılarıyla önemlidir. Wiebel-Palade cisimcikleri; von Willebrand faktörü salınmasıyla ilgili yapılardır (9). Endoteliumun angiogenesis, hemostazis, inflamasyon ve vasküler tonus ayarlanması ile ilgili görevleri vardır (10). Vasküler tonusun lokal regülasyonunda endotel tabaka; vazodilatör [Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EDRF), prostasiklin vs.] ve vazokonstriktör [TXA<sub>2</sub>, serbest radikaller, endotelin-1 (ET-1) vs.] maddeler salarak rol oynar ( Tablo1).

**Tablo 1. Endotelden salınan mediyatörler**

<b>Vazodilatör mediyatörler</b>
---------------------------------

Adenozin
Nitrik Oksit (NO)
Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EDRF)
Prostasiklin (PGI2)
Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EDHF)
<b>Vazokonstriktör mediyatörler</b>
Endotelin-1 (ET-1) Anjiyotensin II (AT-2)
Endotel Kaynaklı Konstruktör Faktör(EDKF)
Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)

Tunica media düz kas hücrelerinden oluşur. İçerdikleri aktin ve miyozin filamentleri ile düz kaslar kontraksiyon ve relaksasyon ile damar tonusunun ayarlanmasında görevlidir. Media tabakasındaki düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonu ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynarlar.

En dışta bulunan adventisya tabakası içinde sinirler, gevşek bağ dokusu, lenfatik kanallar ve vaso vasorum diye bilinen besleyici damarları içerir (11).

Çap ve fonksiyon olarak değerlendirildiğinde arterler üç grupta değerlendirilebilir (12). Aorta ve common iliak arterler gibi büyük elastik arterler diyastol sırasında kasılarak hidrostatik kan basıncının devamını sağlanmasına yardımcı olurlar. Koroner ve profunda femoral arterler gibi orta ve küçük musküler arterler kan akımının regüle ederler. Küçük arteriyoller de vasküler tonusu düzenlerler.

**Elastik arterler:** Aort ve büyük dallarını kapsarlar. Elastinden dolayı taze yapılarda sarı renkte izlenirler. Çapları 7 mm'den fazla ancak çaplarına göre duvarları incedir. En gelişmiş tabakaları tunika mediadır. Kanın kalpten uzaklaştırılmasını ve kalp atımı sonucu basınç dalgalanmalarını yumuşatırlar. Sistolde elastik lamina gerilir ve basınç değişimini azaltır, diyastolde elastik sıkışma arteryel basıncı düzenler. Kalpten uzaklaştıkça arter basıncı akım hızı, basınç değişkenlikleri azalır. Aort, a. karotis kommunis, a. subklavia, a. iliaka kommunis ve trunkus pulmonaris bu gruba girer.

**Musküler arterler:** Kanı organlara dağıtan ve en çok görülen arter tipidir. 2,5-7 mm çapındadırlar. Mediadaki düz kasların kasılmasına bağlı olarak kan akışı lokal hormon ve nöral uyarılarla ayarlanır. Elastik arterlerden musküler arterlere geçerken, elastik materyel azalır ve düz kas artar. Çok belirgin membrana elastica interna ve eksternaları vardır. A.ulnaris, a.renalis, a.hepatika ve a.brakialis bu gruba girer.

**Küçük arterler ve arterioller:** Kapillerlere kan akışını düzenleyen terminal arteriyal damarlardır. Duvarlarının genişliği lümenlerinin çapı kadardır. Endotel, tip III kollajen ve birkaç elastik lif içeren subendotelial bağ dokusu ile desteklenir (12).

## **PERİFERİK ARTER HASTALIĞI**

Periferik Arter Hastalığı (PAH) koroner arterler dışındaki damarların her türlü patolojisini kapsayan geniş bir terimdir. İnsan vücudunun aortadan perifere doğru kan akımını sağlayan arterlerinde meydana gelen akut ve kronik hastalıklara periferik arter hastalığı denir. Bu tanımın içine ekstrakraniyal karotis ve vertabral arter hastalığı, üst ekstremité arter hastalığı, mezenter arter hastalığı, renal arter hastalığı, alt ekstremité arter hastalığı, çoklu arter hastalığı girer (13).

Giderek artan oranda kalp hastasının vücudun başka bölgelerindeki, semptomatik ve asemptomatik, prognoz ve tedavi stratejisini etkileyebilen vasküler sorunlar açısından değerlendirilmelidir. PAH olan kişilerin olasılıkla KAH'dan ölüm ihtimali de bilinmektedir (14).

Ateroskleroz sistemik bir hastalık olduğundan hekimler olası çoklu organ hastalığını önlemek için tüm damar yataklarındaki ateroskleroz konusunda uyanık olmalıdırlar (15).

PAH'ın en sık sebebi ateroskleroz olmakla beraber endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilité ve konnektif doku hastalıkları da önemli sebepler arasındadır.

Periferik arterlerin aterosklerozu kronik, yavaş gelişen, arterlerin daralmasına neden olan bir rahatsızlıktır. Periferik dolaşımda aterosklerotik plaklar, arterlerin dallanma noktalarından sonraki proksimal kesimlerde veya bifürkasyonlarda olma eğilimindedirler. İnternal mammarian arter, radial arter gibi çok dal vermeyen arterler ateroskleroza karşı kısmen korunmuşlardır. Normal laminar akım, ateroskleroza koruyucu mekanizmaları destekler. Normal laminar kan akımının oluşturduğu shear stres, ateroskleroza karşı koruyucu olan süperoksit dismutaz (SOD) ve nitrik oksit sentetaz (NOS) gibi enzimlerin ekspresyonunu artırır (16). Laminar akımın bozulduğu bölgelerde ateroskleroz daha sık görülür. Bir arterden geçen kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler dirençle ters orantılıdır. Ateroskleroz,

stenoza yol açarsa, arterden geçen kan miktarı azalır. Stenozun, damar çapının kesitsel alanını %50'den fazla azalttığı durumlarda, stenozun proksimali ile distali arasında istirahatte de basınç farkı oluşur. İstirahatte basınç farkına yol açmayan lezyonlar, egzersize bağlı kan akımının arttığı durumlarda basınç farkına ve semptomlara yol açabilir. Her bir vasküler bölgede daralmanın derecesine bağlı olarak değişik şiddet derecesinde semptomlar oluşabilmekte birlikte birçok hasta yaşamları boyunca semptom vermeyecektir. Arasına akut olaylar meydana gelmekte olup sıklıkla tromboz, emboli veya bir ana arterin tıkanmasıyla ilişkilidir.

Endotel hasarı veya aktivasyonu, endotelin normal düzenleyici özelliklerini bozar ve anormal hücre fonksiyonları (endotel disfonksiyonu) ile sonuçlanır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir. Bu nedenle birçok vasküler hastalık endotel hücre yapısı ve fonksiyonundaki fizyopatolojik değişikliklerle birlikte.

### **Epidemiyoloji**

Framingham Offspring çalışmasında PAH insidansı ve prevalansının yaşlabirlikte arttığı saptanmıştır (17). Bazı çalışmalarda her iki cinsteki PAH prevalansı benzer olarak bildirilse de genellikle erkek/kadın PAH prevalansı oranı 2:1 olarak bildirilmektedir. Bu durum kısmen premenapozal dönemdeki kadınlarda östrojenin aterosklerozdan koruyucu etkisi ile açıklanabilir. Siyah ırk PAH için bağımsız bir risk faktörüdür (odds ratio 2,8) (18).

### **Risk Faktörleri**

Risk faktörlerinin öyküsü ve eşlik eden rahatsızlıkların bilinmesi zorunludur. Hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, sigara içme durumu ve kardiyovasküler hastalık öyküsü kaydedilmelidir (13).

**Sigara İçiciliği:** PAH gelişiminde en önemli değiştirilebilir risk faktörü sigara içiciliğidir. Edinburgh Arter çalışmasında sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre intermittan kladikasyonun 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (19).

**Diabetes Mellitus:** UKPDS çalışmasında (United Kingdom Prospective Diabetes Study) hipergliseminin ciddiyeti dışında diğer tüm nedenlerden bağımsız olarak DM süresinin de PAH riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20).

**Hipertansiyon:** Framingham Kalp Çalışmasında 160/95 mmHg'nin üzerindeki tansiyon değerlerinde intermittan kladiasyonun 3-4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (21).

**Hiperlipidemi:** Yapılan çalışmalarda total kolesterol seviyesinde 10mg/dL artışın PAH riskinde %5-10 artışa neden olduğu bulunmuştur. Framingham Kalp Çalışmasında 270mg/dL'nin üzerindeki total kolesterol seviyelerinde intermittan kladiasyonun 2 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (22).

**Hiperhomosisteinemi:** Hiperhomosisteinemi, oksidatif stresi ve endotelial disfonksiyonu artırarak ateroskleroza hızlandırır (23). Çalışmalar, homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan PAH için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

**Diğer Nedenler:** Kronik böbrek yetmezliğinin, artmış hematokrit ve artmış CRP düzeylerinin, artmış PAH riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (24).

### **Tedavi ve Genel Kurallar**

Hastanın tedavisi yaşam tarzı değişikliği, sigarayı bırakmaya odaklanma, her gün 30 dakika egzersiz, beden kitle indeksinin normalleşmesini ( $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve bir Akdeniz diyetini içermelidir. Kan basıncını kontrol için farmakolojik tedavi ilave edilebilir. Hedeflenen LDL kolesterol ( $<2,5 \text{ mmol/L}$  [ $100 \text{ mg/dL}$ ]) mümkünse  $<1,8 \text{ mmol/L}$  ( $<70 \text{ mg/dL}$ ) düzeyine ulaşmak için lipit düşürücü tedavi kullanılır. Diyabet hastalarında  $<7\%$  düzeyinde glikolize hemoglobin (HbA1c) hedefine ulaşmak için kan şekeri kontrol altına alınmalıdır.

**Sigaranın bırakılması:** Sigara içimi PAH için önemli bir risk faktörüdür (25). Toplum genelinde sigara içimi alt ekstremite arter hasatalığı (AEAH) riskini iki ile altı kat artırmıştır (26). Halen sigara içen AEAH hastalarında amputasyon riski, postoperatif komplikasyonlar ve ölüm riski artmıştır (27).

**Lipit düşürücü ilaçlar:** Statinler yalnızca veya KAH'nin eşlik ettiği PAH olgularında mortalite, kardiyovasküler olaylar ve inme riskini azaltmaktadır. Bir çalışmada [Heart Protection Study (Kalbi Koruma Çalışması)], PAH mevcut 6748 katılımcı, beş yıllık izlemde simvastatin yaş, cinsiyet veya serum lipit düzeylerinden bağımsız olarak başlıca kardiyovasküler olaylarda önemli oranlarda olmak üzere %19 göreceli, %6,3 mutlak azalmaya neden olduğu görülmüş (28).

**Antitrombositer ve antitrombotik ilaçlar:** Antitrombositer ilaçlar damar hastalıklarından ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve yine ölümcül olmayan inmenin görülme sıklığında %23 oranında azaltmaktadır (29).

Düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) en azından daha yüksek günlük dozlar kadar etkiliydi. AEAH olan 6452 hastayı içeren bir altgrupta yapılan randomize CAPRIE (İskemik Olaylar Riski altındaki Hastalarda Klopidoğrele karşı Aspirin) çalışmasında, aspirinle karşılaştırmalı olarak klopidoğrel'in etkinliği incelenmiştir. 1,9 yıllık izlemde AEAH grubunda damar hastalıklarından ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve yine ölümcül olmayan inmenin yıllık kombine görülme sıklığı, klopidoğrel ve aspirin gruplarında sırasıyla %3,7 ve %4,9 idi. Klopidoğrelle %23,8 oranında anlamlı bir azalma olmuştur. Bu yararların çalışmaya alınan KAH ve inme hastalarından daha yüksek düzeyde olduğu görünmüştür. İkili antitrombositer tedavinin küçük çaplı yararları artan kanama riski nedeniyle AEAH olanlarda bu ilaçların önerilmesini haklı göstermemektedir (13,30,31).

**Antihipertansif ilaçlar:** Hipertansiyonu olan hastaların tansiyonu yeterince kontrol altına alınması gerekir (32). Genellikle tansiyon  $\leq 140/90$  mmHg olmalı, ancak diyabet veya kronik böbrek hastalığı olanlar da ise  $\leq 130/80$  mmHg'nin hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak bu sonuncu hedef son zamanlarda tartışılmaktadır (33).

### **Üst Ekstremitte Arter Hastalığı (ÜEAH)**

Üst ekstremitelerde aterosklerotik lezyonlar en çok subklavyen artere ve brakioyosefalik arter gövdesine yerleşmektedir. Ancak üst ekstremitte arter sisteminin farklı düzeylerini tutan birçok patoloji ÜEAH'ye neden olabilmektedir. Subklavyen arteri tıkaçıcı hastalık kendini ençok her iki koldan ölçülen kan basınçlarının farklı olmasıyla belli etmektedir. Aradaki farklılığın  $\geq 15$  mmHg olması kuvvetle subklavyen arter darlığından kuşkulandırır.

### **Tedavi**

Artan bir ölüm riski altında olduklarından asemptomatik hastalar da olmak üzere ÜEAH olanların tümüne ateroskleroza ilişkin risk faktörlerinin kontrolü teklif edilmelidir (34).

Semptomatik hastalar için endovasküler ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur.

İleri yaş, yüksek cerrahi risk, sternotomi geçmişi veya kalsifiye olmuş ascenden aort transtorasik cerrahi yaklaşımın uygulanmasını engelleyebilir. Bu olgularda bir ekstraanatomik veya endovasküler yaklaşım uygulanabilmektedir (35).

### **Alt Ekstremitte Arter Hastalığı (AEAH)**

Benzer boyutta ve hastalık ilerleme düzeyinde olsa bile hastalık belirtileri ve şiddet derecelerinin hastadan hastaya değişebilmesi önemlidir.

AEAH'nin en tipik belirtisi yürümeyle baldırlarda artan ve istirahatle hemen geçen ağrıyla karakterize aralıklı kladikasyondur. Daha proksimal düzeydeki arter tıkanıklığında (örn: aortoiliyak segmentte) hastalar ağrının uyluklara ve kalçalara yayıldığından yakınabilirler.

AEAH'nin en şiddetli klinik belirtisi kritik bacak iskemisi olup istirahatte iskemik ağrı, somut olarak tıkaçıcı arter hastalığıyla ilişkilendirilebilen iskemik lezyonlar veya kangren olarak tanımlanır.

AEAH'nin klinik evrelendirilmesi Tablo 2 'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Alt Ekstremitte Arter Hastalığında klinik evrelendirme (Rutherford ve Fontaine sınıflandırmaları )**

<b>R u t h e r f o r d Semptomlar Sınıflandırması</b>		<b>Fontaine Sınıflandırması</b>
<b>Katagori 0, Evre 0</b>	Aseptomatik	Evre 1
<b>Katagori 1, Evre 1</b>	Hafif kladikasyon	Evre 2a
<b>Katagori 2, Evre 1</b>	Orta dereceli kladikasyon	Evre 2b
<b>Katagori 3, Evre 1</b>	Ciddi kladikasyon	Evre 2b
<b>Katagori 3, Evre 1</b>	Ciddi kladikasyon	Evre 2b
<b>Katagori 4, Evre 2</b>	İskemik istirahat ağrısı	Evre 3
<b>Katagori 5, Evre 3</b>	Minor doku kaybı	Evre 4
<b>Katagori 6, Evre 4</b>	Major doku kaybı	Evre 4

## **Tedavi**

AEAH'si olanların hepsinde ileride oluşacak KVH olaylar riski yüksektir. Prognozu iyileştirmek için genellikle ikincil korunma zorunludur. Asemptomatik AEAH'si olanlarda profilaktik revaskülarizasyon için hiçbir gereklilik yoktur.

**Konservatif tedavi:** Aralıklı klodikasyonu olan hastalarda konservatif tedavinin amacı semptomları iyileştirmektir (örn: yürüme mesafesi ve konforu). Yürüme mesafesini artırmak için halen egzersiz terapisi ve ilaç tedavisi olmak üzere iki strateji kullanılmaktadır.

**Egzersiz terapisi:** AEAH olanlarda semptomları iyileştirme ve egzersiz kapasitesini artırma açısından egzersiz terapisi etkili olmaktadır. Egzersizin, total yürüme yetisinde yaklaşık % 50-200 oranında iyileşme ile en uzun yürüme mesafesini artırdığını göstermiştir. Yürüme mesafeleri de anlamlı derecede iyileşmiştir. İki yıl kadar iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür. En iyi kanıtlar gözetim altında kısa süre düzenli ve yoğun egzersiz terapisi çalışmalarından elde edilmiştir.

**İlaç tedavisi:** Birkaç farmakolojik yaklaşımın aralıklı klodikasyonu olan hastalarda yürüme mesafesini artırdığı bilinmektedir (13).

- Silostazol
- Naftidrofuril
- Pentoksifilin
- Karnitin ve propiyonil-L-karnitin
- Buflomedil
- Papaverin
- Antihipertansif ilaçlar
- Lipit düşürücü ilaçlar
- Antitrombositer ilaçlar

**Alt ekstremite arter hastalığının endovasküler tedavisi:** Son on yılda AEAH olanların tedavisi için kullanılan endovasküler revaskülarizasyon hızla gelişmiştir. Giderek artan sayıda merkez, damar cerrahisiyle karşılaştırıldığında düşük morbidite ve mortalitesi nedeniyle ilk olarak endovasküler yaklaşımı tercih etmekte, başarısızlık durumunda kullanılmak üzere cerrahi seçenek muhafaza edilmektedir.

Revaskülarizasyon gerektiğinde tüm aortoiliyak TASC A-C (TASC: Atlantik Aşırı Dernekler Uzlaşısı) lezyonlarında ilk olarak endovasküler strateji önerilmektedir.

Eşlik eden ağır hastalıkları olanlarda deneyimli bir ekip tarafından gerçekleştirildiği takdirde aortoiliyak TASC D lezyonlarında birincil olarak endovasküler yaklaşım düşünülebilir.

Aortoiliyak lezyonlar için geçici stentleme yerine birincil stentleme düşünülebilir.

**Cerrahi:** Damar cerrahisi alt ekstremitte iskemisi için farklı revaskülarizasyon teknikleri sunmaktadır.

Yaygın aortoiliyak hastalık için genellikle aorto-biiliyak veya aorto-bifemoral bypass önerilmektedir. Diğer ekstraanatomik cerrahi seçenekler aksillo(bi)femoral veya torasik(bi)femoral bypassı içerir. Cerrahi strateji lezyonun yerleşimi ve teknik olanaklara bağlıdır. Aortofemoral baypasla karşılaştırıldığında ekstraanatomik baypaslar daha düşük damar açıklık oranları ve daha yüksek komplikasyon riskine sahiptir. Aortobifemoral baypas için on yıllık birincil damar açıklığı oranları % 80 ila % 90 arasında değişmektedir (36).

Otolog ven greftleri (in situ veya revers ven grefti veya karşı taraftaki safen veni kullanarak) en iyi damar açıklık oranları sağlamaktadır (37). Otolog ven bulunamazsa yapay greftler kullanılabilir.

## **KORONER ARTER HASTALIĞI**

Koroner arter hastalığı (KAH), kalbin kan akımını sağlayan koroner arterleri etkileyen patolojileri kapsamakla birlikte en sık aterom adı verilen tıkaçıcı özellikte plak gelişimi ile karakterize ateroskleroz ile oluşmaktadır. Tutulan arterin kanlandığı miyokard alanında iskemisi ile karakterize, ani ölüm, stabil veya unstabil angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, ritim ileti bozukluğu ve benzeri klinik bulguları olan, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam eden bir hastalıktır.

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar toplam hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturacak ve Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci sırayı alacaktır (38).

### **Koroner Arterler**

Normal bir kalpte arteriyel dolaşım aortadan ayrılan sağ ve sol koroner arterden sağlanmaktadır. Sol ana koroner arter sol ventrikül ön yüzüne geldiğinde sol ön inen koroner arter (LAD) ve sirkumfleks arter(Cx) olmak üzere iki dala ayrılmaktadır. Sağ ana koroner arter ise kalbin apeksine doğru sağ arka inen koroner arter olarak devam etmektedir (39). Klinikte sol koroner arterin iki ana dalı ve sağ koroner arterdeki aterosklerotik lezyona göre hastalığın şiddeti belirlenir.

Koroner arter lümen içi darlık derecesi bazı kaynaklarda %50 ve üzerinde olduğunda kritik darlık olarak değerlendirilmektedir (40). Bazı kaynaklarda %70 ve üzeri kritik olarak değerlendirilmektedir (41).

- RCA dominant hastalarda;

Tek damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin herhangi birinde %50 ve üzeri darlık

İki damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin herhangi ikisinde %50 ve üzeri darlık

Üç damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin üçünde %50 ve üzeri darlık

- RCA non-dominant hastalarda;

Tek damar hastalığı: RCA, CX ve LAD'nin herhangi birinde %50 ve üzeri darlık

İki damar hastalığı: CX veya LAD ve RCA'da %50 ve üzeri darlık

Üç damar hastalığı: LAD ve CX veya LAD, CX ve RCA'da %50 ve üzeri darlık

- LMCA damar lezyonları ayrı olarak değerlendirilir.

### **Epidemiyoloji**

2008 yılında 17 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile öldüğü, 3 milyondan fazla ölümün 60 yaştan önce olduğu tespit edilmiştir. Erken yaş ölümlerinde ise kardiyovasküler nedenler gelişmiş ülkelerde %4 oranında iken gelişmekte olan ülkelerde %42 oranında görülmektedir (42). Kardiyovasküler hastalıklar içerisinde koroner arter hastalığı kadınlarda %38 erkeklerde %42 oranında en büyük grubu oluşturmaktadır. 2010 yılı Amerikan Kalp Derneği verilerine göre 20 yaş üstünde koroner arter hastalığı prevalansı %6,2 iken, myokard infarktüsü öyküsü %2,9 olarak tespit edilmiştir. Kadın ve erkeklerin yaşam boyunca koroner arter hastalığı gelişme riskinin %32 ve %49 olduğu tahmin edilmektedir (43). TEKHARF çalışması KAH'nın Türkiye'deki durumu hakkında bilgi vermektedir; erişkin nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı %3,8'dir. Ancak hastalığın klinik bulgular vermeye başladığı yaş grubuna bakıldığında, örneğin 60-69 yaş grubunda prevalansın %14'ü aştığı gözlenmektedir (44,45). Ülkemizde koroner mortalite, 45-74 yaş kesimi

karşılaştırılınca, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyelerdedir. Türkiye’de ulusal düzeyde %21,7 ve tüm yaş gruplarında kadınlarda % 22,9 ve erkeklerde % 20,7 ile birinci ölüm nedeni iskemik kalp hastalığıdır (46).

### **Risk Faktörleri**

Hastalığın oluşumunda etkili olabilecek 300’den fazla risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte bunlar içerisinde tüm toplumlarda en sık rastlanılan, tek başına bağımsız risk faktörü olan ve modifiye edilmesi ile koroner arter hastalığında azalma görülen risk faktörleri majör risk faktörü kabul edilmektedir (42). Tablo 3 ve 4’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan majör ve minör risk faktörleri verilmiştir.

**Tablo 3. Koroner arter hastalığı majör risk faktörleri**

<b>Modifiye edilebilen majör risk faktörleri</b>	<b>Modifiye edilemeyen majör risk faktörleri</b>
<b>Hiperlipidemi</b>	<b>Cinsiyet</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Aile öyküsü</b>
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Etnik yapı</b>
<b>Obezite</b>	<b>Yaş</b>
<b>Fiziksel inaktivite</b>	
<b>Yağlı beslenme tarzı</b>	
<b>Hipertansiyon</b>	
<b>Düşük sosyekonomik düzey</b>	

<b>Psikiyatrik hastalık</b>	
<b>Psikososyal stres</b>	
<b>Alkol kullanımı</b>	
<b>Lipoprotein (a)</b>	
<b>Sol ventrikül hipertrofisi</b>	

**Tablo 4. Koroner arter hastalığı minör risk faktörleri**

<b>Minör risk faktörleri</b>
<b>Homosistein yüksekliği</b>
<b>İnflamatuvar marker yüksekliği (CRP)</b>
<b>Koagülasyon bozuklukları</b>

**Yaş:** Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için en güçlü bağımsız risk belirteci yaşır (47). Erkeklerde  $\geq 45$  yaş, kadınlarda ise  $\geq 55$  yaş üstünde olmak koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (48).

**Cinsiyet:** Her iki cinste de majör risk faktörleri aynı olmasına rağmen ateroskleroz erkeklerde kadınlara daha önce başlamaktadır. Buna bağlı olarak kadınlarda aterosklerozun ciddi komplikasyonları da erkeklere göre daha ileri yaşlarda görülmektedir (49, 50). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda genç kadınlarda da mortalite ve morbidite sebepleri arasında koroner arter hastalıklarının giderek arttığı izlenmektedir. Bunun sebebinin kadınlar arasında obezite, metabolik sendrom ve sigara içiciliğinin giderek artması olduğu düşünülmektedir (50).

**Diyabetes mellitus:** DM, KAH'ın bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski 2-6 kat artmış bulunmuştur (51).

**Hipertansiyon:** Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir. HT sadece KAH için değil aynı zamanda kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, inme ve böbrek yetersizliği için de çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur (52).

**Sigara:** Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha fazla artışına neden olur. Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 ve kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH'a bağlı olaylarda düşüş gözlenir (53).

**Aile hikayesi:** Birinci derece erkek akrabalarda <55 yaşta, birinci derece bayan akrabalarda <65 yaşında koroner arter hastalığı varlığı; koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilir. Erken yaşta koroner arter hastalığı olan akraba sayısı arttıkça ve koroner arter hastalığının saptanma yaşı azaldıkça, risk daha çok artar (54).

**Obezite:** Koroner arter hastalığının önde gelen prediktörü olup, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler mortaliteyi artıran HL, HT ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Günümüzde obezite vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması şeklinde tanımlanır.

**Sedanter yaşam:** Egzersiz KAH'dan koruyucu etkisi olan HDL düzeyini arttırarak, ateroskleroz progresyonunu engellemiş olur (55).

### **Koroner Arter Bypass Greft Cerrahisi (KABG) ve Kullanılan Greftler**

Koroner arter bypass greft (KABG) operasyonları, kalp damarlarının darlık olan kısmının distaline yeterli kan akışı sağlayarak, bu damarların beslediği bölgelerdeki iskemik miyokardın kanlanması ve böylece myokardın daha iyi kasılmasını sağlayarak hastanın fonksiyonel kapasitesini arttırmakta ve iskemik göğüs ağrılarını ortadan kaldırarak yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin artmasına yardımcı olmaktadır.

İnternal torasik arter, radial arter, gastroepiploik arter, inferior epigastrik arter (İEA), lateral kostal arter, torakodorsal arter ve SV biri veya birkaçı otojen greft olarak tercih edilmektedir. Operasyon esnasında hazırlanan bu otojen greftler daha önceden bypass yapılması düşünülmüş hedef damar ya da damarlara anastomoz edilir. Greft seçiminde; hastanın yaşı, öyküsü, hastanın koroner arterlerindeki tutulumun yeri ve yaygınlığı, hastadaki greft olarak kullanılacak damar durumu göz önünde bulundurulur. Ayrıca operasyonun yapıldığı merkez ve cerrahın görüşü de etkilidir.

### **Greftler**

Operasyonun başarısında önemli olan konulan bu greftlerin açık kalmasıdır. Koroner arter bypass greft operasyonunda kullanılan greftlerin yapısal ve fizyolojik özelliklerinin bilinmesi operasyonun kısa ve uzun dönem başarısına katkı sağlar. Bununla birlikte operasyon

sırasında mekanik veya farmakolojik nedenlerle oluşabilecek olan greft spazmı erken çözülmez ise kısa ve uzun dönem greft açıklığını olumsuz etkileyebilir (3). Bu sebeple operasyon sırasında ve sonrasında kullanılan farmakolojik ajanların etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Gerektiğinde uygun damar gevşetici ajanları en uygun yolla kullanarak greft kan akımını iyileştirebilir ve greftte yapısal hasarlar en aza indirilerek uzun dönem açık kalma oranları artırılabilir. Koroner arter bypass greft operasyonlarında kullanılan arteriyel greftler ve venöz greftler arasında uzun dönem açıklık oranlarını etkileyebilecek temel histolojik farklılıklar bulunmaktadır. Her iki tip greftin temel histolojik özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

	Ven	Arter
<b>Endotel hücreleri</b>	Daha büyük, daha ince, subendotelyal yapı ile zayıf bağlantı	Daha küçük, daha kalın, subendotelyal yapı ile güçlü bağlantı
<b>Tunica intima</b>	Permeabilite artmış	Permeabilite azalmış
<b>Membrana elastica interna</b>	Gelişmemiş	İyi gelişmiş
<b>Medya</b>	İnce	Kalın
<b>Lamina elastica</b>	Yok	Var
<b>Medial düz kas hücreleri</b>	Az sirküler ve longitudinal yerleşim, kollajenle geniş olarak ayrılmış dizilim	Sirküler yerleşim, kollajen, elastik lifler ve matriksle düzenli dizilim
<b>Vazovazorum</b>	Çok anastomozlu	Daha az anastomozlu
<b>Kapaklar</b>	Var	Yok
<b>Vazoaktif bileşenlere cevap</b>	Az duyarlı	Fazla duyarlı
<b>Beslenme</b>	Vazovazorumlardan	Vazovazorum ve lümeden
<b>EDRF salgılama</b>	Yok	Var
<b>Maruz kalınan basınç</b>	Düşük (venöz)	Yüksek (sistemik)

**Tablo 5. Arteriyel ve venöz greftlerin temel histolojik özellikleri (56)**

**Arteriyel greftler:** Koroner arter bypass greft operasyonlarında 1980’lerin başından beri en çok safen ven kullanılmıştır. Ancak safen ven grefti ile İTA’nın uzun dönem açık kalma sonuçları karşılaştırıldığında İTA’nın üstün olması cerrahları İTA kullanmaya yöneltmiştir (57). Yapılan çalışmalar ven ve arteriyel greftler arasında bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bu farklılıklar;

1. Venin yapısı düşük basınca duyarlı iken arter yapısı daha yüksek basınca duyarlıdır.
  2. Arter endoteliumu EDRF'i daha fazla salgılayabilir (58).
  3. Ven duvarları vazo vazorumlarla beslenirken, arteriyel duvarlar vazo vazorumların yanında arteriyel lümeninde beslenebilirler (59).
  4. Venler arterlere göre vazoaaktif maddelere daha duyarlıdır (60).
- Koroner arter bypass greft operasyonlarında kullanılabilecek olan arteriyel greftler özelliklerine göre de üç tipe ayrılır (Tablo 6).

**Tablo 6. Arteriyel greftlerin fonksiyonel sınıflaması (56)**

<b>Tip 1</b>	<b>Tip 2</b>	<b>Tip 3</b>
<b>Somatik Arterler</b>	<b>Splanknik Arterler</b>	<b>Ekstremitte Arterleri</b>
Az Spastik	Spastik	Spastik
İnternal torasik arter	Gastroepiploik arter	Radial arter
İnferior epigastik arter	Splenik arter	Ulnar arter
Subskapular arter	İnferior mezenterik arter	Lateral sirkumfleks arter
İnterkostal arter		

Anatomik açıdan bakıldığında somatik arterler vücut duvarına kan veren arterlerdir. İTA bu tip arterlerin prototipini oluştururken interkostal arterler ve subskapular arter de bu gruba dahildir ve kontraksiyon özellikleri İTA'ya benzerlik gösterir. İEA muskuler yapıya sahip olmasına rağmen farmakolojik reaktivitesi İTA'ya benzerlik göstermektedir ve embriyolojik kökeni de İTA ile aynıdır. Bu nedenle İEA'yı tip 1 arterler sınıfına almak uygundur. Tip 1 arterlerin özelliklerine bakacak olursak spazm özelliklerinden başka tercih edilmelerindeki en önemli sebep ölçü ve uzunlukları koroner greftlemeye uygun olmasıdır.

Splanknik arterler viseral organların kanlanmasını sağlarlar. Tip 2 arterlerin prototipini sağ GEA oluştururken, inferior mezenterik arter ve splenik arterler de bu sınıfa girmektedirler. Çeşitli koşullarda sindirim organlarının fonksiyonlarına uyum sağlayabilmek için bu damarların akımlarında önemli değişiklikler olmaktadır. Akımları gastrointestinal sistem aktivasyonu ile artarken, adrenerjik deşarjla sonuçlanan durumlarda azalır. Bu nedenle bu tip arterler vazospazma daha eğilimlidirler.

Tip 3 arterler ekstremitelerde yer alırlar. RA'in prototipini oluşturduğu bu gruba ulnar arter ve lateral femoral sirkumfleks arter de girmektedir. Tip 3 arterler somatik arterler ile karşılaştırıldıklarında vazospastik potansiyelleri daha fazladır. Tip 2 ve tip 3 arterler vazospazma daha eğilimli olduklarından daha aktif farmakolojik müdahale gerektirirler (56).

1-İnternal torasik arter: Günümüzde arteryel greftler içinde üstün açık kalma oranına sahip olduğu için en sık kullanılan ve uzun dönem sonuçları en iyi bilinen damar İTA'dır (61). Her iki İTA, subklavyan arterin ikinci dalı olan tiro-servikal trunkusun (1. dal vertebral arterdir) hemen karşısından çıkar. İnternal torasik arterler her iki tarafta sternal sınırın 1-2 cm lateralinde ve sternuma paralel olarak aşağı doğru seyrederek. İTA'ya eşlik eden iki yandaş ven proksimalde birleşerek İTA'nın medial kısmında seyredip, sonuçta kendi tarafındaki brakioyosefalik vene dökülen tek bir ven oluşturur. İTA kostaların kıkırdak kısımlarının hemen altında seyrederek ve pariyetal plevra ile örtülüdür. Arter ve plevra arasında 3. kostal kıkırdağa dek derin bir fasya tabakası vardır.

İnternal torasik arter greftinin akımı parabolik laminar akım şeklindedir. Bu akım karakteristiğinden dolayı İTA'daki duvar shear stres düzeyi venlere göre daha yüksektir. Bu durum intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişimini azaltır (62, 63). Ateroskleroz gelişimi 15-21 yıl boyunca görülmemiştir (64).

Yapılan çalışmalarda LAD'e anastomoz edilen İTA'da erken dönem açıklık oranlarının %95, 10 yıllık açıklık oranlarının ise %80-90 arasındayken (65), SV greftlerinde bu oranın % 35-40 (66) olduğu gösterilmiştir. Sol ve sağ İTA greftlerinin LAD anastomozunda birbirlerine üstünlükleri tespit edilememiştir (67). Yapılan çalışmalar İTA'nın açıklık oranındaki bu farklılığın damarın endotel özelliğine bağlı olduğunu göstermiştir. İTA endoteli'nin NO ve prostasiklin salınımı özelliğinin bulunması greftte trombüs oluşumuna, intimal kalınlaşmaya ve vazokonstriksiyona engel olmaktadır (68, 69). NO üretimi ve salınımı, safen ven greftlerine göre İTA'da daha fazladır (70).

2-Radial arter: Günümüzde İTA'dan sonra en sık kullanılan arteryel grefttir. Radial arter, brakial arterin distal iki uç dalından biridir. Ortalama 20 cm uzunluğunda ve 1,5-3 mm çapında olan muskuler bir arterdir. El bileğinin distalinde ulnar arter ile birlikte süperior ve inferior palmar ark'ı oluştururlar. Süperior palmar ark parmakların ana kan akımı desteğini

sağlar ve asıl olarak ulnar arterden beslenir. Birçok olguda RA güvenli bir şekilde çıkarılabilir çünkü ulnar arter yeterli kan akımını sağlar.

Radial arterin media tabakası yoğun olarak vasküler düz kas içerdiğinden hazırlanması esnasında vazospazm olabilir. Buna rağmen radial arter kullanılan hastalarda uzun dönem greft açıklığı ve yaşam sağlandığı görülmüştür (71).

Raynauld hastalığı veya fenomeni olan ve ileride hemodiyaliz gereksinimi olabilecek kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda radial arter çıkarılmamalıdır.

3-Gastroepiploik arter: Sağ GEA arter, gastroduedonal arterin en büyük dalı olup hepatic arterden çıkmaktadır. Genellikle pediküllü olarak çıkarılıp, kalbin inferior ve lateral duvarlarını revaskülarize etmek için kullanılır. Bununla birlikte çıkartılırken laparotomiye ihtiyaç olması, insizyonel herni riski, obez hastalarda teknik problemler, gastrik operasyon geçirmiş hastalarda greftin kullanılmaması, daha sonraki abdominal operasyonlarda greftin zarar görmesi ve spazma çok müsait olması en büyük dezavantajlarıdır (72).

4-Inferior epigastrik arter: Inferior epigastrik arter, bilateral olarak inguinal ligamentin hemen proksimalinde eksternal iliak arterin medial kısmından çıkar ve başlangıçta inguinal kanalın posterior duvarı ile yakın ilişki içinde, abdominal inguinal halkanın medial kısmındaki ekstraperitoneal doku arasında yer alır. Inferior epigastrik arter yandaş venleri ile birlikte yukarı ve mediale, umbilikusa doğru yükselişini sürdürür. Transvers fasyayı deldikten sonra linea semisirkularis önünden rektus kompartmanına girer ve daha sonra vertikal olarak yükselir. Superior epigastrik arter ile çok sayıda anastomoz yaparak sonlanır.

Buche ve ark. (73) erken dönemde %97,4, 12 ayda %91 açıklık oranı bildirmişlerdir.

### **Ven Greftleri**

**Büyük safen ven (*Vena saphena magna*):** Günümüzde KABG cerrahisinde İTA ile birlikte kullanımı en yaygın olan grefttir. SV'nin kolay ulaşılabilir olması, çıkarılma kolaylığı ve spazma karşı dirençli olması gibi avantajları vardır. Buna karşın patens oranlarının düşük olması, distal ve proksimal uçlar arasında çap uyumsuzluğu, varikozite, skleroz gelişimi, özellikle periferik arter hastalığı olan olgularda yara yeri iyileşmesi ile ilgili sorunların gelişebilmesi dezavantajlarıdır.

Çoğu safen ven greftinde diffüz intimal kalınlaşma görüldüğü halde geç oklüzyon nedeninin daha çok greft aterosklerozundan kaynaklandığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak greftin hazırlanma esnasındaki ve operasyon sonrasında maruz kaldığı yüksek kan basıncına bağlı intimal hasarlanma olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle koroner bypass için hazırlanan safen ven greftlerinin bütünlüğünün korunması, özellikle de endotelin korunması büyük önem taşımaktadır (74).

Büyük SV, ayak bileğinden inguinal bölgeye kadar uzanır. Safen sinir büyük SV'e yandaş seyrettiğinden çıkartılma esnasında hasarlanırsa postoperatif dönemde uyuşukluk veya hipoestezi gözlenir.

Postop 1. yıl ven duvarının intimasında düz kas hücrelerinde proliferasyon başlar. Bu durum angiografik olarak greft çapının %25-30 daralması olarak görünür. Her takip eden yıl intimal hiperplazi gelişir ve yıl başına %2 greft oklüzyonu meydana gelir (75).

**Küçük safen ven (*Vena safena parva*):** Bu alternatif ven grefti yüz üstü pozisyonda kalça fleksiyonda, uyluk ve diz içe rotasyonda iken (lateral yaklaşım) veya kalça fleksiyonda iken uyluğu yukarı kaldırmak suretiyle (aşağı yaklaşım) ile çıkarılabilir. Cilt insizyonuna Aşil tendonu ile lateral malleol arasından başlanır. Diseksiyona proksimale doğru ilerlenir. Bu esnada sural sinirin hasarlanmamasına dikkat edilmelidir.

**Sefalik ven:** Sefalik ven KABG operasyonlarında kullanılan diğer bir grefttir. Buna karşın greft olarak kullanımında patensi, diğer ven ve arteriyel konduitlelerden düşük olduğundan son seçenek olarak düşünülmektedir.

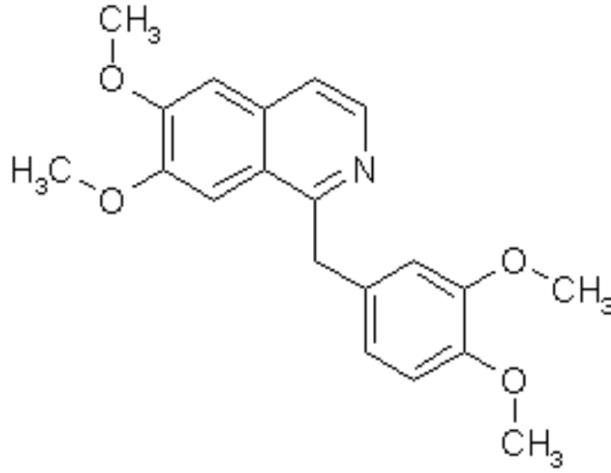
## **PAPAVERİN**

Direkt etkili periferik vazodilatatörler grubunda sınıflandırılır. Bu grupta bulunan ilaçlar sadece damar düz kaslarını değil, diğer yapıların da (mide bağırsak kanalı, uterus ve üreterler gibi) düz kaslarını gevşetirler. Bunlara müskülotrop vazodilatatörler adı verilir.

Damarlar ve diğer düz kaslı yapılarda spazm hali mevcut ve diğer düz kas hücreleri kasılmış durumda iseler, bu ilaçların gevşetici etkileri daha belirgin bir biçimde ortaya çıkar. Bundan dolayı, direkt etkili vazodilatatör ilaçlar spazmolitik veya antispazmolitik ilaçların bir tipini teşkil ederler (76).

Afyon içinde yaklaşık %1 oranında bulunan ve ondan veya haşhaş kapsülünden elde edilen bir alkaloiddir. Kimyaca izokinolin türevidir (76).

Şekil 1'de papaverinin kimyasal yapısı gösterilmiştir.



**Şekil 1. Papaverinin kimyasal yapısı**

### **Papaverinin Farmakolojik Özellikleri**

**Farmakodinamik özellikler:** Bütün düz kaslı yapıları gevşetebilir. Direkt etkisiyle düz kasları gevşeten ilaçların en eskisidir. Beyin damarları üzerinde diğer ilaçların çoğuna göre daha güçlü vazodilatatör etkisi vardır. Aşırı dozda verildiğinde, kalpte iletim bozukluğuna bağlı aritmilerin oluşmasına neden olur. Sözü edilen kardiyak etkileri yönünden kinidine benzer (76).

Papaverinin damar ve diğer yapıların düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici nitelikteki etkilerinin hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bu enzim hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP'nin yıkılması sonucu oluşan ve ikinci ulak görevi yapan cAMP'yi inaktive eder. Papaverin etkisi altında cAMP'nin inaktivasyonunun azalması, hücre içinde konsantrasyonun artması damar düz kaslarının gevşemesine ve miyokard hücrelerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca papaverin endojen

adenozinin alımını bloke ederek onun vazodilatatör etkinliğini artırır. Hücreye kalsiyum girişini engelleyebilir (76).

Bazı organlarda gevşetici etkisinin mitokondrilerde oksidasyonun inhibisyonu sonucu olduğu gösterilmiştir.

**Farmakokinetik özellikler:** İntravenöz ve intraarteryel yolla verilen papaverin etkisini hemen gösterir. Oral yoldan verildiğinde mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe edilir (76). Papaverin karaciğerde süratle metabolize olur ve idrarla fenolik metabolitlerin glukuronid konjugeleri şeklinde atılır. Proteine %90 oranında bağlanır. İdrarla inaktif formu çıkar. Yarı ömrü 0,5-2 saat arasında değişir. Bazen 24 saate kadar uzayabilir.

### **Papaverinin Endikasyonları**

Periferik vazodilatatör ve müskülotrop spazmolitik etkilidir. Gastrointestinal spazmlar, safra kolikleri, periferik tromboemboli, bronşiyal astım, Raynaud hastalığı, Burger hastalığı, Parkinson, akut vazospastik hastalıklar (hipertansif ansefalopati, preeklampsi, toksemi) ve yeni doğanların pilor spazmında endikedir (76). Papaverin arteryel greftlerin hazırlanması esnasında antispazmodik olarak en sık kullanılan maddelerden biridir (77, 78).

### **Papaverinin Kontrendikasyonları**

Papaverin yüksek dozlarda atrioventriküler node ve intraventriküler kondüsyonu deprese edebilir ve bunun sonucu ventriküler orjinli prematür kontraksiyonlar veya paroksizmal taşikardiler şeklindeki geçici ektopik ritimlere yol açar (76).

### **Papaverinin Yan Etkileri**

Yüz ve boyunda kızarma, terleme, bulantı, başdönmesi, başağrısı, hafif uyuşukluk hali, iştahsızlık, mide bozukluğu, kabızlık veya ishal ve alerjik cilt döküntüleridir. Papaverinin hepatotoksik etkiside vardır. İntravenöz injeksiyonu hızlı yapılırsa aritmilere neden olabilir. Glokom krizini başlatabilir.

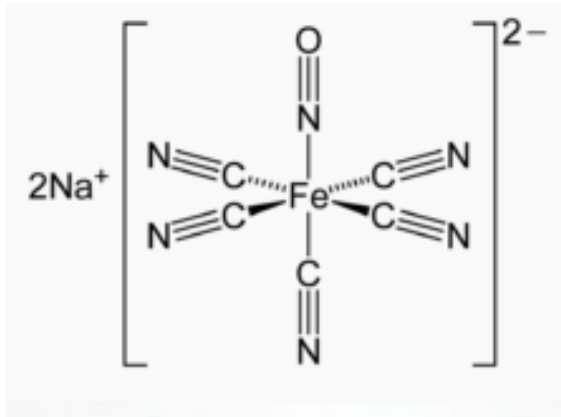
Asidik yapısı nedeniyle yoğun hazırlandığında endotel hasarına yol açabilir. 2,5 mmol/lit yoğunlukla hazırlanan izotonikli solüsyonda pH 4,4 ölçülmüşken, 0,03 mmol/lit yoğunlukla hazırlanan izotonikli solüsyonda pH 4,8 ölçülmüştür (79).

## SODYUM NİTROPRUSSİD

Organik nitrat grubunda olan ajanlardan sodyum nitroprussid, nitrik oksit (NO) metaboliti ile düz kas hücresinde relaksasyona neden olmaktadır. Hem arterler hem de venlerde vazodilatasyona neden olarak periferik direnci azalatan hızlı etkili ve kısa süreli bir antihipertansiftir (80). Ventrikül ön-ard yükü azaltır; myokard duvar gerilimini ve O<sub>2</sub> tüketimini azaltarak subendokardiyal perfüzyonu iyileştirir.

NO donorü olduğundan ayrıca trombosit aktivasyonun inhibasyonu, nörotransmisyonun düzenlenmesi gibi biyolojik cevaplarda da etkileri vardır.

Şekil 2'de papaverinin kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2. Sodyum Nitroprussidin kimyasal yapısı

### Sodyum Nitroprussidin Farmakolojik Özellikleri

**Farmakodinamik özellikler:** Nitroprussid düz kas hücresi içine girdikten hemen sonra denitrasyona uğrayarak NO oluşur. Oluşan NO, guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin 5'-monofosfat seviyesini artırır, siklik guanozin monofosfatta (cGMP) protein kinaz G'yi aktive eder (81). Protein kinaz G ile oluşan düz kas gevşemesi başlıca şu mekanizmaları içerir:

- 1) Kalsiyumun hücre içi depolardan salınımının inhibisyonu,
- 2) Sodyum/kalsiyum değiş-tokuşunun aktivasyonu,
- 3) Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu,
- 4) Kalsiyuma bağılı potasyum kanallarının aktivasyonu,
- 5) Fosfolipaz C'nin ve IP3 oluşumunun inhibisyonu.
- 6) Miyozin hafif zincir inaktivasyonu

**Farmakokinetik özellikler:** İntravenöz perfüzyon şeklinde hazırlanır. Eritrositlerdeki hemoglobinler aracılığıyla siyanomethemoglobin ve siyanid formunda taşınır, karaciğerde tiyosiyanat formuna dönüşür ve idrar yoluyla itrahi olur. Yarı ömrü 2 dakikadır.

#### **Sodyum Nitroprussidin Endikasyonları**

Hipertansif krizlerde; akut akciğer ödemi, konjestif kalp yetmezliği, akut mitral ve aort yetmezliği ve miyokard infaktüsünde ard yükü azaltmak için kullanılır. Ayrıca eritromelarji, özofagus varisleri, nöroleptik malign sendromda, yenidoğan respiratuar distress sendromunda, şizofrenide, sereberal vazospazmda ve ergot alkaloidleri toksitesinde kullanılır (82- 86).

Çeşitli ilaçların kan analiz testlerinde, spektrometre kalibrasyonunda kullanılmaktadır.

#### **Sodyum Nitroprussidin Kontrendikasyonları**

Sodyum nitroprussid aort koarktasyonunda, hipovolemide, çeşitli böbrek yetmezliklerinde, vitamin B12 eksikliğinde, siyanür zehirlenmelerinde, anemide, Leberin optik atrofisinde kullanımı kontraendikedir (80).

Gebelerde kullanımının güvenliği hakkında kesin bir çalışma yoktur.

#### **Sodyum Nitroprussidin Yan Etkileri**

Bulantı, kusma, terleme, baş ağrısı, siyanid ve tiyosiyanat zehirlenmesi, ileus, bradiaritmi, hipotansiyon ve ani olarak kesildiğinde rebound hipertansiyona yol açabilir.

İnhalasyon anesteziikleri ve diğer antihipertansif ilaçların hipotansif etkilerini artırır.

#### **FASUDİL**

Fasudil (Fasudil hydrochloride,  $C_{14}H_{17}N_3O_2S$ ) bir Rho kinaz inhibitörüdür. Bulunduğundan beri serebral vasospazm tedavisinde kullanılmıştır (87). Ayrıca pulmoner hipertansiyon tedavisinde (88) ve 2009'da yapılan çalışmalar sonucunda Alzheimer hastalarında prognozu iyileştirmek ve hafızayı güçlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (89, 90). Şu an Çin ve Japonya'da kullanımı yerel sağlık makamlarınca onaylanmış olup ABD ve Avrupa Birliği'nde henüz bu konuda bir onay bulunmamaktadır.

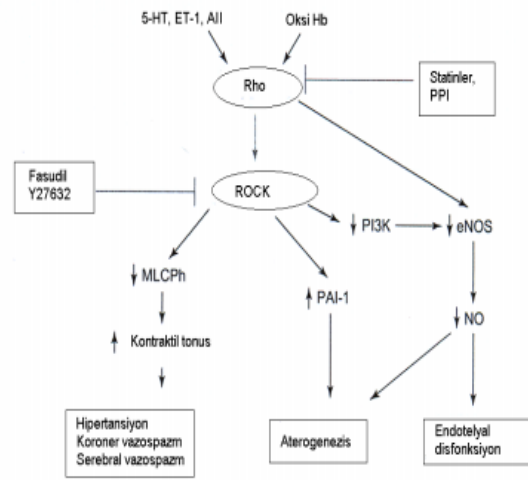
Vasküler düz kas tonusu; kan basıncı, kan akımı, mikrosirkülasyon ve diğer kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Anormal vasküler düz kas kontraksiyonuna sebep olan çok sayıda faktör sayabilmek mümkün olmakla birlikte son yıllarda özellikle GTP-bağlı bir protein olan Rho ve Rhokinaz (ROCK) üzerinde durulmaktadır. Memelilerde, Rho (izoformları A'dan E'ye kadar ve G), Rac (izoformları 1-3), Cdc42 ve TC10'nu içeren en az 10 adet Rho ailesine ait üye tespit edilmiştir (91). Rho'nun damar düz kas hücrelerinin (DDKH)  $Ca^{+2}$  duyarlılığını miyozin fosfataz aktivitesini inhibe ederek düzenlediği bilinmektedir (92,93). Elde edilen bilgiler Rho/Rho-kinaz yolunun DDKH'da olduğu gibi aktinle hücre iskeletinin organizasyonu, hücre adezyon ve motilitesi, sitokinezis ve gen ekspresyonu gibi çeşitli hücresel fonksiyonlar üzerinde de önemli bir fizyolojik rol oynadığını göstermektedir (91,94).

Düz kas kontraksiyonunu düzenleyen majör mekanizma miyozin hafif zincirinin (MLC) fosforilasyonu ve/veya defosforilasyonudur (93). MLC,  $Ca^{+2}$ -kalmodülün bağımlı MLC kinaz (MLCK) tarafından fosforile edilirken  $Ca^{+2}$ -bağımsız MLC fosfataz (MLCP) tarafından defosforilize edilir. Böylece, MLCK aktivasyonu ve MLC'nin fosforilasyonu ile hücresel  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun artması düz kas kasılmasını gerçekleştirir. Ancak sabit  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda, MLCP aktivitesinin inhibisyonu ile MLC fosforilasyonunun artırılması ve kas kasılmasının gerçekleşmesi vasküler düz kaslarda  $Ca^{+2}$  karşı duyarlılığın artması sonucunda meydana gelir.  $Ca^{+2}$  duyarlanması ile oluşan vazokonstriktör etki RhoA aracılı ROCK aktivasyonuna bağlanmaktadır. Aktive olan ROCK sırasıyla önce miyozin fosfataz hedef protein subunit 1 (MYPT-1)'i fosforile etmekte daha sonra düzenleyici alt birim olan MLCP'yi inhibe etmektedir (92).

Fasudil (HA-1077), hidrosifasudil, H89 ve Y-27632 maddesi ROCK inhibitörleri olduğu yapılan araştırmalarla tespit edilmişlerdir (95).

Şekil 3'de görüldüğü gibi Rho-Rho kinaz, AT-2, ET-1, 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve oksihemoglobin (OksiHb) gibi birçok patolojik mediyatörler ile aktive edilebilir. ROCK

aktive olunca; miyozin hafif zincir fosfatazın (MLCP<sub>h</sub>) inhibisyonuna ve vasküler tonus artışına, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve fosfatidilinositol 3- kinaz (PI3K) aktivitesini azaltarak plazminojen aktivatör inhibitör-1'i (PAI-1) arttırıp aterogeneze ve endotel disfonksiyonuna yolaçar. Fasudil ve Y27632 gibi ROCK inhibitörleri, statinler ve preniltransferaz inhibitörü (PPI) kardiyovasküler hastalıklarda yeni alternatif tedavi stratejileri olarak kabul edilmektedir (96).



Şekil 3. ROCK aktivasyonu ve etkileri (96).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Deney Hayvanlarının Seçimi Ve Hesaplanması

Bu çalışmada izole rat aorta preparatlarına izole organ banyosu düzeneğinde in vitro ortamda papaverin, sodyum nitroprussid ve fasudil uygulanarak vasodilatatör etkileri incelendi. İlaçların etkilerinin endotel bağımlı olup olmadığının karşılaştırılmasının yapılması için endotelli ve endotelsiz olmak üzere 2 grup oluşturulmasına karar verildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) 27.06.2014 tarihli 2014.07.02 karar nosu ile Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1).

Aynı deneysel koşullarda yapılmış önceki çalışmalara dayanarak hesaplanacak EC50 değerlerinde %10'luk bir değişimin anlamlı olduğu kabul edilerek, 2 grup karşılaştırması (t-testi) için gerekli örnek büyüklüğü hesabı yapıldığında;

Ortalamalar arasında saptanması planlanan en düşük fark	= 10.000
Standart sapma	= 8.000
Grup sayısı	= 2
Power	= 0,800
Alfa	= 0,050

değerlerine göre örnek büyüklüğü 12'dir. (Kestirim SigmaStat for Windows kullanılarak yapılmıştır.)

Çalışmalar sırasında hayvanlardan elde edilen dokuların yaşamama ihtimali de hesaba katılarak (%80 başarı sağlanılacağı öngörülerek) örnek büyüklüğü her bir grup için 15 olarak hesaplanmıştır. 3 ilaç grubu karşılaştırılacağı için yedekleri ile birlikte 45 adet rat gereksinimi olduğu hesaplanmıştır.

### Deneklerin Hazırlanması Ve Anestezisi

Kırk beş adet Wistar tipi erkek rat Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Birimi'nden sağlandı. Hayvanlar standart laboratuvar koşullarında (22±1 °C sıcaklık, %55 nem, 12 saat aydınlık/karanlık siklusu) barındırıldı ve standart yem ve musluk suyu ile beslendi.

Tüm ratların bakımı, Tıbbi Araştırmalar Ulusal Derneği tarafından biçimlendirilen 'Deney Hayvanlarının Bakım Prensipleri'ne ve Laboratuvar Hayvanı Kaynakları Enstitüsü tarafından hazırlanıp Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan (NIH basım no.85-23, 1985 revize edildi) 'Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı için Kılavuz'una uygun olarak yapıldı.

Organ banyosu düzeneğinde çalışılacak olan ilaçlar TÜBAP (proje no: 2014/122) tarafından tedarik edildikten sonra çalışmaya başlandı.

Tüm ratların bakımı Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Birimi tarafından sağlanırken günlük planlanan kadarı alınıp Farmakoloji AD'ındaki laboratuvara getirildi. Alınan ratlar işlem öncesinde tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi ve ketamine HCl 40 mg/kg (Ketalar® 50mg/ml flakon, Pfizer İlaçları Ltd. Şti. İstanbul, Türkiye) + ksilazin hidroklorür 5 mg/kg (Rompun® 23.32mg/ml, 50 ml flakon, Bayer Türk Kimya San. Tic. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye) sol ön ayak adalesine intramusküler yolla uygulanarak anestezi sağlandı. Gerekli olduğunda bir kez olmak üzere ketamine HCl ek doz yapıldı.

### **Torasik Aorta Dokularının Alınması ve İn Vitro Deneylere Hazırlanışı**

Ratlar ısıtıcı lamba altında supin pozisyonda masaya yatırıldı. Ciltleri aseptik olarak hazırlandıktan sonra üst orta hat median torakotomi yapıldı. Sonrasında sıçanların torasik aortaları eksize edilip ışık mikroskopunda dikkatlice temizlenerek kendilerini çevreleyen bağ dokusu ve yağdan arındırıldı. Daha sonra 22°C oda sıcaklığında birbirlerine komşu yaklaşık 2 mm uzunluğunda 45 adet vasküler halka hazırlandı. İşlem sonrası ratlar sakrifiye edildi.

### **DENEY PROTOKOLÜ**

Vasküler halkalar 37°C'de, karbojen (%95 O<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub>) ile havalandırılan 10 ml'lik Krebs solüsyonu içeren organ banyosundaki platin kanca ile izometrik transducer'a

(FDT10-A, COMMAT, Türkiye) bağı bir platin askı arasına asıldı; 2 gram öngerim uygulandı. Yanıtlar dört kanallı Transducer Acquisition System (COMMAT TDA-10-A, COMMAT, Türkiye) aracılığı ile bilgisayar ortamına aktarılarak, POLWIN97 ve MP-36 programında kaydedildi. Dokuların ortama uyumu için her 15 dakikada bir yıkama yapıldı, öngerim 2 grama getirilerek 90 dakika beklendi. Damar endotelinin sağlamlığını test etmek için fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal kastırılan preparatlara asetilkolin ( $10^{-5}$  M) uygulanarak gevşeme yanıtının olup olmadığı test edildi. Yeterli kasılma ve gevşeme yanıtı vermeyen preparatlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın yapılmasında kullanılan düzenek Şekil 4’de gösterilmiştir.



#### **Şekil 4. In vitro organ banyosu düzenegi**

Deney ilk aşamasında hazırlanan preparatlar papaverin, fasudil, sodyum nitroprussid ile uyarılarak kontrol yanıtları alındı.

Deneyin ikinci aşamasında preparatlar 30 dakika boyunca L-NAME ( $10^{-4}$  M) ile pre-inkübe edilip endotelden nitrik oksid salınımı bloke edildi (deendotelize edildi). Daha sonra tekrar fenilefrin ( $10^{-6}$  M) ile submaksimal kastırılıp Takiben tekrar papaverin, fasudil, sodyum nitroprussid ile uyarılarak kontrol yanıtları alındı.

Tüm deneyin sonunda alınan kontrol yanıtları, deneyin başlangıcındaki kontrol yanıtlarına göre önemli bir amplitüd azalması gösteren preparatlarda elde edilen veriler hesaplama dışı bırakıldı. Yanıtların değerlendirilmesinde standardizasyon sağlayabilmek için, tüm yanıtlar başlangıçta elde edilen kontrol trasesindeki yanıtların yüzdesi üzerinden hesaplandı.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Verilerin analizinde Graphpad Prism Version 6.0 programı (lisans no: GPM6-261194-LINE-6C162) kullanıldı. İstatistiksel analizi de içinde bulunduran bu program ile konsantrasyon-yanıt grafikleri elde edildi. Grafiklere non-linear regresyon analizi (variable slope) uygulandı. İstatistiksel hesaplamalarda  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

### **DENEYDE KULLANILAN İLAÇLAR**

Deneyde TÜBAP desteği ile alınan fasudil (Alfa Aesar, Fasudil dihydrochloride), papaverin (Sigma) ve sodyum nitroprussid (Sigma) ile Farmakoloji AD'ında mevcut olan potasyum hidroklorür (Sigma) ve fenilefrin (Sigma) kullanıldı. Bu maddelerin deneylerde gereken molarite ayarlamaları hassas terazi (Mettler Toledo, AB 304-5) ile tartılarak ayarlandı. Tüm ajanlar distile suda çözdürülerek hazırlandı. Organ banyosunda ilaç enjeksiyonları Eppendorf ayarlanabilir pipetler (10-100  $\mu$ L, 100-1000  $\mu$ L) aracılığı ile uygulandı. Rat aorta preparatlarında fasudil, papaverin ve sodyum nitroprussid'e ait doz yanıtlar kümülatif yöntemle alındı ve doz yanıt eğrileri elde edildi.

### **POTENS (GÜÇ) VE EFİKASİTE**

Bir ilacın kademeli olarak artan dozlarda verilmesiyle parabolik bir grafik oluşur. Buna doz-yanıt eğrisi denilir. Bu doz yanıt eğrisinde ilacın oluşturduğu maksimal etkiye efikasite denir ve  $E_{max}$  ile ölçülür.  $EC_{50}$  ise  $E_{max}$ 'ın yarısına eşit etki oluşturan molar ilaç konsantrasyonudur.

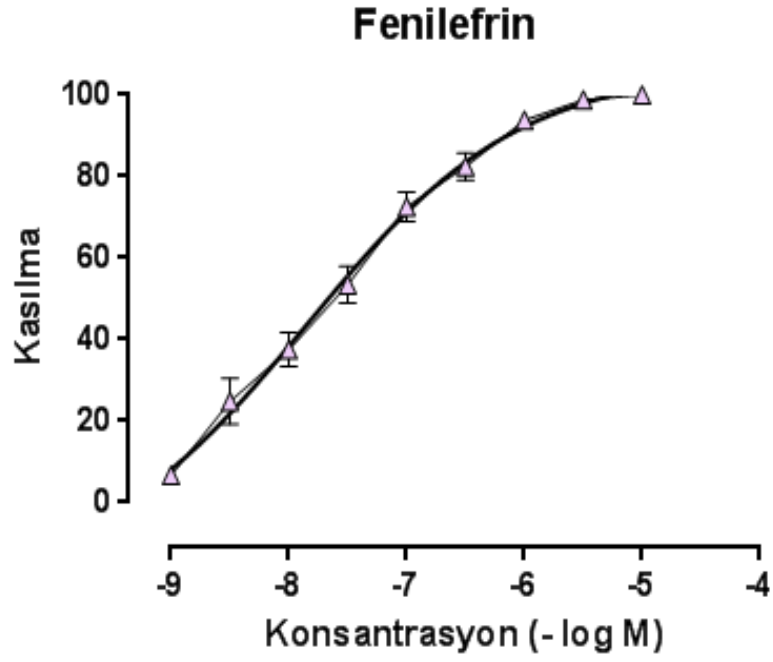
Potens (güç) terimi ise aynı etkiyi oluşturan ilaçların karşılaştırılmasında kullanılır. Aynı etkiyi oluşturmak için verilen ilaçlardan gerekli dozu daha az olan ilaç daha potenttir. Örneğin insanda aynı derecede analjezik etki subkutan 10 mg morfin yada 1 mg oksimorfon ile sağlanabilir. Buna göre oksimorfon morfine göre 10 defa daha potenttir.

Klinik uygulamada bir ilacın daha potent olması tek başına hiçbir önem taşımaz. Diğer yandan efikasitesi fazla olması bir ilaç için avantaj olabilir. Örneğin analjezik etki bakımından

morfinin efikasitesi asetilsalisilik asitten fazla olması onu şiddetli ağrılarda tercih sebebi yapmaktadır.

## **BULGULAR**

Rat aortasında papaverin, fasudil ve sodyum nitroprussid için doz yanıtları kümülatif yöntemle elde edildi. Bunun için öncelikle rat aortaları organ banyosu düzeneğinde  $10^{-9}$  M' dan başlanarak  $10^{-5}$  M' e kadar olan konsantrasyonlarda fenilefrin eklenerek fenilefrin doz yanıt eğrisi elde edildi. Şekil 5'de görüldüğü gibi fenilefrin doz yanıt eğrisi elde edildi.



**Şekil 5. Fenilefrinin kümülatif dozları sonucu elde edilen doz-yanıt grafiği**

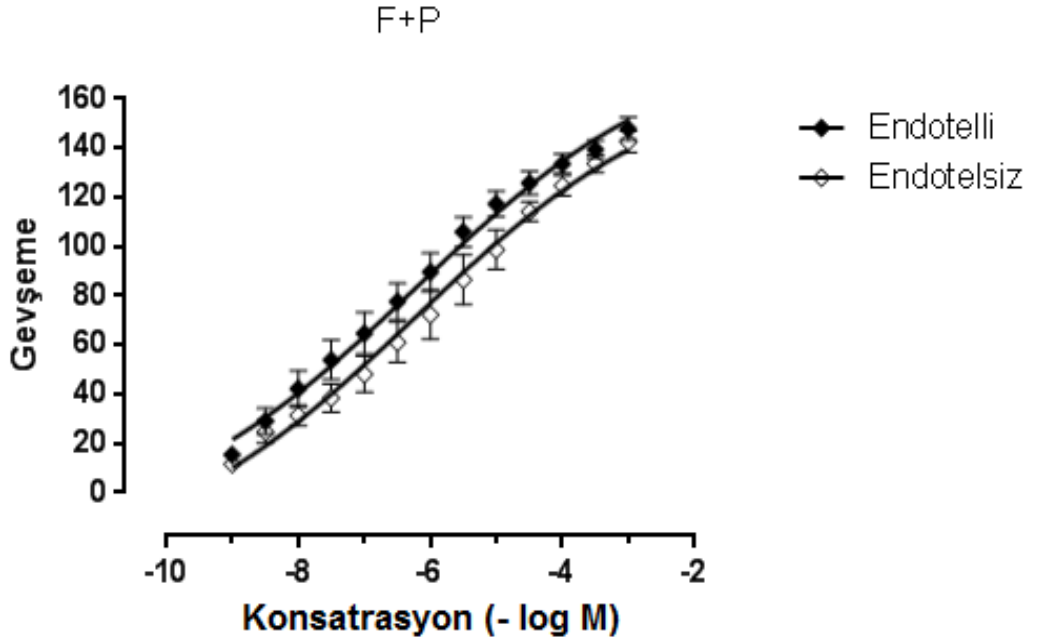
Bu doz yanıt eğrisine göre submaksimal kasılma için fenilefrin  $10^{-6} M$  tek doz hesaplanarak uygulanmasına karar verildi. Ardından preparatlara asetilkolin ( $10^{-5} M$ ) uygulanarak gevşeme yanıtının olup olmadığı test edildi. Yeterli gevşeme yanıtı olanlar endotelli kabul edildi. Takiben organ banyosuna papaverin için  $10^{-9} M$ ' dan başlayarak artan dozlarda  $10^{-3} M$ ' e kadar; sodyum nitroprusid için  $10^{-9} M$ ' dan başlayarak artan dozlarda  $10^{-5,5} M$ ' e kadar; fasudil için  $10^{-9} M$ ' dan başlayarak artan dozlarda  $10^{-4} M$ ' e kadar eklenerek oluşan gevşemenin fenilefrin kasılmasına oranlanmasıyla rat aorta preparatlarında doz-yanıt grafileleri oluşturuldu.

Sonra preparatlar  $10^{-4}$  M l-name ile yarım saat enkübe edilerek deendotelize edilip tüm ilaçlar için dozlar tekrarlanarak doz-yanıt grafileri elde edildi.

### Papaverin Gevşeme Yanıtları

Papaverin ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı endotelli rat aortasında %176, endotelsiz rat aortasında %161 olduğu görüldü.

Şekil 6'da görüldüğü gibi endotelli ve endotelsiz rat aorta papaverin gevşeme yanıtları istatistiksel olarak non-lineer regresyon testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0,0758 olarak hesaplanmış olup anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. LogEC50 değeri endotelli preparatlar için -7,015, endotelsiz preparatlar için -5,538 bulunmuştur.

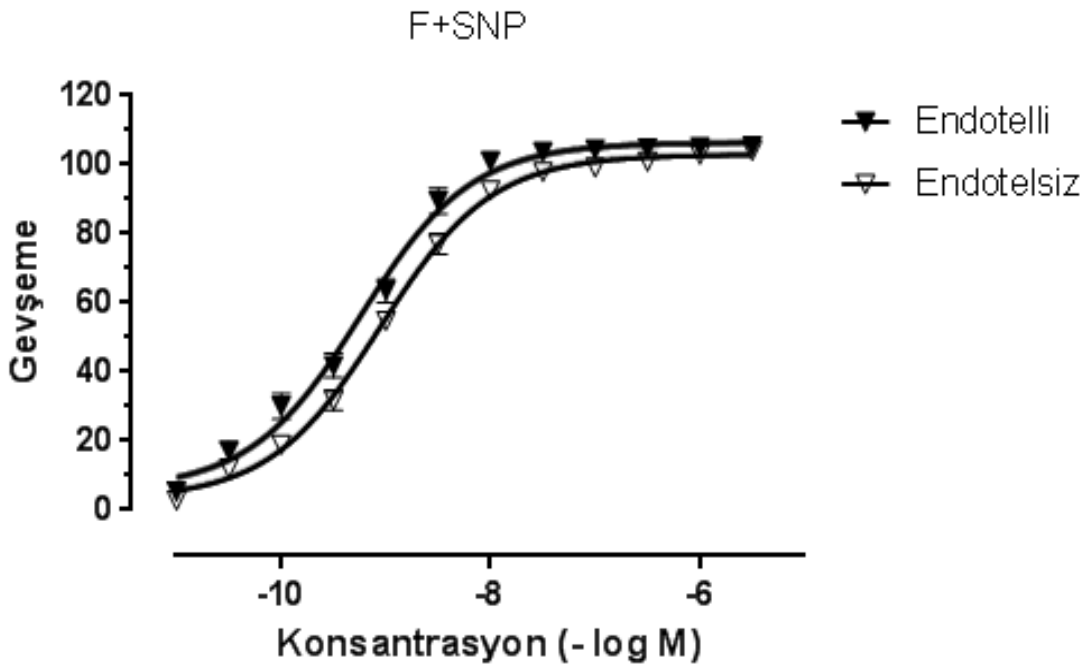


Şekil 6. Endotelli ve endotelsiz rat aortada papaverin gevşeme yanıtları

### Sodyum Nitroprussid Gevşeme Yanıtları

Sodyum nitroprussid ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı endotelli rat aortasında %110, endotelsiz rat aortasında %109 olduğu görüldü.

Şekil 7'de görüldüğü gibi endotelli ve endotelsiz rat aorta sodyum nitroprussid gevşeme yanıtları istatistiksel olarak non-lineer regresyon testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0,9361 olarak hesaplanmış olup anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. LogEC50 değeri endotelli preparatlar için -9,242, endotelsiz preparatlar için -9,052 bulunmuştur.

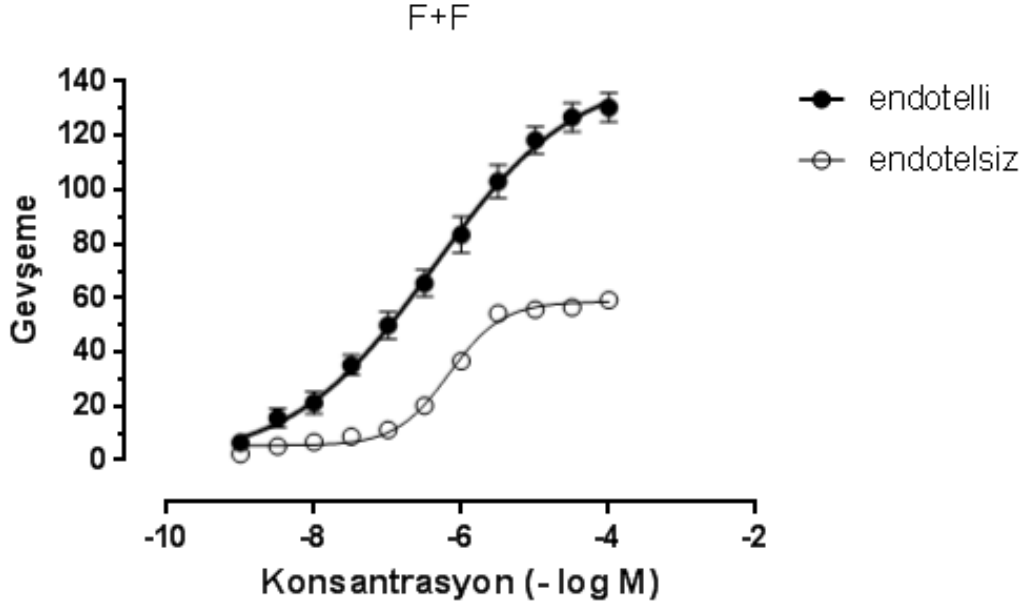


Şekil 7. Endotelli ve endotelsiz rat aortada sodyum nitroprussid gevşeme yanıtları

### Fasudil Dihidroklörür Gevşeme Yanıtları

Fasudil dihidroklorür ile oluşturulan ortalama maksimum gevşeme oranı endotelli rat aortasında %150, endotelsiz rat aortasında %64,65 olduğu görüldü.

Şekil 8’de görüldüğü gibi endotelli ve endotelsiz rat aorta fasudil dihidroklorür gevşeme yanıtları istatistiksel olarak non-lineer regresyon testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0,0014 olarak hesaplanmış olup anlamlı bir fark tespit edilmiştir. LogEC50 değeri endotelli preparatlar için -6,377, endotelsiz preparatlar için -6,170 bulunmuştur.

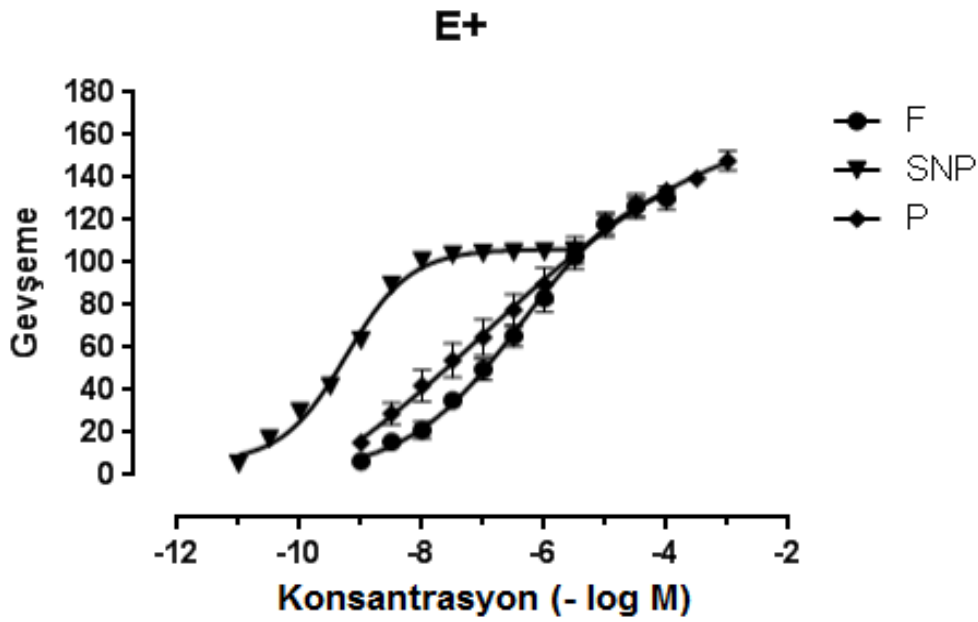


**Şekil 8. Endotelli ve endotelsiz rat aortada fasudil dihidroklorür gevşeme yanıtları**

Şekil 9’da görüldüğü gibi endotelli preparatlarda; papaverin ve fasudil  $10^{-9}$  M’ dan başlayan benzer vazodilatasyon cevaplarına sahiptirler ancak pik konsantrasyonları papaverin için  $10^{-3}$  M iken, fasudilde bu değer  $10^{-4}$  M ‘dır. Diğer yandan sodyum nitroprusid  $10^{-11}$  M

gibi daha düşük konsantrasyonda vazodilatasyona başlayıp maksimum etkisini  $10^{-5,5}$  M 'da göstermiştir.

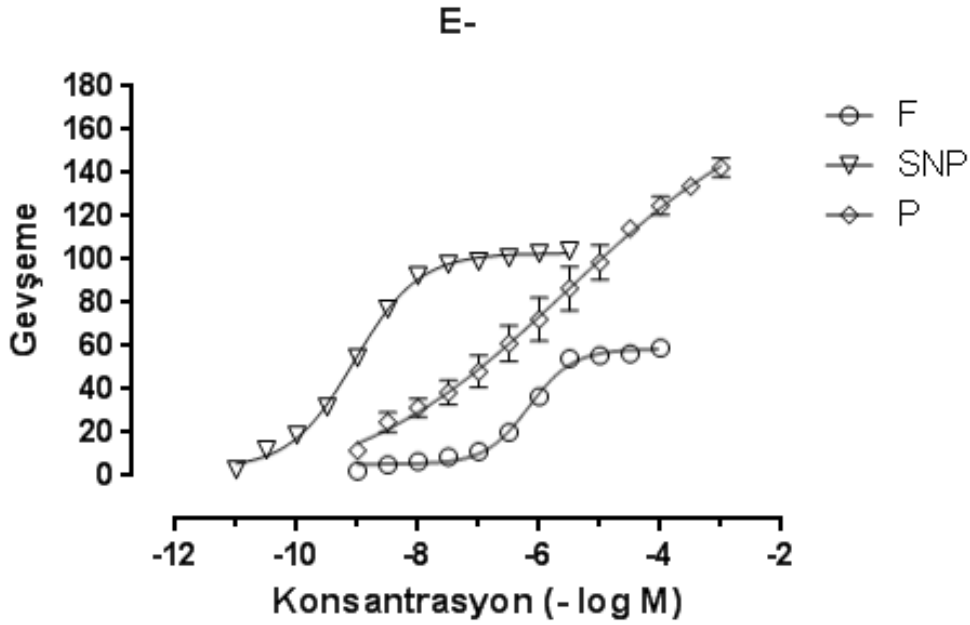
Yine endotelli preparatlarda; üç ilaç arasında sodyum nitroprussid logEC50 (-9,242) değerlerine en potent ilaç olup onu sırasıyla papaverin (-7,015) ve fasudil (-6,377) takip etmiştir. Papaverin ise efikasitesi (%174) en yüksek ilaç olurken onu sırasıyla fasudil (%143,8) ve sodyum nitroprussid (%106,4) takip etmiştir (Şekil 9).



**Şekil 9. Endotelli preparatlarda papaverin, sodyum nitroprussid ve fasudilin karşılaştırılması**

Şekil 10'da görüldüğü gibi endotelsiz preparatlarda; üç ilaç arasında sodyum nitroprussid logEC50 (-9,052) değerlerine en potent ilaç oldu ancak bu sefer onu sırasıyla

fasudil (-6,17) ve papaverin (-5,538) takip etmiştir. Yani endotelsiz preparatlarda fasudil papaverinden daha potent bulunmuştur. Papaverin ise efikasitesi (%181,5) en yüksek ilaç olurken onu bu sefer sırasıyla sodyum nitroprussid (%103) ve fasudil (%58,7) takip etmiştir.



**Şekil 10. Endotelsiz preparatlarda papaverin, sodyum nitroprussid ve fasudilin karşılaştırılması**

Papaverin ve sodyum nitroprussid açısından endotelli ve endotelsiz sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunamamışken, fasudil de endotel ve endotelsiz preparatlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( p:0,0014).



## TARTIŞMA

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar toplam hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturacak ve Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci sırayı alacaktır (38). Dünya üzerinde yaygınlığı artan diabetes mellitus, sigara kullanımı, obezite, fiziksel inaktivite, yağlı beslenme tarzı gibi hastalık ve alışkanlıklar kardiyovasküler hastalıkların bilinen esas sebepleridir. Bu ve buna benzer sebeplerden ötürü dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklarda artış olduğu artık herkes tarafından kabullenilmiştir (97,98). Örneğin; 2008 yılında 17 milyon kişinin kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile öldüğü, 3 milyondan fazla ölümün 60 yaştan önce olduğu tespit edilmiştir. Erken yaş ölümlerinde ise kardiyovasküler nedenler gelişmiş ülkelerde %4 oranında iken gelişmekte olan ülkelerde %42 oranında görülmektedir (42).

Kardiyovasküler hastalıklar denilince şüphesiz ki ilk akla gelenler koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığıdır. Koroner arter hastalığı kaynaklı mortalite oranları ise gelişmiş ülkelerde risk faktörleri modifikasyonu, erken tanı ve tedavi nedeni ile azalma göstermesine rağmen AHA verilerine göre her 6 ölümden birinin nedeninin koroner arter hastalığı nedeni ile oluştuğu, her 34 dakikada bir kişinin koroner olay nedeni ile öldüğü, hastane ölümlerinde %73 oranında koroner arter hastalığı nedeni ölümlerin bulunduğu bildirilmektedir (42, 43). Birkaç Avrupa ülkesi de dahil olmak üzere pek çok ülkede AEAH

araştırılmıştır. İsveç'te 60-90 yaş arası bir popülasyonda yapılan güncel bir araştırmada bu hastalığın prevalansı %18, aralıklı klodikasyonun ise %7 oranında tespit edilmiş (99).

Koroner arter hastalığının hala en etkin tedavisi KABG olup bu operasyonda amaç koroner damarlarında aterosklerotik darlıkları bulunan hastaların miyokard dolaşımını arttırmaktır. Bu sayede iskemik miyokard bölgelerine yeterli kan akımı sağlanarak, bu bölgelerdeki miyokardın kasılmasına katkı sağlanmaktadır. Operasyonun ve postoperatif dönemin başarısı esasen konulan otojen greftlerin açık kalmasına bağlıdır. Bunun da önemli bir kısmını operasyon sırasında çıkartılan greftin endotel bütünlüğünü korumak ve spazm olmasını engellemek oluşturur. Ayrıca operasyon sırasında ve sonrasında kullanılan farmakolojik ajanların etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Gerekliğinde uygun damar gevşetici ajanları en uygun yolla kullanarak greft kan akımını iyileştirebilir ve greftte yapısal hasarlar en aza indirilerek uzun dönem açık kalma oranları artırılabilir.

KABG operasyonunda kullanılan greftler ya arter yada ven greftleridir. Koroner arter bypass greft operasyonlarında kullanılan arteriyel greftler ve venöz greftler arasında uzun dönem açıklık oranlarını etkileyebilecek temel histolojik farklılıklar bulunmaktadır.

Arter grefti olarak en sık ITA kullanılırken ven greftlerinde en sık SV kullanılır. Lytle ve ark. (100) ITA ve SV greftlerini aldıkları 5 ile 12 yıl arasında süren anjiyografik çalışmada ITA greftlerinin Sol ön inen artere (LAD) yapılan anastomozları sonrası 10 yıllık açık kalma oranları % 93 olarak görülmüştür. ITA greftlerinin açık kalma oranlarının çok yüksek olması arteriyel greftlere olan ilgiyi arttırmış ve diğer arteriyel greftlere de yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda arteriyel greftlerin açık kalma oranları venöz greftlere göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (101). Başka bir çalışmada yine ITA'da doğal koroner arterlere göre aterosklerozun daha geç geliştiğini göstermektedir (102). Bununla birlikte safen ven greftlerinin arteriyel dolaşım için greft olarak kullanıldığında orta ve geç dönemde aterosklerotik değişimler gösterdiği saptanmıştır (103). Endotelden başlıca 3 madde salgılanır. 1- NO ve PGI<sub>2</sub>. 2- ET-1 ve endoperoksidon (prostasiklin H<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> olarak kasılma faktörleri), 3- Endojen vasoaktif veya inaktif ürünler [anjiyotensin-1 (AT-1) ve bradikinin]. Safen vene göre ITA'nın daha uzun süreli açık kalmasını sağlayan önemli etmenlerden birisi ITA'nın NO ve PGI<sub>2</sub> salgılamasıdır (104, 105). Bununla birlikte SV'in çıkarılması sırasında spazm sıklıkla görülebilir. Ven greftlerinin oklüzyon nedenlerinin mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen, çıkarılma sırasında spazmın geri döndürülmesinde yüksek basınç kullanılması oklüzyon oluşmasını destekleyici faktör olarak gösterilmektedir. Aşırı basınçla

şişirmenin anlık etkisi ile oluşan endotelyum kaybı ve media hasarıdır (106, 107). Bunların gecikmiş etkisi de ven duvarındaki lipid alımının artması ve patensin azalmasıdır (108). Safen venin çıkarılması sırasında spazmın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. En olası sebepleri, diseksiyon ve müdahale sırasında mekanik uyarıya düz kasların cevabıdır.

Günümüzde ITA, koroner arter bypass cerrahisinde en sık kullanılan arteriel olup ITA-LAD anastomozu KABG operasyonlarında altın standart haline gelmiştir. Bunun başka çok damar hastalığı bulunan olgularda arteriel greftlerden ikinci sıklıkta radyal arter kullanılırken, venöz greftlerden de en sık safen ven kullanılmaktadır (109). KABG operasyonlarının başarısı bu greftlerin açık kalmasına bağlıdır. Bunun için nitrogliserin, papaverin, nifedipin, verapamil, diltiazem kullanılmış olan vazodilatör ajanlardır (110, 111).

Periferik arter hastalığı kronik, yavaş gelişen, arterlerin daralmasına neden olan bir rahatsızlıktır. Her bir vasküler bölgede daralmanın derecesine bağımlı olarak değişik şiddet derecesinde semptomlar oluşabilmekle birlikte birçok hasta yaşamları boyunca semptom vermeyecektir. Ara sıra akut olaylar meydana gelmekte olup sıklıkla tromboz, emboli veya bir ana arterin tıkanmasıyla ilişkilidir.

PAH oluşumu ve ilerlemesinin, sistemik olarak endotel fonksiyonlarında bozulma ve ateroskleroz ile beraber olduğu öne sürülmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu kardiyovasküler hastalıklarda yapısal değişikliklerin oluşmasına ve klinik belirtilerin ortaya çıkmasına öncülük eden çok önemli kritik bir role sahiptir. Bu nedenle özellikle son yıllarda araştırmalar endotel fonksiyon bozukluğunun erkenden belirlenmesine odaklanmıştır. Tipik olarak endotel fonksiyon bozukluğu; endotelden salınan çeşitli aktif vazodilatörlerin (örneğin NO, prostosiklin) azalması, buna karşın endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin (örneğin ET-1) artması sonucunda vasküler sistemde vazodilatasyon ile vazokonstrüksiyon arasındaki dengenin vazokonstrüksiyon lehine bozulmasıdır (112). Bunun yanısıra periferik arter hastalıkları örneğin alt ya da üst ekstremiteye giden arterlerin tıkanıklıklarında periferik vasküler yatağın geniş yüzeyi nedeni ile uzak alanlarda da endotel fonksiyonunu bozacak kadar birçok inflamatuvar ve vazoaaktif mediatörlerin sisteme salınımına sebep olmaktadır. Bu yüzden çoğu kez koroner ve serebrovasküler hastalıklar eşlik eder (113). Endotel fonksiyon bozukluğu başlayınca sadece vazokonstrüksiyon ile sınırlı kalmaz ve proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagülant mekanizmalar da aktive olarak kardiyovasküler hastalıkların bütün evrelerinin gelişimine katkıda bulunur. Ateroskleroz lokal inflamasyon ve lipid birikimiyle başlar (114). Lokal inflamasyon lökosit adreasyonu ve zarar görmüş endotele aktive

trombositlerin gelmesiyle devam eder. Damar geçirgenliğinin artması plazmanın lipid komponentlerinin geçişini arttırır (115). Takiben lipid dolu monositler arteryal intimada toplanarak köpük hücre denilen makrofajların karakteristik tipine dönüşürler (116, 117). Bu inflamatuvar hücrelerin birikimi sonucunda erken dönem plaklara (yağ çizgileri) dönüşür ve bu plaklarda kendi sitokinlerini salgılayarak bu yangının büyümesine yani plağın ve arteryal darlığın büyümesine yol açar (118). Periferik dolaşımda aterosklerotik plaklar, arterlerin dallanma noktalarından sonraki proksimal kesimlerde veya bifürkasyonlarda olma eğilimindedirler. İnternal mammarian arter, radial arter gibi çok dal vermeyen arterler ateroskleroza karşı kısmen korunmuşlardır.

Papaverin, günümüzde çoğu vasküler hastalıkların tedavisinde ortak kullanılan maddelerden biridir. Periferik vazodilatatör ve müskülotrop spazmolitik etkili bir fosfodiesteraz 3 inhibitörüdür. Periferik tromboemboli, Raynaud hastalığı, Burger hastalığı tedavilerinde endikedir (76). İskemik ekstremitenin intravenöz perfüzyon tedavisinde kullanılır. Ancak papaverinin asidik yapıda olması, endotel hasarına yol açarak vazodilatasyon tedavisinde bilinen en önemli istenmeyen etkidir. Gao ve ark. (119) IMA greftlerinde papaverin kullanımının apoptozu arttırdığını, ayrıca Yoshimura ve ark. (120) papaverinin yüksek konsantrasyonlarda ( $>10^{-2}$  M) kullanımının endotelial ve düz kas fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Papaverinin vazodilatatör etkisini kanıtlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kerschner ve Futran (121) tarafından yapılan bir çalışmada, rat modelinde topikal vazodilatatör ilaçların mikrovasküler damar çapı üzerindeki etkisine bakılmıştır. Ratlarda papaverin ve lidokain etkileri karşılaştırılmış, her ikisinde salin grubuna göre üstün olduğu, etkinin 10 dakikanın üzerinde belirginleştiğini bildirmişlerdir. Ege ve ark. (122) ratlar üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada papaverinin etkisinin bir kalsiyum kanal bloker olan verapamile benzer olduğu görülmüştür. Saba ve ark. (123) bir çalışmada ortopedik travma ile birlikte damar yaralanması olan olgular geriye dönük incelemiş; suprakondiler humerus kırığı saptanan üç pediatrik olgu operatif olarak adventisyel hematoma saptanmasına rağmen morbiditeyi azaltmak amacıyla cerrahi düşünmeyip lokal papaverin uygulanmasına karar vermiş. Güçlü vazodilatatör etkisi olan papaverin uygulamasını takiben hasarlı bölge distalinde nabızların kuvvetlendiğini tespit edilmiştir. Olgular 13 ay izlenmiş nabızları palpabl olduğu görülmüştür. Papaverin çoğu klinikte KABG operasyonlarında İTA greft spazmını azaltma ve greft açıklığını sağlamada kullanılır. RA ve İTA üzerinde yapılan

çalışmalarda, papaverinin bu arterial greftler üzerinde güçlü antispazmojenik etkileri olduğu gösterilmiştir (4, 124).

Organ banyosu düzeneğinde izole aortada in vitro ortamda ilaçların vazodilatasyon etkilerinin ratlarda çok iyi karşılaştırılmış ve çalışmaların çoğunda ratlar tercih edilmiştir. Bu bilgiler ışığında bizde çalışmamızda Wistar cinsi erkek ratlar kullandık. Çalışmamızda papaverinin, uygulanan aorta halkalarında önceki çalışmalara benzer bir şekilde etkili bir vazodilatasyon yanıtı oluşturduğu görmüş olduk.

Sodyum nitroprussid, nikorandil, izosorbit dinitrat nitrogliserin gibi organik nitrat grubunda olan güçlü bir vazodilatatör antihipertansiftir. Temel etki mekanizması, nitrik oksit salınımı ile vasküler düz kas hücresindeki hücre içi cGMP düzeyini arttırarak sitozolik kalsiyum seviyesini düşürmektir. Chanda ve ark. (125) ile He ve ark. (126) yaptıkları çalışmalarda radial arter ve IMA' da nitratların güçlü vazodilatasyon yaptıkları gösterilmiştir. Etkilerine karşı çabuk tolerans gelişmekle beraber nitrogliserin vazorelaksan etkisi açısından sodyum nitroprussiden daha etkili olup, AT-2 ve  $\alpha$ -adrenoseptörler aracılığıyla oluşan kontraksiyonu önlemede sodyum nitroprussidin daha etkili olduğu görülmüştür (127). Çakır ve ark. (128) safen ven greftlerinde yaptığı karşılaştırmalı çalışmada sodyum nitroprussidin endotel korunmasında daha etkili olduğu görülmüş. Arteriel greftlerde ise ITA' da yapılan çalışmalarda tek başına sodyum nitroprussidin topikal uygulansa da aşırı bir hipotansiyon oluşturduğunu bunun için kalsiyum antagonistleri ile birlikte kullanımının daha iyi ve potent sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (129,130). Ancak KABG'de rutin klinik kullanımda nitrogliserinin topikal kullanımı varken, sodyum nitroprussidin yeri yoktur. Sodyum nitroprussid daha çok postoperatif hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

Çalışmamızda sodyum nitroprussid ile muamele edilen aorta halkalarında bu çalışmalara benzer ölçüde vazodilatasyon yanıtları elde edilmiştir. Etkisi kısa ve güçlü bulunmuştur.

ROCK, hücre zarında çoğunlukla ileti ve protein sentezinden sorumlu olan GTP bağlayan bir molekül olan Rho' yu hedefleyen 1990 ların ortasında keşfedilmiş hücre içi serin-treonin kinazdır (131,132). ROCK'un vasküler düz kas kontraksiyonu ve hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonundan bağımsız gevşemeyi düzenlediği bilinmektedir. Ayrıca NO sentezi inhibe edip lökosit adezyon molekülü ekspresyonu ve sitokin salınımını arttırarak endotelial disfonksiyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (133). Bu yüzden bilinen bir rho kinaz inhibitörü olan fasudil intimal kalınlaşma, ateroskleroz ve trombozu engelleyerek hem

KABG’de greftlerin uzun dönem açık kalmasını sağlayabilir hem de vazodilatasyon etkisi ile periferik arter hastalığında iskemik kalan ekstremitenin dolaşımını papaverin gibi yeniden sağlayabilir. Watanabe ve ark. (134,135) son yıllarda KABG operasyonlarında kullanılan greftler üzerinde yaptıkları çalışmalar ile fasudilin greftler üzerinde antispazmodik etkisini göstermişlerdir. Fasudilin ayrıca asetil kolin ile provoke edilmiş vazospazmlı anginalarda ve maksimal vazodilatatör tedaviye cevap vermeyen postop KABG’li hastalarda nativ koroner arter ve greftlere enjeksiyonu ile miyokard perfüzyonunda ciddi iyileşmeler sağlandığı görülmüştür (136, 137). Daha önce yapılan çalışmalarla etki mekanizması tam olarak net aydınlatılmamış olsa da Calvin ve ark. (138) endotel bağımlı vazokonstriksiyonlarda etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca başka bir ROCK inhibitörü olan Y27632’in yapılan çalışmalar sonucunda daha güçlü ve selektif olduğu da tespit edilmiştir (139).

Bizim çalışmamızda güncel olarak kullandığımız papaverin, sodyum nitroprussid ile kardiyovasküler cerrahide tedavide henüz kullanımı yaygınlaşmamış olan fasudil karşılaştırıldı. Üç ilaç arasında izole organ banyosu düzeneğinde rat aortasında %174 ile en çok gevşemeyi  $10^{-3}$  M konsantrasyonda papaverin gerçekleştirmiş olurken, fasudilde bu oran  $10^{-4}$  M konsantrasyonda %143,8’idi. Yani etkinlik olarak fasudil papaverine yakındı. Tabiki bu değerler endotelli rat aortalarında geçerli olup, endotelsiz preparatlarda fasudilin maksimum gevşemesi %64,65 bulundu. Bundan dolayı fasudilin sadece DDKH üzerinden değil aynı zamanda endotel üzerinde etkilerinin olduğuna hatta endotelin fasudilin vazodiltasyon yanıtında daha fazla rol oynadığı sonucuna varıldı. Güç olarak bu üç ilaç değerlendirildiğinde logEC50 değerlerine göre sodyum nitroprussid en güçlü ilaç olarak bulundu ancak endotelsiz preparatlarda ikinci sırayı fasudil, endotelli preparatlarda ise papaverin aldı.

Bu araştırmamız sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, PAH gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan, iskemiye önlediği ve iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiş olan papaverin ve sodyum nitroprussid yanında fasudil isimli molekülün gelecekte iyi bir alternatif olabileceği düşünüldü. Zaten nispeten ucuz bir ilaç olan fasudil 1995 yılından beri Japonya’da serebral vazospazmı (140), akut iskemik inmeyi (141), angina pectorisi (142, 143), koroner arter spazmı (136, 144), pulmoner arter hipertansiyonu (145) ve ateroskerozu (146, 147) başarıyla engellediği kanıtlanmış ve kullanılır olmuştur. Hatta Ying ve ark. (148) insan ve rat kanser modelleri üzerinde yaptıkları araştırmalarda aynı zamanda anti neoplastik bir ajan olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla fasudilin insan üzerinde

herhangi bir güvenlik kaygısı olmaksızın kullanabileceğini göstermiştir. Yapılması gereken bu konuda daha çok araştırma yapılarak desteklenmesidir.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD laboratuvarında torakal aortaları eksize edilip in vitro organ banyosu düzeneğinde çalışılarak aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Fasudilin  $10^{-9}$  M -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında rat aortu üzerinde artan konsantrasyonlarında doza bağımlı bir gevşeme yanıtı oluşturduğu ve bunun endotelli preparatlarda papaverine yakın bir gevşeme yanıtı olduğu gözlemlendi.

2. Papaverin ile  $10^{-9}$  M –  $10^{-3}$  M konsantrasyon aralığında rat aortunda oluşturulan doza bağımlı gevşeme değerlerinin  $10^{-6}$  fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın maksimum endotelli preparatlarda %176, endotelsiz preparatlarda %161 olduğu tespit edildi.

3. Sodyum nitroprussid ile  $10^{-11}$  M –  $10^{-5,5}$  M konsantrasyon aralığında rat aortunda oluşturulan doza bağımlı gevşeme değerlerinin  $10^{-6}$  fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın maksimum endotelli preparatlarda %110, endotelsiz preparatlarda %109 olduğu tespit edildi.

4. Fasudil ile  $10^{-9}$  M –  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında rat aortunda oluşturulan doza bağımlı gevşeme değerlerinin  $10^{-6}$  fenilefrin ile oluşturulan submaksimal kasılmanın maksimum endotelli preparatlarda %150, endotelsiz preparatlarda %64,5 olduğu tespit edildi.

5. Üç ilaç içinde preparatlarda logEC50 değerlerine göre en güçlü olan sodyum nitroprussid olurken ( endotelli; 9,242, endotelsiz; -9,052 ), ikinci sırada endotelli preparatlarda papaverin (-5,538), endotelsiz preparatlarda fasudil (-6,17) olmuştur.

6. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, PAH gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan, iskemiye önlediği ve iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiş olan papaverin ve sodyum nitroprussid yanında fasudil isimli molekülün gelecekte iyi bir alternatif olabileceği düşünüldü.

## **ÖZET**

Kardiyovasküler hastalıklarda genel nedenler arasında ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon önemli bir yer teşkil ederler. Gerek periferik arter hastalığı gerekse koroner arter hastalığında vazodilatasyon sağlamak ve vazospazmı engellemek temel tedavi amaçlarıdır. Bu

konuda genel kabul görmüş ve kullanılan ilaçların yanına zaten beyin cerrahi alanında kullanılan bir molekül olan fasudilin bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmanın amacı fasudilin vazodilasyon etkisinin, papaverin ve sodyum nitroprussid ile rat aorta halkalarında izole organ banyosu düzeneğinde in vitro olarak karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada Mart 2015 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Birimi'nden temin edilen ortalama 3-6 aylık 45 adet Wistar tipi erkek rat torasik aortalarından elde edilen vasküler halkalar kullanılmıştır.

Yapılan çalışma sonucunda fasudilin  $10^{-9}$  M -  $10^{-4}$  M konsantrasyon aralığında rat aortu üzerinde artan konsantrasyonlarında doza bağımlı bir gevşeme yanıtına neden olduğunu gözledik. Ayrıca bu yanıtların endotelli preparatlarda papaverine yakın olduğunu gözledik. Fasudilin endotelsiz preparatlarda daha düşük bir gevşeme yanıtı oluşturduğu görüldü ve bundan fasudilin hem endotel hem de damar düz kası üzerinde etkili olduğu sonucuna varıldı.

Bu araştırmamız sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları gibi birçok kardiyovasküler hastalığın tedavisinde kullanılan, iskemiye önlediği ve iyileştirici özelliği olduğu gösterilmiş olan papaverin ve sodyum nitroprussid yanında fasudil isimli molekülün gelecekte iyi bir alternatif olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Rat, koroner arter bypass cerrahisi, periferik arter hastalığı, papaverin, sodyum nitroprussid, fasudil.

## **COMPARISON OF VASODILATION EFFECT OF FASUDIL WITH SODIUM NITROPRUSSID AND PAPAVERIN ON ISOLATED RAT AORTA**

## SUMMARY

Atherosclerosis and endothelial dysfunction have importance in general reasons of cardiovascular diseases. Preventing vasospasm and providing vasodilatation are main treatment goals in both peripheral arterial disease and coronary arterial disease. Fasudil which is a molecule already in use neurosurgery, is also thought to be an alternative of accepted and used medicines in this subject.

Purpose of this study is comparison of vasodilatation effect of fasudil with papaverin and sodium nitroprusside in isolated tissue bath manifold in vitro on rat aorta rings.

Vascular rings which were obtained from average 3-6 months aged 45 Wistar type male rats these supplied from Trakya University Medicine Faculty, Experimental Animals Unit, were used in this study March 2015 between May 2015.

At the end of this study; we observed that fasudil caused dose- dependent relaxation responses at the growing concentrations between  $10^{-9}$  M - $10^{-4}$  M on rat aorta. Furthermore, we observed these responses were close to papaverin on endothelialized preperates. Fewer relaxation responses of fasudil on de-endothelialized preperates were observed and the fact that fasudil was effective on both endothelium and vascular smooth muscle was concluded.

As a result of the study, molecule named fasudil is thought to be a good alternative to papaverin and sodium nitroprusside which had proven feature of preventing and healing ischemia, were used on treatments of many diseases like atherosclerotic cardiovascular diseases, peripheral vascular diseases in future.

**Key Words:** Rat, coronary artery bypass surgery, peripheral arterial disease, papaverine, sodium nitroprusside, fasudil



## KAYNAKLAR

1. He GW, Yang CQ. Comparative study on calcium channel antagonists in the human radial artery: clinical implications. *J Cardiovasc Surg* 2000;119:94-100.
2. Cable DG, Caccitolo JA, Pearson PJ, O'brien T, Mullany CJ, Daly RC, et al. New approaches to prevention and treatment of radial artery graft vasospasm. *Circulation* 1998;19:15-21.
3. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999;67:878-88.
4. He GW, Yang CQ. Vasorelaxant effect of phospho-diesterase-inhibitor milrinone in the human radial artery used as coronary bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1039-45.
5. He GW, Yang CQ. Effect of thromboxane A2 antagonist GR32191B on prostanoid and nonprostanoid receptors in the human internal mammary artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:13-9.
6. Sadaba JR, Mathew K, Munsch CM, Beech DJ. Vasorelaxant effects of nicorandil on human radial artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:319-24.
7. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MAG, Hoeper MM, Hoyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:55-66.
8. Huentelman MJ, Stephan DA, Talboom J, Corneveaux JJ, Reiman DM, Gerber JD, et al. Peripheral Delivery of a ROCK Inhibitor Improves Learning and Working Memory. *Behav Neurosci* 2009;123(1):218-23.
9. Kossmann CE, Palade GE. Blood capillaries of the heart and other organs. *Circulation* 1961;24:368-84.
10. Fajardo LF. The complexity of endothelial cells. A review. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:241.
11. Strandness DE Jr, Van Breda A. *Vascular diseases: surgical interventional therapy*. Churchill Livingstone, New York 1994;3-4.
12. Simionescu N, Simionescu M. *The Cardiovascular System, In: Weiss L (ed): Hystology, Cell And Tissue Biology*. Elsevier Biomedical, New York, 1983;371-433.
13. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J* 2011;32:2851–906.

14. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
15. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.
16. Tomlinson JE, Topper JN. New insights into endothelial diversity. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:223-9.
17. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002;143:961-5.
18. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
19. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991;20:384-92.
20. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
21. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:44-9.
22. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study(CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
23. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:525-7.
24. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Hergreen SB, Welten RJ, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 2005;42:243-51.
25. Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health* 2002;26:219-24.
26. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for

- peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331–40.
27. Smith FB, Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Leng GC, Fowkes FG. Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication. *J Vasc Surg* 1998;28:129–35.
  28. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
  29. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
  30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354: 1706–17.
  31. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192–201.
  32. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.
  33. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
  34. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, et al. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1540–5.
  35. Bakken AM, Palchik E, Saad WE, Hart JP, Singh MJ, Rhodes JM, et al. Outcomes of endoluminal therapy for ostial disease of the major branches of the aortic arch. *Ann Vasc Surg* 2008;22:388–94.
  36. Chiu KW, Davies RS, Nightingale PG, Bradbury AW, Adam DJ. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460–71.
  37. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5. Art. No.: CD001487. DOI: 10.1002/14651858.CD001487.pub2.

38. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Ed. New York: McGraw Hill Co, 2001:1377-87.
39. Vlodaver Z, Wilson RF, Garry DJ. Coronary Heart Disease Clinical, Pathological, Imaging, and Molecular Profiles. Springer Science Business Media, 2012:1-7.
40. Weintraub WS, Mauldin PD, Becker E, Kosinski AS, King SB. A comparison of the costs of and quality of life after coronary angioplasty or coronary surgery for multivessel coronary artery disease. Results from the Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). Circulation 1995;92:2831-40.
41. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. Circulation 1995;91:2335-44.
42. Prevalence of coronary heart disease-United States, 2006-2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Oct 14 ; 60 ( 40 ) : 1 3 7 7 - 8 1 2 . W H O [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
43. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013;127(1):21-3.
44. Erol Ç. Klinik Kardiyoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2011:1-2.
45. Onat A, Dursunoğlu D, Bulur S, Küçükdurmaz Z, Kaya Z, Ordu S, et al. TEKHARF Çalışması 2009 taraması. <http://tekharf.org/2009.html>
46. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarının Önleme ve Kontrol Programı. Birincil, İkincil ve Üçüncül Korumaya Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı (2010-2014) [www.sgb.saglik.gov.tr](http://www.sgb.saglik.gov.tr)
47. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW (eds). The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. p. 535-97.
48. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Koruma ve Tedavi Kılavuzu, 2002. Türk Kardiyoloji Derneği. <http://old.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>
49. Wisler RW, Strong JP. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. PDAY Research Group: Pathological Determinants of atherosclerosis in youth. Am J Pathol 1998;153:1023-33.
50. Çengel A. Kadınlarda Kardiyovasküler Risk faktörleri. Arch Turk Soc Cardiol 2010;38:17-24

51. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
52. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:1-40.
53. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
54. Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106: 3143-421.
55. Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E, Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı Ankara: Güneş kitapevleri;2010.s. 578-96.
56. Işık Ö, Kıralli K, Kayalar N, Göksedef D. Full arteriel revaskülarizasyon. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. s. 1401-42.
57. Buffolo E, Gerola LR. The evolution of coronary artery grafting on the beating heart. In: Salerno TA, Ricci M, Karamanoukian HL, D'Ancona G, Bergsland J (Eds). *Beating heart coronary artery surgery*. 1st ed. New York: Futura Publishing Company Inc; 2001. ch 1, p. 3-7.
58. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R. Difference between endothelium dependent relaxation in arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
59. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
60. He GW, Angus JA, Rosenfeldt FL. Reactivity of the canine isolated internal mammary artery, saphenous vein, and coronary artery to constrictor and dilator substances: relevance to coronary bypass graft surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:12-22.

61. Sönmez B, Arbatlı H, Demirsoy E, Yağan N, Yılmaz O, Arpaz M, et al. Koroner arter hastalığının cerrahi tedavisi. Duran E (ed). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004:1355-93.
62. Barner H.B. Technique of myocardial revascularization. In Edmunds LH Jr (ed). Cardiac surgery in the adult. New York: McGraw-Hill, 1997:255-94.
63. He G-W. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: Biological characteristics, functional classification, and clinical choice. *Ann Thorac Surg* 1999;67:277-84.
64. 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.
65. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of internal mammary artery graft on 10 year survival and other cardiac events. *N Eng J Med* 1986;314(1):1-6.
66. Gillinov AM, Loop FD. Long term results of internal thoracic artery grafting. In He GW (ed). Arterial grafts for coronary artery bypass surgery Singapore: Springer-Verlag;1999:61-176.
67. Barner HB, Swartz MT, Mudd JG, Tyras DH. Late patency of the internal mammary artery as a coronary bypass conduit. *Ann Thorac Surg* 1982;34:408-12.
68. Hamilton CA, Williams R, Pathi V, Berg G, McArthur K, McPhaden AR, et al. Pharmacological characterization of endothelium-dependent relaxation in human radial artery: comparison with internal thoracic artery. *Cardiovasc Res* 1999;42:214-23.
69. Sala A, Rona P, Pompilio G, Palolari A, Antona C, Biglioli B, et al. Prostacyclin production by different human grafts employed in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1147-50.
70. Nishioka H, Kitamura S, Kameda Y, Taniguchi S, Kawata T, Mizuguchi K. Difference in acetylcholine-induced nitric oxide release of arterial and venous grafts in patients after coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:454-9.
71. Acar C, Ramsheyi A, Jebara V, Pagny JY, Barrier P, Fabiani JN, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;116:981-9.
72. Reardon MJ, Conklin LD, Reardon PR, Baldwin JC. Coronary artery bypass conduits: review of current status. *J Cardiovasc Surg* 1997;38:201-9.
73. Buche M, Schoevaerds JC, Louagie Y, Schroeder E, Marchandise B, Chenu P, et al. Use of the inferior epigastric artery for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103(4):665-70.

74. Yavuz T, Yeşildağ A, Öcal A. Modified versus traditional incision for long saphenous vein harvesting and compared effect on leg swelling and venous function. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;11;117-21.
75. Bourassa MG, Campeau L, Lesperance J. Changes in grafts and In coronary arterius after coronary bypass surgery. *Cardiovasc Clin* 1991;21(2):83-100.
76. Kayaalp SO. Periferik vazodilatatörler. Kayaalp SO (ed). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009. s.388-90.
77. Chavanon O, Cracowski JL, Hacini R, Stanke F, Durand M, Noirclerc M, et al. Effect of topical vasodilators on gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1295-8.
78. Mussa S, Guzik TJ, Black E, Dipp MA, Channon KM, Taggart DP. Comparative efficacies and durations of action of phenoxybenzamine, verapamil/nitroglycerin solution, and papaverine as topical antispasmodics for radial artery coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1798-805.
79. Rosenfeldt FL, He GW, Buxton BF, Angus JA. Pharmacology of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1999;67:878-88.
80. Tinker JH, Michenfelder JD. Sodium nitroprusside: pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anest* 1976;45(3):340-54.
81. Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The pharmacological and physiological role of cyclic GMP in vascular smooth cell relaxation. *Annu Rev Phamacol Toxicol* 1985;25:171-91.
82. Ozsoylu S, Coşkun T. Sodium nitroprusside treatment in erythromelalgia. *Eur J Pediatr* 1984;141(3):185-7.
83. Sirinek KR, Adcock DK, Levine, BA. Simultaneous infusion of nitroglycerin and nitroprusside to offset adverse effects of vasopressin during portosystemic shunting. *Am J Surg* 1989;157(1): 33–7.
84. Blue MG, Schneider SM, Noro S, Fraley DS. Successful treatment of neuroleptic malignant syndrome with sodium nitroprusside. *Ann Intern Med* 1986;104(1):56-7.
85. Levy WJ, Bay JW, Sawhny B, Tank T. Aminophylline plus nitroprusside and dopamine for treatment of cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1982;56(5):646-9.
86. Miyaoka T. Minocycline for Schizophrenia: A critical review. *Op J Psy* 2012;2:399-406.
87. Shibuya M, Suzuki Y. [Treatment of cerebral vasospasm by a protein kinase inhibitor AT 877]. *No to Shinkei* 1993;45(9):819-24.
88. Nagaoka T, Fagan KA, Gebb SA, Morris KG, Suzuki T, Shimokawa H, et al. Inhaled Rho kinase inhibitors are potent and selective vasodilators in rat pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:494-499.

89. Hou Y, Zhou L, Yang QD, Du XP, Li M, Yuan M, et al. Changes in hippocampal synapses and learning-memory abilities in a streptozotocin-treated rat model and intervention by using fasudil hydrochloride. *Neuroscience* 2012;200:120–9.
90. Song Y, Chen X, Wang L-Y, Gao W, Zhu M-J. Rho kinase inhibitor fasudil protects against b-amyloid-induced hippocampal neurodegeneration in rats. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:603–10.
91. Noma K, Oyama N, Liao JK. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290:661–8.
92. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 1997;389:990–4.
93. Somlyo AP, Somlyo AV. Ca<sup>2+</sup> sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev* 2003;83:1325–58.
94. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1767-75.
95. Davies S P, Reddy H, Caivano M, Cohen P. Specificity and mechanism of action of some commonly used protein kinase inhibitors. *Biochem J* 2000;351:95-105.
96. Ozdemir E, Bagcivan I. Rho-kinaz enzim sisteminin vasküler kas tonusu üzerine fizyopatolojik etkileri. *Genel Tıp Derg* 2011;21(1):35-42.
97. Paul AH, Justin G. Trogdon, Olga A. Khavjou, Javed Butler, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States. *Circulation* 2011;123:933-44.
98. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:46–215.
99. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007;45:1185–91.
100. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:248-58.
101. Cho KR, Kim JS, Choi JS, Kim BK. Serial angiographic follow-up of grafts one year and five years after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-thorac* 2006;29:511-6.
102. Wei W, Floten HS, He G-W. Interaction between vasodilators and vasopressin in internal mammary artery and clinical significance. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:516-22.

103. Singh RN. Atherosclerosis and the internal mammary arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1983;6:72-7.
104. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Natura* 1980;288:373-6.
105. Chaikhouni A, Cravvford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:88-91.
106. Angelini GD, Passani SL, Breckenridge IM, Newby AC. Nature and pressure dependence of damage induced by distension of human saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Cardiovasc Res* 1987;21:902-7.
107. Cambria RP, Megerman J, Abbott WM. Endothelial preservation in reversed and in situ autogeneous vein grafts: a quantitative experimental study. *Ann Surg* 1985;202:50-5.
108. Boerboom LE, Bonchek LI, Kissebah AH, Werner PH, Pepper JR, Olinger GN, et al. Effect of surgical trauma on tissue lipids in primate vein grafts: relation to plasma lipids. *Circulation* 1980;62:142-7.
109. Mussa S, Choudhary BP, Taggart DP. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129: 250-3.
110. Nilia M, Stamler A, Sulkesa J, Vidne BA. Preparation of the internal thoracic artery by vasodilator drugs: is it really necessary? A randomized double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Cardio-thorac* 1999;16:560-3.
111. Chanda J, Canver CC. Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits. *Ann Thorac Surg* 2001;72:476-80.
112. Turner J, Belch JJF, Khan F. Current Concepts in Assessment of Microvascular Endothelial Function Using Laser Doppler Imaging and Iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:109–16.
113. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis* 2008;197(1):1-11.
114. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
115. Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease. *Thromb Haemost* 2008;99:480–6.
116. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–74.
117. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.

118. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, Ueland T, Oie E, Otterdal K, et al. Chemokines and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1909–19.
119. Gao YJ, Yang H, Teoh K, Lee RM. Detrimental effects of papaverine on the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:179-85.
120. Yoshimura S, Hashimoto N, Goto Y, Sampei K, Tsukahara T, Iihara K. Intraarterial infusion of high-concentration papaverine damages cerebral arteries in rats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1891-4.
121. Kerschner JE, Futran ND. The effect of topical vasodilating agents on microvascular vessel diameter in the rat model. *Laryngoscope* 1996;106(11):1429-33.
122. Ege T, Halıcı O, Gür O, Gürkan S, Özkaramanlı Gür D, Duran E. A comparison of the vasodilatory effects of verapamil, papaverine and nitroglycerin on isolated rat aorta. *Turk Gogus Kalp Dama* 2013;21(4):1005-9.
123. Saba D, Ercan A, Şenkaya I, Özkan H. Ortopedik travmalarla birlikte bulunan damar yaralanmalarının tedavisi. *Ulusal Travma Derg* 2000;6(3):166-70.
124. Salmenperaè M, Levy JH. The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anest Anal* 1996;82:954-7.
125. Chanda J, Brichkov I, Canver CC. Prevention of radial artery graft vasospasm after coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2070–4.
126. He GW, Fan L, Furnary A, Yang Q. A new antispastic solution for arterial grafting: nicardipine and nitroglycerin cocktail in preparation of internal thoracic and radial arteries for coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:673–80.
127. He GW, Yang CQ, Gately H. Potential greater than additive vasorelaxant actions of milrinone and nitroglycerin on human conduit arteries. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:101-7.
128. Cakir O, Oruç A, Erdem K, Yildiz F, Eren N. Safen ven hazırlanmasında sodyum nitroprussid ve papaverin kullanımı. *Turk Gogus Kalp Dama* 2004;12:35-9.
129. Sasson L, Cohen AJ, Hauptman E, Schachner A. Effect of Topical Vasodilators on Internal Mammary Arteries. *Ann Thorac Surg* 1995;59:494-6.
130. Ziadinov E, Al-Kemyani N, Al-Sabti H. Management of Internal Mammary Artery Spasm. *Int J Clin Med* 2014;5:284-91.
131. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, Chihara K, Nakafuku M, Ito M, et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *Embo J* 1996;15:2208–16.

132. Leung T, Manser E, Tan L, Lim L. A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *J Biol Chem* 1995;270:29051–4.
133. Kobayashi M, Tanoue Y, Eto M, Baba H, Kimura S, Oda S, et al. A Rho-kinase inhibitor improves cardiac function after 24-hour heart preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1586–92.
134. Watanabe G, Noda Y, Takagi T, Shigeyuki T, Shojiro Y, Ryuta K, et al. Fasudil is a superior graft vasodilator in coronary artery bypass surgery: internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg* 2013;96:543–7.
135. Watanabe D, Yamaguchi S, Takagi T, Tomita S, Tuan PM. Potent Vasodilatory Effect of Fasudil on Radial Artery Graft in Coronary Artery Bypass Operations. *Ann Thorac Surg* 2014;97:845–50.
136. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002;105:1545–7.
137. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, Matoba T, Shiose A, Nishida T, et al. Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:275–7.
138. Calvin CK, Mak JC, Man RY, Vanhoutte PM. Rho kinase inhibitors prevent endothelium-dependent contractions in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;329:820–6.
139. Ishizaki T, Uehata M, Tamechika I, Keel J, Nonomura K, Maekawa M, et al. Pharmacological properties of Y-27632, a specific inhibitor of Rho-associated kinases. *Mol Pharmacol* 2000;57:976–83.
140. Zhao J, Zhou D, Guo J, Ren Z, Zhou L, Wang S et al. Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006;46:421–8.
141. Shibuya M, Hirai S, Seto M, Satoh S, Ohtomo E. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurol Sci* 2005;238:31–9.
142. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, Smith WB, Chrysant SG, Tonkon MJ, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: a double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1803–11.
143. Fukumoto Y, Mohri M, Inokuchi K, Ito A, Hirakawa Y, Masumoto A, et al. Anti-ischemic effects of fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:117–21.

144. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15–9.
145. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2005;91:391–2.
146. Nohria A, Grunert ME, Rikitake Y, Noma K, Prsic A, Ganz P, et al. Rho kinase inhibition improves endothelial function in human subjects with coronary artery disease. *Circ Res* 2006;99:1426–32.
147. Noma K, Goto C, Nishioka K, Jitsuiki D, Umemura T, Ueda K, et al. Roles of rho-associated kinase and oxidative stress in the pathogenesis of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:698–705
148. Ying H, Biroc SL, Li WW, Alicke B, Xuan JA, Pagila R, et al. The Rho kinase inhibitor fasudil inhibits tumor progression in human and rat tumor models. *Mol Cancer Ther* 2006;5(9):2158–64.

## **EKLER**



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

EDİRNE

Oturum Sayısı: 2014/07

Karar Tarihi: 27.06.2014

KARAR NO: 2014.07.02

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Serhat CHOUSEIN'in yaptığı, Dr. Ahmet İlkoy TURAN'ın Tıpta Uzmanlık Tezi olarak planlanan TÜHDYEK-2014/22 protokol nolu "İzole rat aortasında fasudilin vazodilatasyon etkisinin sodyum nitroprussid ve papaverin ile karşılaştırılması" başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Doç. Dr. Enis ULUÇAM Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet. Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Tefik AKTOZ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd. Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Osman GÜLTEKİN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	

