

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

**KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE KORONER
ARTER BYPASS GREFTLEME UYGULANAN OLGULARDA
OLMESARTAN TEDAVİSİNİN ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN
ve İNDÜKLENEBİLİR NİTRİK OKSİT SENTAZ SEVİYELERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Aydın KAHRAMAN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ayhan UYSAL**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Oktay BURMA

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Ayhan UYSAL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca her aşamada sürekli desteklerini gördüğüm Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Oktay BURMA'ya, bilgi, öneri ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ayhan UYSAL'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmalarında katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Necip İLHAN'a, tezin yazılmasında bilgi, tecrübe ve önerileriyle bana yol gösteren Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Engin ŞAHNA'ya bilgi, tecrübe ve önerilerinden yararlandığım Anestezi Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a ve Anestezi Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım ve klinikteki tüm hemşire ve personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Beni tüm zorluk ve sıkıntılara rağmen, okutup bugünlere getiren ve hiçbir fedakarlıktan sakınmayan canım Annem ve Babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Altı yılı aşan bir zaman zarfında ihtisas eğitimim boyunca bir an olsun desteğini benden hiç esirgemeyen eşim Hülya'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Canımdan çok sevdiğim, iş yoğunluğumdan dolayı istemeyerek de olsa zaman zaman ihmal etmek zorunda olduğum oğlum Kaan'a sonsuz sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniği ile koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi geçiren hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) sıklıkla gözlenir. Anjiyotensin II reseptör blokleri olan olmesartanın oksidatif stres ve inflamatuvar etkileri azalttığı bilinmektedir. Bu alışmada KPB uygulanan hastalarda olmesartan tedavisinin serum asimetrik dimetil arjinin (ADMA) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) düzeylerine etkisi araştırıldı.

Çalışmaya 30-80 yaş arası, KABG uygulanacak 50 hasta alındı, hastalar randomize 2 gruba ayrıldı, (Grup K: Kontrol, Grup O: Olmesartan). Grup K'daki hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadı. Grup O'daki hastalara preoperatif 5 gün önceden başlayıp postoperatif 28. güne kadar 10 mg/gün, günde tek doz, operasyon günü 30 mg olmesartan verildi. Tüm hastalardan anestezi indüksiyonu öncesi (T₁), kardiyopulmoner bypass sırasında (T₂), kros klemp alındıktan 5 dk sonra (T₃), protamin infüzyonu sonrası (T₄), postoperatif 3. gün (T₅) ve postoperatif 28. gün (T₆) olmak üzere altı dönemde kan alınarak ADMA ve iNOS düzeyleri incelendi.

Çalışmada kontrol ve olmesartan gruplarına bakıldığında T₂, T₅ ve T₆ zamanında olmesartan tedavisi alan grupta iNOS ekspresyon düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi. Kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde özellikle kardiyak cerrahi işlemleri kapsayan zamanlarda iNOS ekspresyon düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Olmesartan grubunda KPB ve kros klemp kaldırıldıktan sonraki zamanlarda iNOS ekspresyon seviyeleri yüksekti ve bu artışlar kontrol grubu kadar yüksek değildi.

Çalışmada olmesartan alan grupta ADMA'nın kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin T₂, T₅ ve T₆ zamanında T₁'e göre anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. Olmesartan grubunda ise T₂, T₃ ve T₄ zamanında serum ADMA seviyeleri anestezi indüksiyonu öncesine göre anlamlı yüksekti.

Koroner bypass cerrahisinde olmesartan uygulanmasının serum ADMA ve iNOS düzeylerini KPB zamanında azalttığı, özellikle postoperatif dönemde oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı azaltarak gelişebilecek postoperatif komplikasyonların azaltılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, Asimetrik dimetil arjinin, İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

ABSTRACT

THE EFFECTS OF OLMESARTAN ON ASYMMETRIC DIMETHYL ARGININE AND INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE LEVELS IN CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING PATIENTS DONE WITH CARDIOPULMONARY BYPASS TECHNIQUE

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is commonly seen in patients who undergo coronary artery bypass graft (CABG) surgery by cardiopulmonary bypass (CPB) technique. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker is known to reduce oxidative stress and inflammatory effects. In this study, effect of olmesartan therapy on asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) levels was investigated in patients who undergo cardiopulmonary bypass graft surgery.

A total of 50 patients aged between 30-80 years and who will undergo CABG were included in the study. Patients were randomly allocated to two groups (Group C: Control, Group O: Olmesartan). Patients in Group C received no treatment. Patients in Group O were administered 30 mg olmesartan once a day beginning from preoperative 5. day to postoperative 28. day and on operation day. Blood was drawn from all patients and ADMA and iNOS levels were analysed for six times (T1: before anesthesia induction, T2: during cardiopulmonary bypass, T3: five min after the cross-clamp was removed, T4: after protamine infusion, T5: postoperative 3. day and T6: postoperative 28. day).

iNOS expression level was seen to be significantly lower at T2, T5 and T6 times in olmesartan group compared to control group. In-group comparison of control group, iNOS expression levels were seen to be significantly high in times involving cardiac surgery. In olmesartan group, iNOS expression levels were high in times of CPB and after cross clamp had been removed and these elevations were not as high as control group.

In this study, ADMA was seen to be lower in olmesartan group compared to control group. In control group, serum ADMA levels were seen to be significantly elevated in T2, T5 and T6 times compared to T1. In olmesartan group, serum ADMA levels were significantly higher in T2, T3 and T4 times compared to the time before anesthesia induction.

It was concluded that olmesartan administration reduced serum ADMA and iNOS levels in CPB time and it could reduce potential postoperative complications through reducing oxidative stress and inflammatory response in postoperative period in coronary bypass surgery.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, asymmetric dimethyl arginine, inducible nitric oxide synthase

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass	2
1.1.2. Kalp - Akciğer Makinesi	3
1.1.3. Kardiyopulmoner Bypassın Uygulanması	4
1.1.3.1. Kardiyopulmoner Bypassın Komponentleri	5
1.1.4. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri	5
1.1.4.1. Arteriyel ve Venöz Kanülasyona Bağlı Komplikasyonlar ve Sorunlar	6
1.1.4.2. Kalp-Akciğer Pompasının Kendisine Ait Komplikasyonlar	6
1.1.4.3. Vücut ve Sistemler Üzerine Olan Olumsuz Etkiler	6
1.1.4.3.1. Kalp üzerine olan etkiler	6
1.1.4.3.2. Akciğerler üzerine olan etkiler	7
1.1.4.3.3. Böbrekler üzerine olan etkiler	7
1.1.4.3.4. Nörolojik sistem üzerine olan etkiler	8
1.1.4.3.5. Gastrointestinal sisteme etkiler	8
1.1.4.3.6. Endokrin sistem üzerine etkiler	8
1.1.4.3.7. Hematolojik sistem üzerine olan etkiler	9
1.2. Koroner Bypass Cerrahisi	10
1.2.1. Koroner Bypass Cerrahisinde Kullanılan Greftlerin Seçimi	11
1.2.2. Koroner Bypass Cerrahisinde Standart Teknik	11
1.2.3. Koroner Arter Cerrahisinin Sonuçları	13

1.3. Kalp Cerrahisinde İnflamatuvar Cevap Mekanizması	14
1.3.1. Kompleman Aktivasyonu	15
1.3.2. Lökosit ve Adhezyon Molekülleri	15
1.3.3. Serbest Oksijen Radikalleri	16
1.3.4. Araşidonik Asit Metabolitleri	16
1.3.5. Endotoksinler	16
1.3.6. Sitokinler	16
1.3.7. Platelet Aktive Edici Faktör	17
1.4. Sistemik İnflamatuvar Yanıtta Korunma Teknikleri	18
1.4.1. Heparin kaplı dolaşım	18
1.4.2. Ultrafiltrasyon	18
1.4.3. Lökositlerin uzaklaştırılması	18
1.4.4. Kardiyopulmoner bypass sıcaklığı	18
1.5. Nitrik Oksit	19
1.5.1. Nitrik Oksitin Biyosentezi ve Salınımı	20
1.5.2. L-Arjininden Nitrik Oksit Biyosentezi	20
1.5.3. Nitrik Oksitin Etkileri	21
1.5.3.1. Nitrik Oksit ve Endotel Disfonksiyonu	22
1.6. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz	23
1.7. Asimetrik Dimetil Arjinin	25
1.7.1. Metil Arjininler ve Metabolizmaları	27
1.7.2. Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz Enzimleri	29
1.7.3. Asimetrik Dimetil Arjinin ve Nitrik Oksit İlişkisi	30
1.7.4. Kardiyovasküler Hastalıkların ADMA Düzeyleri ile İlişkisi	30
1.7.5. Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyini Azaltma Stratejileri	32
1.8. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron-Sistemi	34
1.8.1. Anjiyotensin II'nin Fizyolojik Etkileri	33
1.8.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim	35
1.8.3. Anjiyotensin II ve Reseptörleri	35
1.8.4. Renin-Anjiyotensin Sistemi İnhibitörleri	38
1.8.5. Renin İnhibitörleri	38
1.8.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	39

1.8.7. Anjiyotensin II AT ₁ Reseptör Blokerleri	39
1.9. Olmesartan	40
1.9.1. Farmakokinetik Özellikler	41
1.9.2. Kullanım Şekli	42
1.9.3. Kullanırken dikkatli olunması gereken durumlar ve yan etkiler	42
1.9.4. Klinik Çalışmalar	43
1.10. Anjiyotensin II Reseptör Blokerlerinin Anti-inflamatuvar Etkileri	44
2. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3. BULGULAR	49
3.1. Gruplar arası iNOS ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	49
3.2. Gruplar arası ADMA düzeylerinin karşılaştırılması	50
3.3. Kontrol grubunda iNOS ekspresyon düzeyinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması	51
3.4. Kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması	52
3.5. Olmesartan alan grupta iNOS düzeylerinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması	54
3.6. Olmesartan grubunda serum ADMA seviyelerinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması	54
4. TARTIŞMA	56
5. KAYNAKLAR	62
6. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kalp-akciğer makinesinin komponentleri	5
Tablo 2. KPB'den ayrılma için başlıca parametreler.	12
Tablo 3. İnflamasyonda rol alan faktörler	17
Tablo 4. ADMA'nın yükseldiği durumlar	26
Tablo 5. Grupların Özellikleri	49
Tablo 6. iNOS ekspresyon düzeyi ortalamaları	50
Tablo 7. Serum ADMA düzeyi ortalamaları	51
Tablo 8. Kontrol grubunda iNOS ve ADMA seviyeleri	53
Tablo 9. Olmesartan grubunda iNOS ve ADMA düzeyleri	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	KPB'nin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynayan faktörler	17
Şekil 2.	NOS'un aktive edilerek NO sentezlenmesi ve NO'nun etkisi	19
Şekil 3.	iNOS aktivasyonu ile NO salınımı ve oksidatif hasar	22
Şekil 4.	ADMA'nın NOS'a etkisi	26
Şekil 5.	Arjininin metillenmiş formlarının sentezi ve formları	28
Şekil 6.	ADMA metabolizması genel görünümü	29
Şekil 7.	Renin-anjiyotensin sisteminin şematik sunumu	33
Şekil 8.	Ang II'nin üretimi ve doku seviyesinde etkileri	34
Şekil 9.	Olmesartanın yapısal formülü	41
Şekil 10.	Olmesartan medoksomil ve esteriyeye haldeki olmesartanın kimyasal yapısı	41
Şekil 11.	Gruplar arası iNOS ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması	50
Şekil 12.	Gruplar arası ADMA düzeylerinin karşılaştırılması	51
Şekil 13.	Kontrol grubunda iNOS ekspresyon düzeylerinin altı zamandaki ortalama değerleri	52
Şekil 14.	Kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin altı zamandaki ortalama değerleri	53
Şekil 15.	Olmesartan grubunda iNOS ekspresyon düzeylerinin altı zamandaki ortalama seviyeleri	54
Şekil 16.	Olmesartan grubunda serum ADMA seviyelerinin altı zamandaki ortalama değerleri	55

KISALTMALAR LİSTESİ

ACT	: Activated clotting time (aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı).
ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADH	: Antidiüretik hormon
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
Ang II	: Anjiyotensin II
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
AT	: Antitrombin
AT₁R	: Anjiyotensin II tip 1 reseptör
AT₂R	: Anjiyotensin II tip 2 reseptör
BH₄	: Tetrahidrobiopiterin
BK	: Bradikinin
BNP	: Beyin natriüretik peptid
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
cNOS	: Konstitüf Nitrik Oksit Sentaz
CNP	: C-tip natriüretik peptid
CR₃	: Kompleman reseptör 3
ÇOY	: Çoklu organ yetmezliği
DDAH	: Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz
DM	: Diyabetes Mellitus
ED	: Endotelyal Disfonksiyon
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ERPA	: Efektif renal plazma akımı
ET- 1	: Endotelin
Grup K	: Kontrol grubu
Grup O	: Olmesartan grubu
hs CRP	: High sensitivity C-reactive protein
IP₃	: İnositol trifosfat
IFN	: İnterferon
IFN γ	: İnterferon gama

IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KABG	: Koroner arter bypass greftleme
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
LDL	: Low density lipoprotein
L-NAME	: NG-Monometil-L-Arginin Metil Ester
L-NMMA	: NG-Nitro-Monometil -L – Arginin
MAC	: Membran Atak Kompleks
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein - 1
MHC	: Major histocompatibility complex
MIF	: Migrasyon inhibitör faktör
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
n NOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO³	: Nitrat
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat hidroksilaz
NF – κB	: Nükleer faktör
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NPS	: Natriüretik peptid sistem
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör – 1
PG	: Prostaglandin
PGI₂	: Prostasiklin
PRMT	: Protein Arjinin Metil Transferaz
RAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SDMA	: Simetrik dimetil arjinin
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

TGF-β : Transforming growth faktör beta
TNF α : Tumor nekroz faktör alfa
t-PA : Doku plazminojen aktivator
TxA₂ : Tromboxan A₂

1. GİRİŞ

İskemik kalp hastalıkları, kalp damar sistemi ile ilgili mortalite ve morbidite sebepleri arasında ilk sıralarda yer alır. Bu da kardiyak cerrahi girişimlerin artışı beraberinde getirmiştir. Cerrahi işlem sırasında perfüzyonun sağlanması için sıklıkla invaziv girişimlerden biri olan kardiyopulmoner bypass (KPB) desteği gereklidir.

Kardiyopulmoner bypass esnasında kanın vucüt dışı dolaşımı sonucu oluşan lökosit aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör (PAF), nitrik oksit (NO) ve endotelin (ET-1) gibi çeşitli maddelerin oluşumuyla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) adı verilen bir durum ortaya çıkar (1).

Kardiyak cerrahi işlemler hastada SIRS'ın meydana gelmesinde tetikleyici faktördür. Sitokin, serbest oksijen radikalleri salınımı, kompleman sisteminin aktivasyonu, araşidonik asit metabolitleri, endotelin ve trombosit aktive edici faktörler inflamasyonda major rol oynarlar (2). KPB'nin inflamasyonu tetiklemesi, hümmoral ve hüccresel immün sistem gibi bir çok yolu ilgilendirir (1, 3). Bu inflamatuvar yanıt özellikle postoperatif dönemde en sık miyokardiyal disfonksiyon, nadir de olsa çoklu organ yetmezliği (ÇOY) gibi komplikasyonların nedeni olabilir (4, 5).

Anjiyotensin II (Ang II) aterosklerozis ve endotel hasarı ile spesifik olarak ilişkilendirilmiştir. Aterosklerozisin gelişmesi ile vücutta Ang II'nin indüksiyonu sağlanırken, endotelial fonksiyonu nitrik oksit sentezinin suprese ederek azaltması gibi değişik süreçleri içerir (6, 7).

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörüdür (8). NOS'un vücuttaki fonksiyonu L-arjinin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır. Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Arjininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatatör etkisi olan NO platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hüccresel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder (9, 10). NO'nun fonksiyonu vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Endojen anti-aterosklerotik molekül olarak bilinir. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon (ED) başlar (11). Dolayısıyla ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilgili anahtar rolü oynayabileceği düşünülmektedir.

Kalpte NOS'un üç izoformu bulunabilmektedir. Bunlar endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve indüklenbilir NOS (iNOS). iNOS sağlıklı kalpte bulunmaz fakat salınımı inflamasyon ile interferon (IFN) düzenleyici faktör-1 ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) ile indüklenbilir (12). iNOS'dan oluşan nitrik oksit miyokardiyum için zararlı olduğu gözlemlenmiştir (13). iNOS salınımı sınırlandırıldığında iskemi reperfüzyona karşı kardiyak koruma sağlanmış, infarkt alanı azalmış ve serbest oksijen üretimi ile ilişkili olarak postiskemik kontraktilitede düzelme belirlenmiştir (14).

Kalp cerrahisi sonrası organ hasarını önleyen ve inflamatuvar yanıtı baskılayan çeşitli inhibitör mekanizmalar vardır (15).

Anjiyotensin II ve inflamasyon arasındaki ilişkinin bulunması ile anjiyotensin reseptör bloker (ARB)'lere bağlı anti-inflamatuvar etkiler bulunmuştur. ARB'lerin anti-inflamatuvar etkinliklerini destekleyen in vitro veriler ile insan monositlerinin irbesartan ya da losartana bağlı olarak monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)'in üretimini inhibe edildiği gözlemlenir (16). Ateroskleroziste olmesartan ile yapılan çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Ang II tip 1 reseptör (AT₁R) blokajı ile vasküler inflamasyonun önemli derecede azaldığı bulunmuştur (17).

Bu klinik çalışmada KPB'nin belirgin bir oksidatif hasar ve sistemik inflamasyon yaptığı düşüncesiyle olmesartanın KPB'deki ADMA ve iNOS seviyeleri üzerine etkinliğini araştırmak amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyak cerrahide kansız ve hareketsiz cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin artırılması amacıyla kalp-akciğer sisteminin izole edilmesi gerekli olabilir. Bu amaçla, kalbin pompalama ve akciğerlerin gaz alışverişi işlevlerinin geçici bir süreliğine kalp-akciğer makinesi adı verilen cihaz aracılığı ile sağlanmasına KPB veya ekstrakorporeal dolaşım denir.

Halihazırda kullanılmakta olan KPB tekniğine bağlı olarak, çeşitli organ ve sistemlerde farklı derecelerde işlev bozuklukları meydana gelmesine rağmen, bu teknik günümüzde kardiyovasküler patolojilerin tamirine olanak sağlayan ve çoğunlukla alternatifsiz bir yöntemdir. Kalp-akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar

19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Dr. John Gibbon, 1953'te kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (18). 1954 yılında C. Walton Lillehei ve arkadaşları, kalp ameliyatları için hastanın anne ve babasını biyolojik akciğer olarak kullanarak, kontrollü kros-sirkülasyon tekniğini geliştirmişler; ancak, yüksek mortalite oranları nedeniyle terk etmişlerdir. Nihayet 1955'te Mayo Kliniği'nde Dr. John Kirklin ve arkadaşları ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir.

Ülkemizde kalp cerrahisinin gelişimine baktığımızda ise ilk çalışmalar 1950'li yıllarda perikardiyektomi ve kapalı mitral kommissurotomi ile başlamıştır. İlk açık kalp ameliyatı 1960'da Hacettepe Hastanesi'nde Mehmet Tekdoğan tarafından yapılan atriyal septal defekt tamiridir. Siyami Ersek ve ekibi 1963 yılında Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkez'inde açık kalp ameliyatlarına başlamış ve Türkiye'deki ilk kapak ameliyatlarını Siyami Ersek, Kemal Beyazıt ve arkadaşları gerçekleştirmiştir. ABD ve Avrupa'daki yenilikleri takiben modern donanımlı kalp-akciğer makineleri 1980-1990 yılları arasında ülkemizde kalp ve damar cerrahisi merkezlerinde yaygın kullanıma girmiştir (19).

1.1.2. Kalp - Akciğer Makinesi

Bir kalp-akciğer makinesinin ana bileşenlerini pompa, arteriyel ve venöz kanül, venöz rezervuar, oksijenatör/ısı değiştirici ve arteriyel filtre oluşturur. Birçok modifikasyonu bulunmakla birlikte ana prensip, santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın oksijenlendirilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem aracılığı ile vücuda geri döndürülmesidir. Bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistem çeşitli görevler üstlenir. Örneğin, ayrı bir pompa başı ve rezervuara sahip olan ve potasyumdan zengin kan ve kristalloid solüsyonların kullanımıyla kalbin durdurulmasının sağlandığı kardiyopleji sistemi, ilaç uygulama ve kan örneği alımı amacıyla çeşitli giriş yolları, ortamdaki seyreltik kanı yıkayıp yoğunlaştırdıktan sonra bir filtreden geçirerek hastaya geri kazandıran cell saver sistemi, kalp-akciğer makinesinin alt sistemlerinden bazılarıdır. Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinil klorür, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immunojenitesi az olan, biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden üretilmektedir. Sistem, kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz,

kavitasyon ve kan akışkanlığı üzerindeki olumsuz etkileri kısmen azaltan bir yapıya sahiptir. İlerleyen teknoloji ile bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişerek çeşitli alarm sistemleri ile donatılmış; akım hızları, akım miktarı, kanın sıcaklığı, hatta kan gazı ve elektrolit değerleri sürekli olarak monitorize edilebilir ve istenilen şekilde ayarlanabilir hale gelmiştir.

1.1.3. Kardiyopulmoner Bypassın Uygulanması

Sistemik venöz kanın tamamının kalp yerine kalp-akciğer makinesine dönmesi total KPB olarak adlandırılır. Cerrahi öncesinde kalp-akciğer makinesi hazırlanmalı ve başlangıç (prime) volümü ile hatlar hava ve olası partiküllerden arındırılmalıdır. Çeşitli çapta filtrelerin kullanıldığı sirkülasyon esnasında makine ile ilgili gerekli testler yapılmalı ve monitorizasyonlar kontrol edilmelidir. Rutin KPB’de en sık kullanım alanı bulan membran oksijenatörler 30 dakikadan kısa sürede hazırlanabilirken, bubble oksijenatörlerde bu süre daha kısadır ve kurulum daha pratiktir. Birçok girişim için perfüzyon, kardiyopleji, kardiyotomi aspirasyon, vent ve cell saver sistemleri kurulum için yeterlidir (20).

Açık kalp cerrahisi sırasında KPB’nin başlatılabilmesi için hastaya kanülasyon işlemi yapılmakta ve bu işlem öncesinde de heparin verilmektedir. Heparin antitrombin (AT) III ile bağlanarak aktivitesini arttırarak etki gösterir. AT III, faktör IXa ve Xa’yı inhibe eder. Heparin kanama zamanında hafif uzamaya neden olabilmektedir. Etkinliği Aktive Pıhtılaşma Zamanı (ACT) ile takip edilmektedir. Normal değerleri 80-120 saniyedir. KPB esnasında en az 400 saniyenin üzerinde tutulmaktadır.

Kalbin oksijen ihtiyacını azaltmak, kalbi diyastolde durdurmak, durmuş olan kalpte metabolik ihtiyaçları karşılayacak substratları verebilmek, asidozu düzeltmek ve hücrel ödemi en aza indirebilmek için kardiyopleji solüsyonu verilmektedir. İçeriğindeki yüksek miktardaki potasyum kalbi diyastolde durdurur. Kardiyopleji solüsyonundaki bikarbonat asidozun tamponlanmasını sağlar, glikoz miyokardiyal enerji verir ve ödemi azaltır. Mannitol ise osmolariteyi arttırarak ödemi azaltır.

Kardiyopulmoner bypass sonrası pompadan çıkılırken heparinin antikoagülan etkisi sıklıkla protamin ile nötralize edilir. Heparin nötralizasyonunda yaygın olarak kullanılan protamin dozu, her 100 Ü heparin için 1-1.3 mg protamindir.

1.1.3.1. Kardiyopulmoner Bypassın Komponentleri

Kalp akciğer makinesinin temel yapıları ile birlikte yardımcı yapıları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kalp-akciğer makinesinin komponentleri

TEMEL PARÇALAR	YARDIMCI PARÇALAR
Arteriyel kanül	Kardiyopleji sistemi
Venöz Kanül	Diyaliz/Ultrafiltrasyon filtresi
Emici sistemler	Cell saver (Hücre koruyucu) sistem
Venöz rezervuar	
Oksijenatör	
Isı değiştirici	
Pompa	
Filtre	
Monitör sistemi	

Bu sistem ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen paslanmaz elik, titanyum, polivinilkorid, teflon, silikon poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immüitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden oluşur. Kanın yabancı yüzey ile teması sırasında meydana gelen türbülans, staz ve kimyasal etkiler en aza indirilmiştir (21).

1.1.4. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri

Membran oksijenatör, filtre ve hava dedektörlerinin kullanılmasıyla gelişebilecek komplikasyonlar en aza indirilmesine rağmen KPB’nin fizyolojik olmaması nedeniyle komplikasyon olasılığını tamamen ortadan kaldırmak mümkün olmamaktadır. KPB’nin etkisi hastanın heparinizasyonu sonrası kanülasyonu ile başlar ve kalp-akciğer pompasından ayrıldıktan sonra reperfüzyon döneminde devam eder (22).

1.1.4.1. Arteriyel ve Venöz Kanülasyona Bağlı Komplikasyonlar ve Sorunlar

Arter kanülasyonu nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlar ateroemboli, kanülün uygunsuz yerleştirilmesi, arteriyel hatta yüksek basınç oluşması, arter yaralanması, kanama, diseksiyon, yetersiz veya fazla serebral perfüzyondur (22).

Kardiyopulmoner bypass'da venöz kanülasyonu sırasında sinoatriyal nod hasarı meydana gelebilir. Bu durum geçici ileti bozukluklarına yol açabileceği gibi kalıcı atriyum pili gerektirecek kalıcı ileti bozukluklarına da yol açabilir. Sağ atriyal apendiksin kanülasyonu sırasında klemp nedeniyle sağ koroner arter hasarı görülebilir ve safen ile bypass gerekebilir (22).

İnferiyor kanülün fazla ilerletilmesi hepatik ven dönüşünü bozarak postoperatif hepatik fonksiyonlarda bozulma meydana getirebilir. Süperiyor kanülün fazla ilerletilmesi sonucu ise üst vücut bölgesinin venöz dönüşü bozularak serebral ödeme ve postoperatif nörolojik komplikasyonlara neden olabilir (23).

1.1.4.2. Kalp-Akciğer Pompasının Kendisine Ait Komplikasyonlar

Bu komplikasyonlar genel olarak şunlardır;

- a. Masif hava yolu embolisi,
- b. Oksijenatör arızasına bağlı hipoksi gelişir.
- c. Elektrik arızalarına bağlı pompanın durması ile dolaşım yetmezliği gelişir.

1.1.4.3. Vücut ve Sistemler Üzerine Olan Olumsuz Etkiler

1.1.4.3.1. Kalp üzerine olan etkiler

Açık kalp cerrahisinde, kros klemp sırasında oluşan miyokard iskemisi, reperfüzyon hasarı, inflamatuvar ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu KPB sonrası kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın nedenleri arasında sayılabilir.

Reperfüzyon esnasında nötrofiller membran atak kompleks (MAC)-1 adezyon reseptörleri vasıtasıyla kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine yapışırlar. Böylece kardiyak disfonksiyon ve miyokard ödemi görülür. Kardiyak disfonksiyonda kullanılan iki terim *hibernasyon* ve *stunning*'dir. Hibernasyon uzun süreli azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül fonksiyon

bozukluğudur. Stunning ise iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanması sonrasında hücre ölümü olmaksızın miyokard disfonksiyonu olmasıdır (24, 25).

Stunning nedenleri arasında

- Serbest oksijen radikallerinin salınımı,
- Sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu,
- Mitokondrilerde yetersiz enerji üretimi,
- Myoflamentlerin kalsiyuma azalmış duyarlılığı,
- Kalsiyum artışı,
- Ekstrasellüler kollajen matriks hasarı.

Miyokardiyal laktat düzeyi arrest sırasında yetersiz miyokard korumasının göstergesidir (26).

1.1.4.3.2. Akciğerler üzerine olan etkiler

Akciğer KPB’de en çok hasar gören organların başında yer alır. Postoperatif mikro atelektaziler görülebileceği gibi akut respiratuvar distress sendromu gibi çok ciddi klinik tablolar da ortaya çıkabilir. KPB sırasında prime solüsyonu nedeniyle plazma onkotik basıncı düşmektedir. Bu durum akciğerlerde interstisyel aralıkta sıvı birikimine neden olur. Pompaya albumin eklenmesi ile onkotik basınç düşüşü azaltılabilir.

Kardiyopulmoner bypass tip II alveol hücrelerinin sayısını azaltır ve buna bağlı sürfaktan yapımı da azalır. Düşük sürfaktan değerleri postoperatif atelektazilerin gelişiminde rol oynar (27).

Özellikle KPB süresi 150 dakikayı geçtiğinde KPB’nin akciğerlere yaptığı etki hemorajik şok ve endotoksemiye benzer. Bundan dolayı bu akciğerlere “*şok akciğeri*” denmektedir (28).

1.1.4.3.3. Böbrekler üzerine olan etkiler

Kardiyopulmoner bypass , renin, anjiyotensin, katekolaminler ve antidiüretik hormon (ADH) seviyelerinde artışa neden olur. Preoperatif renal disfonksiyonu bulunanlarda postoperatif yetmezlik daha sıktır ve özellikle serum kreatinini 2,5 gr/dl’yi aştığında görülür (29).

1.1.4.3.4. Nörolojik sistem üzerine olan etkiler

Açık kalp cerrahisi sonrası görülen nörolojik komplikasyonlar iki grup altında incelenebilir. Tip I hasarı inme, geçici iskemik atak, stupor ve koma oluşturur. Tip II nörolojik hasarda ise entellektüel fonksiyonlarda bozukluk, konfüzyon, ajitasyon, oryantasyon bozukluğu, hafıza kaybı, nöbet ve kognitif bozukluk görülmektedir (30).

1.1.4.3.5. Gastrointestinal sisteme etkiler

Mukoza bariyerinin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon, sepsis ve multiorgan yetmezliği meydana gelebilir. Karaciğer enzimleri postoperatif dönemde hafifçe yükselebilir. KPB da karaciğerde enzim yükselmesiyle giden ve mortalitesi yüksek olan bir komplikasyon da akut fulminant hepatittir. Mide veya duodenum ülserleri de daha çok strese bağlıdır (31).

1.1.4.3.6. Endokrin sistem üzerine etkiler

Kardiyopulmoner bypassda hipotermi ve kanın yabancı yüzeylerle teması nedeniyle katekolaminler, kortizol, prostoglandin (PG)'ler, kompleman sistemi bileşenleri, insülin ve diğer birçok hormon dolaşıma kontrolsüz miktarda salınır. Sol ventrikül disfonksiyonlu koroner arter hastalarında, eksojen T₃'e olumlu yanıtlar alınmıştır; eksojen T₃ verilen hasta grubunda inotrop ihtiyacı verilmeyen gruba göre daha az bulunmuştur. KPB'nin hipotermi evresinde insülin cevabı azalırken, ısınma sırasında artmaya başlar, glukagon salınımı artar ve hiperglisemi meydana gelir (32).

Katekolaminler: KPB'nin başında hemodilüsyona bağlı olarak azalır. Hipotermi ile adrenalın ve noradrenalin düzeyleri artış gösterir. Vazokonstriktör etkilerinden dolayı kan basıncı artışına, kardiyak debi ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olurlar (33).

Kortizol: KPB sırasında metabolik strese yanıt olarak artar. Kortizol artışını postoperatif 48. saate kadar devam ettirir (34).

Vazopressin (Antidiüretik Hormon: ADH): KPB'nin özellikle başlangıç aşamasında salgılanması artar. Vazokonstriktör etkisi nedeniyle internal torasik arterde vazospazma yol açtığı gösterilmiştir (35).

Natriüretik peptid sistem: Natriüretik peptid sistem (NPS); kalp kökenli Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) ve Beyin Natriüretik Peptid (BNP) ile endotelial duvar orjinli C-tip natriüretik peptid (CNP)'den oluşur. ANP atriyal distansiyona

cevap olarak salınır. BNP düzeyleri sol ventrikül fonksiyonları ile yakın ilişkilidir. KPB ile BNP düzeylerinde artış meydana gelir (36).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi: Plazma renin seviyesi KPB sırasında ve sonrasında artar. Reninin artması ile anjiyotensinojen Ang I'e, Ang I de anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile Ang II'ye dönüşür. Ang II vazokonstriktör etkisinin yanında adrenal bezlerden aldosteron salınımını da artırır ve sonuçta bu da böbrek distal tübüllerden sodyum (Na⁺) emiliminin artırır (33). KPB sırasında pulsatil akımın, pulsatil olmayan akıma göre plazma renin düzeyini daha az artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (37).

1.1.4.3.7. Hematolojik sistem üzerine olan etkiler

Kardiyopulmoner bypass'ın hematolojik sistem üzerine yarattığı en önemli sonuç hemolizdir. Hemoliz hatlardan geçerken kanın maruz kaldığı travma ve perikard bölgesinden plazminojen içeren kanın aspire edilmesi ile oluşur. Hatlardaki akımın fizyolojik laminer akım şeklinde olması hemolizi azaltır (21, 38).

Kardiyopulmoner bypass sırasında hemoliz yaratan diğer yapılar filtreler ve oksijenatörlerdir. Özellikle prime sıvısına kan konacaksa bunun filtreden geçirilmesi hemolize neden olur (21, 38).

Heparine rağmen KPB sırasında koagülasyon mekanizması da aktive olur. KPB sırasında tüketim, hemodilüsyon, pompa devrelerinde birikim ve denatürasyondan dolayı koagülasyon faktörlerinde bir miktar azalma olur. Kanın şekilli elemanlarından trombositler de eritrositler gibi aynı nedenlerle etkilenerek sayılarında azalma ve fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir (39).

Hipotermi, kompleman ve serotonin gibi maddeler trombositleri aktive eder. Aktive trombositlerden güçlü bir vazokonstriktör ajan ve trombosit agonisti olan tromboxan A₂ (TxA₂) salınır. TxA₂ trombosit hemostazında ve SIRS'ta rol oynar (21).

Uzun süren KPB, antitrombosit ilaç ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri alanlarda trombositlerdeki bozukluk daha fazladır. KPB'deki trombosit sayısındaki azalma ise yaklaşık %30-50 kadardır. KPB sonrası kanama devam ediyor ve trombosit disfonksiyonu düşünülüyorsa daha yüksek trombosit değerlerinde trombosit süspansiyonu verilebilir. KPB sırasında fibrinolitik sistem de aktive olur. Trombin ile stimüle olan endotelial hücrelerde doku plazminojen aktivatör (t-PA)

ortaya çıkar. Postoperatif kanamalarda bu fibrinolitik aktivasyonun rolü de vardır (39).

Kardiyopulmoner bypass sırasında nötrofiller; elastaz, miyeloperoksidaz, hidroksil radikalleri, hidrojen peroksit gibi bir çok enzim ve sitotoksik ürün salgılar. Bu maddeler kapiller permeabilite ve interstisyel ödemde artışa neden olur (21). Endotelyal hücreler trombomodulin, protein S ve heparan sülfat yanında NO ve ET-1 gibi vazoaaktif maddeler ile t-PA salgılanır. KPB ile prostasiklin konsantrasyonları artış gösterirken KPB'nin sonlarına doğru azalır (21).

1.2. Koroner Bypass Cerrahisi

Kalbin daha doğrusu miyokard dediğimiz kalp kasının beslenmesini sağlayan damarlar koroner arterler olarak isimlendirilir. Koroner arterler kalpten çıkan ana damar olan aortanın verdiği ilk dallardır. Hemen aort kapağının üzerinden sağ ve sol koroner arter isimleriyle iki tane olarak çıkar ve kalp kası içerisine dallanırlar. Bu koroner damarlar ile kalbin pompaladığı kanın yaklaşık % 3 – 5 i miyokarda taşınır. Vücuttaki diğer organlara giden kan miktarı her 100 gr. doku için 7 ml/dk iken bu oran kalp kası için 60-80 ml/dk gibi yaklaşık 10 misli bir orandır. Oksijen kullanımı da diğer organlara göre farklıdır. Diğer dokularda kapiller seviyede arteriyel oksijen kullanılırken miyokarda bu oran %70'e kadar yükselebilmektedir. Kalp diğer organlara göre fazla enerji tüketir ve beslenmesi son derece önemlidir.

Miyokardın metabolik gereksinmesinin koroner perfüzyon tarafından yeterince karşılanamaması durumuna miyokard iskemisi denir. Bu iskemi miyokardın metabolik ihtiyaçlarının artması veya koroner perfüzyonun yetersiz kalması durumunda ortaya çıkabilir.

Genel olarak koroner arter hastalığında cerrahi tedavi endikasyonları aşağıdaki durumlarda ortaya çıkar;

- 1) Sol ana koroner arter darlığı (%50 ve daha fazla)
- 2) Sol ana koroner arter eşdeğeri (proksimal LAD ve proksimal sirkumfleks % 70 ve üzeri darlıkları)
- 3) Proksimal LAD ve bir veya iki damar hastalığı
- 4) Başarısız koroner anjiyoplasti girişimi

1.2.1. Koroner Bypass Cerrahisinde Kullanılan Greftlerin Seçimi

Koroner bypass cerrahisinde başarıyı, özelliklede geç dönem sonuçları etkileyen faktörlerden biri de kullanılan greftlerin tipi, kalitesi ve hazırlanma şeklidir. Günümüzde koroner cerrahisinde en yaygın olarak kullanılan greftler kullanım sıklığı sırasıyla, vena safena magna, internal mammaryan arter (İMA), radial arter, gastroepiploik arter ve arteria epigastrika inferiyordur.

Safen ven grefti hazırlanmasında endotelial hasar meydana gelebilmekte ve bu hasar greftin uzun dönem açık kalabilirliğini etkilemektedir. Son yıllarda yayımlanan geniş ve uzun süreli araştırmaların en iyimserlerinde bile safen ven greftlerinin yarısından fazlasının 10 yıl içinde tıkanıdığı bildirilmektedir.

Arteria subklavyanın bir dalı olan internal mammaryan arter hemen hemen koroner arterlerle aynı çaptadır. Histolojik olarak arter karakterinde olduğundan musküler tabaka içerir, dolayısıyla çapını ve akımını regüle edebilme özelliğine sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmalar İMA greftlerinin geç dönem sonuçlarının çok iyi olduğunu, ameliyattan sonra 10 yıl içinde açık kalma oranının yaklaşık %85-90 olduğunu (safen veni için %35-55) ortaya koymuştur.

Gastroepiploik ve inferiyor epigastrik arterler denenen çok çeşitli greft materyelleri arasında sağ gastroepiploik arter ve inferiyor epigastrik arterin uzun süre açık kalma oranının İMA'ya yakın olduğu, özellikle safen veniyle karşılaştırıldığında bu konuda belirgin olarak üstün olduğu ortaya çıkmıştır.

1.2.2. Koroner Bypass Cerrahisinde Standart Teknik

Hasta genel anestezi ile uyutulduktan sonra, bypass için kullanılacak damarların hazırlanmasına başlanır. Eğer safen veni kullanılacaksa bacadan uygun kesilerle bu damar çıkartılır ve hazırlanır. İnternal mammaryan arter kullanılacaksa, sternum yukarıdan aşağıya elektrikli testere ile kesildikten sonra ikiye ayrılır ve bu kemiğin iç yüzeyine yapışık seyreden internal mammaryan arter uygun teknikle hazırlanır. İnternal mammaryan arterin başlangıç kısmı subklavyan arterde bırakılırken distal kısmı koroner artere ağızlaştırılmak üzere hazırlanır. Daha sonra standart bir açık kalp ameliyatı için gerekli olan kanülasyon işlemleri gerçekleştirilir. Kros klemp konulduktan ve ekstrakorporal dolaşıma geçildikten sonra kardiyopleji solusyonları kullanılarak kalp durdurulur. Kardiyopleji solusyonu ve hipotermi ile

miyokard koruması yapılır. Önce distal anastomozlar yapılır. Çoğunlukla kalbin inferiyor yüzeyinde yer alan damarlar önce greftlenir. Sonrasında lateral ve sol damarlar greftlenir. En son olarak internal mammaryan arter-anterior desendan arter anastomozu yapılır. Son anastomoz yapılırken hasta ısıtılmaya başlanır. Tıkanıklığın distalindeki ilgili koroner arterler bulunur. Küçük bir kesi ile arteriyotomi yapılır ve bu kesiyle internal mammaryan arterin alt ucu çok ince dikiş materyali 7/0 - 8/0 prolene kullanılarak ağızlaştırılır. Eğer safen veni kullanılıyorsa gene aynı şekilde venin proksimal ucu koroner damara anastomoz edilir. Tüm distal damar anastomozları bittikten sonra safen venin distal ucu aortaya anastomoz edilir. Krosklemp kaldırılır ve kalp genellikle spontan olarak çalışmaya başlar. Bazı cerrahlar nörolojik olay insidansını azaltmak amacıyla krosklemp altında proksimal anastomozları yapmayı önermektedirler. Fibrilasyonda çalışan kalplerde defibrilasyon uygulanarak normal sinüs ritmi sağlanır. Proksimal anastomozlar asendan aortada plaksız bir bölgeye uç-yan olarak yapılır. Proksimal anastomozlar için dikiş materyali 5/0–6/0 prolene kullanılır. Tüm damar anastomozları bittikten sonra pompadan çıkılır ve kalp çalıştırılır.

Proksimal anastomozlar tamamlandıktan sonra KPB' den çıkmak için gerekli parametreler kontrol edilir. Bu parametrelerin başlıcaları Tablo 2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2. KPB' den ayrılma için başlıca parametreler.

Normal sinüs ritmi , 70-90/dk
Vücut ısısı 37 derece
Metabolik denge sağlanmalı
Asidoz düzeltilmeli
Potasyum normal sınırlar içerisinde olmalı
Hematokrit % 20-25 düzeylerinde olmalı
Akciğerler %100 oksijen ile ventile edilmeli
Atelektazi düzeltilmeli
Cerrahi kanama kontrol altına alınmalı
Kalbin havası çıkartılmalıdır

Koroner arter cerrahisinde başarıyı etkileyen başlıca faktörler şunlardır ;

- 1) Miyokardın ameliyat sırasında etkili bir şekilde korunması ve peroperatuar bir infarktüsün önlenmesi.
- 2) Kullanılacak ven greftlerinin hazırlanması sırasında oluşabilecek hasarların engellenmesi.
- 3) Yapılan anostomozlarda darlık ve intimal hasar meydana getirilmemesi.
- 4) Greftlerin kıvrım yapmayacak kadar uzun veya gergin olmayacak kadar kısa olması.

Ameliyat sırasında oluşabilecek bir miyokard infarktüsünden sakınabilmek için ameliyat öncesi dönemden itibaren gerekli tedbirleri yeterince ve zamanında almak gerekmektedir.

Böyle bir miyokard infarktüsünden korunmak için bu dönemde kalbin metabolik ihtiyacı mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Bu nedenle taşikardi ve hipertansiyona kesinlikle izin verilmemelidir. Gene bu dönemde oluşacak bir hipotansiyon da koroner perfüzyonu etkileyeceğinden zararlıdır. Riskli vakalarda kardiyak metabolizmayı azaltmak amacıyla beta blokör grubu ilaçlar ve koroner vazodilatasyonu sağlamak için nitratlar kullanılmalıdır.

Anestezi başlangıcı ve idamesi sırasında da kardiyo-depresif ajanların kullanımından sakınılmalı, oluşacak hipo ve hipertansiyon engellenmelidir.

Koroner bypass cerrahisi bazı durumlarda pompa kullanılmadan da gerçekleştirilebilir. Bu durumda ameliyat kalp çalışırken yapılmaktadır. Bu tekniğin kendine özel avantaj ve dezavantajları vardır. Hangi tür ameliyatın seçileceği hastanın durumuna göre cerrahın vereceği bir karardır (40).

1.2.3. Koroner Arter Cerrahisinin Sonuçları

Günümüzde koroner arter cerrahisinde mortalite %1-4 arasındadır. Ancak yaş, cinsiyet, diabet, hastalıklı damarların yapısı ve sayısı, hastanın daha önceden miyokard infarktüsü geçirmiş olması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğü gibi birçok etken mortalite ve morbidite oranlarını etkilemektedir.

Geniş serilerde yapılan çalışmalarda ameliyattan sonra 5 yıllık yaşam şansının yaklaşık %80, 10 yıllık yaşam şansının ise yaklaşık %55-65 olduğu belirlenmiştir. Ameliyat sırasında veya ameliyattan hemen sonra %4-5 oranında peroperatuar miyokard infarktüsü gelişebilmektedir. Bu olay genellikle miyokardın

ameliyat sırasında iyi korunamamasına veya erken greft tıkanmasına bağlıdır. Erken greft tıkanması yetersiz distal kan akımı (koroner arter çapının çok dar olması) veya cerrahi teknik hatalara bağlı olarak gelişebilir. Daha geç tıkanmalar ise özellikle safen ven greftlerinde 6 ay ile 1.5 yıl arasında daha sıktır. Geç dönemde oluşan tıkanıklıklar greftin ateroskleroza ve fibrozisi ile açıklanmaktadır (40).

1.3. Kalp Cerrahisinde İnflamatuvar Cevap Mekanizması

İnflamasyon, vaskularize dokunun değişik hasarlanmalara ilk non spesifik cevabıdır. Vücudun hasarlanmaya neden olan etkeni uzaklaştırma çabasını yansıtır. Ancak, inflamasyon abartılı bir hale gelerek vücudun bizzat kendisini haraplayabilir. İnflamasyonun lokal kontrolü kaybedildiğinde inflamatuvar mediatörler dolaşıma salınarak vazoaaktif ve kemotaktik etkilere neden olurlar ve bu da kliniğe sistemik inflamatuvar cevap olarak yansır. SIRS orta derecede preksi, taşikardi, takipne yada lökosit artışını içeren geniş spektrumda bir klinik sendrom olarak tanımlanabilir (22). Sendromun şiddeti güçlkle tesbit edilebilenden çoklu organ disfonksiyonuna kadar geniş bir yelpazeyi içerebilir. Bu durum önceleri, girişime gerek gösteren hemostaz sağlanması gibi akut hastalık durumlarında değişmiş organ fonksiyonlarını içeren bir durum olarak tanımlanırdı ve ciddi mortalite ile birlikteliği önemli olarak tarif edilirdi. Çoklu organ disfonksiyonu, sıklıkla sepsis ile birlikte gözüküp, herhangi bir organı etkiliyor olabilir. Çoklu organ yetmezlikli hastalarda akut akciğer hasarı, miyokardiyal yetmezlik ve böbrek yetmezliği özellikle önemlidir, morbidite ve mortalitenin büyük kısmından sorumludur.

Modern kardiyak cerrahi, 1950 li yıllarda KPB tekniğinin uygulanması ile başlamıştır denebilir. Ancak KPB açık kalp ameliyatlarının büyük çoğunluğunda vazgeçilemez bir unsur olmasına rağmen, istenmeyen inflamatuvar cevapların da nedenidir (23, 24). KPB esnasındaki bir çok faktör ya kullanılan materyale (kanın fizyolojik olmayan yüzeylere temasına) bağlıdır ya da materyalden bağımsızdır (cerrahi travma, organların iskemi reperfüzyon hasarlanması, vücut ısısındaki değişiklikler, endotoksinlerin salınımı). KPB'nin kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olan lökosit aktivasyonu ve serbest oksijen radikalleri, araziidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit ve endotelinler gibi değişik maddelerin üretimini içeren kompleks inflamatuvar cevaba neden olduğu iyi dökümanete edilmiştir. Bu inflamatuvar döngü

respiratuar yetmezlik, renal disfonksiyon, kanama bozuklukları, nörolojik disfonksiyon, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve sonuç olarak çoklu organ disfonksiyonunun gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir. Bütün bunlardan yola çıkarak KPB esnasındaki inflamatuvar cevabı azaltıcı tedbirler üzerine çok çaba sarfedilmiştir. Bu konudaki mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır.

1.3.1. Kompleman Aktivasyonu

Komplemanlar KPB sırasında klasik ya da alternatif yollardan herhangi birisinin aracılığı ile aktive olur.

Ekstrakorporeal yüzeyin kan ile teması neticesinde alternatif yolak aktive olur ve C3a ve C5a oluşumuna yol açar. Kompleman aktivasyonu çok sayıda yıkım ürününün ortaya çıkmasına neden olur. Bunlar mast hücrelerinden ve bazofillerden anaflatoksinlerin, C3a ve C5a'nın salınımına sebep olan histaminin salınımına neden olurlar. Vasküler geçirgenliği artırır, lökositlerden serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerin de salınımına neden olurlar. C3a, platelet agregasyonunun patent bir uyarıcısıdır. C5a ise nötrofil agregasyonuna ve endotele yapışmasına neden olur. KPB esnasındaki tipik polimorfonükleer sayısındaki düşüşün büyük orandaki sorumlusu kompleman aktivasyonu ve hemodilüsyondur (41).

1.3.2. Lökosit ve Adhezyon Molekülleri

Kardiyopulmoner bypass esnasında nötrofil aktivasyonu, C3a, C5a, PAF ve lökotrien B₄ ü içeren birçok mediatör tarafından aktive edilir. Endotel hücrelerine nötrofil yapışması, doku hasarında ilk önemli adımdır ve hasarlayıcı ajanların salınımına neden olur. Bu yapışma ajanları spesifik adhezyon molekülleri tarafından yönetilir ve polimorfonükleer hücre yüzeylerinde eksprese edilir.

Elektif KPB esnasında her ne kadar adhezyon moleküllerinin dolaşımdaki düzeyi anlamlı artmasada KPB'nin başlamasından hemen sonra lökositler üzerinde kompleman reseptör 3 (CR3) ekspresyonu artar ve aortik krosklempin kaldırılmasını müteakip tepe değerine ulaşır. Her ne kadar nötrofil adhezyonunun önlenmesi enfeksiyon riskini beraberinde getirirse de, KPB'nin olumsuz etkilerine karşı pratik yararları olabilir (28).

1.3.3. Serbest Oksijen Radikalleri

Lökosit aktivasyonu; süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve serbest oksijeni içeren çok miktarda oksijen radikalının salınmasına neden olur. Bütün bu bahsedilen ajanlar hücre membran lipitleri üzerine etki göstererek geçirgenliği artırır, kardiyak ve pulmoner fonksiyonları anlamlı şekilde bozabilir (29, 30). Serbest oksijen radikallerinin in vivo ölçümü zordur ancak KPB sırasında ve sonrasında yapılan indirekt ölçümlerde serbest oksijen radikallerinin miktarında artma olduğu tesbit edilmiştir (42).

1.3.4. Araşidonik Asit Metabolitleri

Değişik birçok kaynaktan araşidonik asit salınımı prostanooidlerin ve lökotrienlerin salınımına neden olur. Bunlar içerisinde en önemli olanları ise tromboksan A2 ve prostaglandinlerdir. Hayvan modellerinde yapılmış çalışmalarda KPB'yi takiben tromboksan A2 üretiminin miyokardiyal disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyonda etkili olduğu ortaya konmuş bir gerçektir. Prostaglandin E1, E2 ve prostasiklin I2 gibi bazı prostaglandinler KPB esnasında salınımına verilir. Bu nedenle bu gibi maddeler kalp ve akciğer üzerinde koruyucu etkilere sahiptir. Miyokardiyal toparlanma anlamında PGE1 ve PGE2 ye göre prostasiklin daha potent pozitif etkilere sahiptir (33).

1.3.5. Endotoksinler

Endotoksin inflamatuvar kaskadın kuvvetli bir aktivatörüdür. KPB sırasında KPB'nin hemen sonrasında dolaşımda endotoksin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (34). KPB sırasında yükselen endotoksinin birçok muhtemel kaynağı olabilir ancak gastro intestinal sistem belki de en önemli olanıdır (35).

1.3.6. Sitokinler

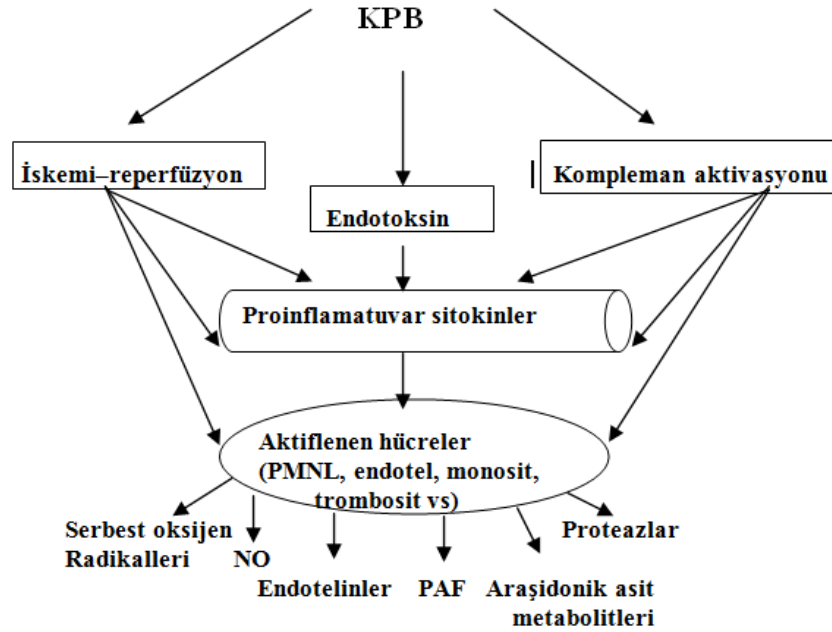
Sitokinlerin salınımı birçok faktör tarafından uyarılabilir. Bunlardan bazıları; iskemi-reperfüzyon, kompleman aktivasyonu, endotoksin salınımı ve diğer sitokinlerin etkileridir (43). KPB sırasında ve sonrasında TNF- α 'nın artmış düzeyi birçok çalışmada gösterilmiştir (36). KPB aynı zamanda interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) üretiminde neden olur. Tüm bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi KPB sırasındaki kardiyak iskemi süresi ile ilişkilidir (37).

1.3.7. Platelet Aktive Edici Faktör

Platelet aktive edici faktör, plateletleri, vasküler endotel hücreleri ve hatta miyokard hücrelerini içine alan birçok hücre tarafından üretilen bir fosfolipittir. Bu şekilde isimlendirilmesinin nedeni de platelet agrege edici ve platelet aktive edici özelliklerinin ilk önce tanımlanmış olmasıdır. Fakat PAF reseptörleri sadece plateletler üzerinde değil aynı zamanda nötrofil, monosit ve endotel hücreleri üzerinde de bulunur. PAF potent bir nötrofil kemoatraktanı, aktivatör ve agregandır. PAF miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında en önemli rolü oynayan ajanlardan biridir (39).

Tablo 3. İnflamasyonda rol alan faktörler

Hümorale faktörler	Hüresel faktörler
Temas aktivasyonu ile oluşanlar <ul style="list-style-type: none">- Faktör XIIa- Trombin- Kallikrein- Fibrinojen yıkım ürünleri	Endotel hücreleri Nötrofiller PMNL (polimorfo nükleer lökositler) Monositler Trombositler
Kompleman Sitokinler <ul style="list-style-type: none">- Tümör nekroz faktör- İnterlökinler- Lökotrienler	
Reaktif oksidanlar Endotoksinler Metaloproteinazlar	



Şekil 1. KPB'nin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynayan faktörler

1.4. Sistemik İnflamatuvar Yanıtta Korunma Teknikleri

1.4.1. Heparin kaplı dolaşım

Bu hatlar ilk kez KPB’de oluşan pıhtılaşma komplikasyonlarını azaltmak amacıyla geliştirildi. Yapılan klinik çalışmalar bu hatların inflamatuvar cevabı azalttığını göstermiştir (44).

Bu hatların kullanıldığı hastalarda heparinin tam doz mu, yoksa eksik doz mu yapılacağı tartışmalıdır. Ovrum ve ark. (45), düşük doz heparinli (100 U/kg, ACT: 250 sn) KPB hatlarını yüksek doz heparinli (400 U/kg) KPB hatlarına kıyaslamışlar ve sonuçta düşük doz heparinli KPB hatları kullanılan gruplarda yüksek doz kullanan gruptan farklı bir tromboz olayı gerçekleşmediğini açıklamışlardır (trombin-antitrombin kompleks ve protrombin fragmanlarının seviyelerinde önemli bir fark gözlenmemiş). Bu sonuçlar, heparin kaplı KPB hattı kullanılan hastalarda daha düşük sistemik heparinizasyonun uygulanabileceğini desteklemektedir.

1.4.2. Ultrafiltrasyon

Ultrafiltrasyon, yapay böbreğe benzer bir cihaz yardımıyla kanın konsantrasyonunun sağlanmasıdır. KPB öncesinde, sırasında veya sonrasında uygulanabilir. Aslında bir kan koruma tekniğidir ve dilüsyonel anemiye önlemede oldukça etkilidir. Ultrafiltrasyon ile düşük molekül ağırlıklı maddeler ve suyun yanında bazı inflamatuvar mediatörler de plazmadan uzaklaştırılabilmektedir (46).

1.4.3. Lökositlerin uzaklaştırılması

Vücut damar dışı dolaşımında arteriyel hatta lökosit filtresi konulduğunda lökositler dolaşımdan uzaklaştırılmakta ve inflamatuvar yanıt azaltılarak doku hasarı ve organ işlev bozukluğu engellenmektedir. Ancak bu lökosit filtrelerinin kısa sürede inaktif hale geldiği görülmüştür. Literatürde kardiyopleji hatlarında kullanılan lökosit filtrelerinin lökosit hasarını azaltmada daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (47).

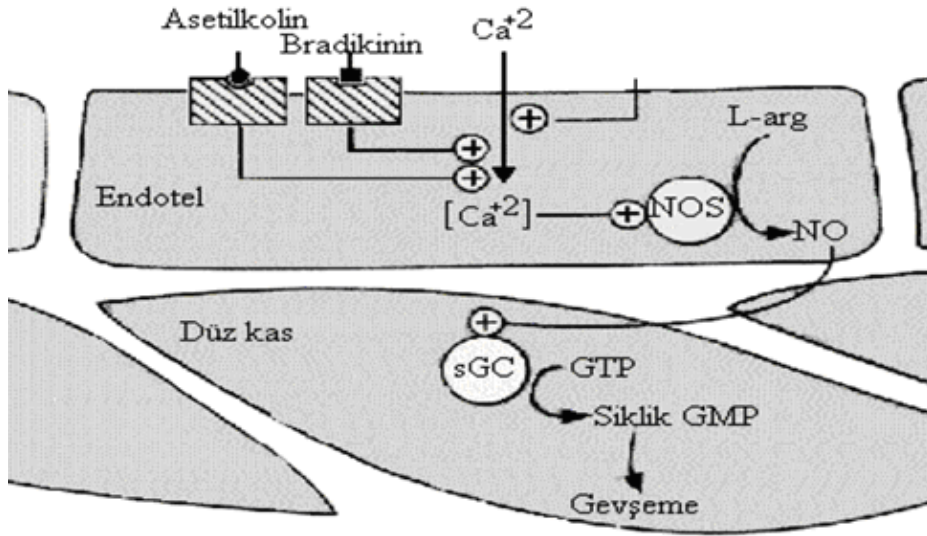
1.4.4. Kardiyopulmoner bypass sıcaklığı

Normotermi ve hipotermi uygulanması ile KPB’nin arasında birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir. Bir çalışmada 34°C’de gerçekleştirilen KPB esnasında adezyon molekülleri ve lökosit proteolitik enzim seviyelerinin, 26-28°C’de

gerçekleştirilen KPB'ye oranla daha fazla arttığı bildirilmiştir. Genel kanı ise hipotermiğin inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tamamen engellemediği ancak geciktirdiği şeklindedir (48).

1.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit önceden motorlu araçların egzozundan kaynaklanan, asit yağmurlarına neden olan ve ozon tabakasına zarar veren zararlı bir gaz olarak bilinmekteydi. Ancak şimdi biyolojistler tarafından memeli fizyolojisine etkileri bakımından favori olarak görülmektedir (49, 50). Palmer ve ark. (51) eş zamanlı biyoanaliz ve kimyasal analiz yoluyla NO ile Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF)'nin aynı biyolojik aktiviteleri olduğunu ve L-arginin prekürsörleri olduğunu gösterdiler. EDRF/NO'nun her ikisi de nitrovazodilatör etkilerini siklik guanozin monofosfat (cGMP) stimülasyonu ile göstermektedir. NO yapımı endotele bağımlı relaksasyonun temelini oluşturur. cGMP, protein kinazı aktive eder ve miyozinin hafif zincirindeki defosforilasyona sebep olur ve kas relaksasyonu gerçekleşir (49, 50).



Şekil 2. NOS'un aktive edilerek NO sentezlenmesi ve NO'nun etkisi

Nitrik Oksit, prostasiklin, tromboksan, endotelin, anjiyotensin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, reaktif oksijen türleri (ROT) ve diğer serbest radikaller, (bradikinin gibi) daha başka pek çok vazoaktif endojen bileşiklerle de etkileşime girer (52, 53).

Mekanik zorlama, akım, shear stress ve hipoksi gibi faktörler endotel hücrelerinden NO salınımına neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar, hiperkolesterolemi ve hipertansiyonun koroner endotel fonksiyonu üzerinde nasıl sinerjistik olumsuz bir etki gösterdiklerini vurgulamaktadır (54). NO sistemi, çoğu dokuda fizyolojik olarak önemli olmaya başlayan regülatör sistem olarak kabul edilmektedir.

1.5.1. Nitrik Oksitin Biyosentezi ve Salınımı

Nitrik oksit biyosentezinin başlangıç basamağı, L-arjinindeki guanidino grubundaki nitrojenin hidroksilasyonudur. Bu reaksiyon, NOS ile katalizlenir. Bu oluşumda NO içerisine moleküler oksijen girer ve sitrülün oluşur (49). Bazı koşullarda lokal selüler L-arjinin seviyesi, optimal NO biyosentezi için yeterli olmayabilir. L-arjinin infüzyonu hipertansif kişilerde hipotansif etkiler gösterir ve endotel bağımlı relaksasyonun düzelmesini sağlar (49, 50, 55, 56). NOS'un iki önemli izoformu belirlenmiştir (49, 50). En önemlisi olan konstitütif NOS (cNOS), endotelyumda ve nöral dokuda bulunur. Diğer enzim ise indüklenebilir NOS (iNOS) vasküler düz kaslarda, endotel hücrelerinde ve aktive immün hücrelerde bulunur. NOS'un diğer sınıflamasında; nöronal NOS (NOS I), indüklenebilir NOS (NOS II), endotelial NOS (NOS III) olarak üç sınıfa ayrılmıştır (55).

1.5.2. L-Arjininden Nitrik Oksit Biyosentezi

Nitrik oksit sentaz içeren hücreler, asetil kolin (endotelial hücreler) veya glutamat (serebellar hücreler) ile stimüle olduğunda, reseptör aktivasyonu ile sitolitik kalsiyum artar ve NOS aktive olarak NO oluşumu sağlanır. Bu küçük lipofilik molekül, hücre membranlarından serbestçe geçer ve komşu hedef hücreye etkilerini gösterebilir. Endotelial hücrelerden salınan NO'nun, vasküler düz kas hücrelerine derhal etki etmesi örnek olarak verilebilir (49-58). NOS aktivatörleri; nöronlardan salınan asetil kolin, bradikinin, eksitatör aminoasitler ve plateletlerden salınan trombin, ADP, serotonin gibi substantlardır (49).

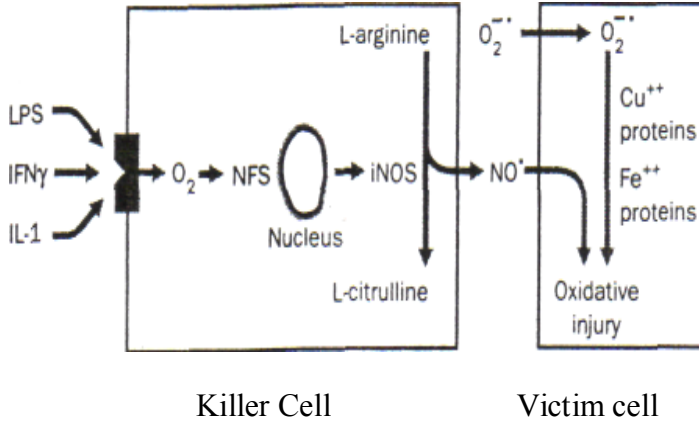
İndüklenebilir nitrik oksit sentaz, fonksiyonel olarak kalsiyumdan bağımsız olmasıyla cNOS'dan farklıdır. Makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri gibi çeşitli hücre grubunda fonksiyonel farklılıklar gösterilmiştir. iNOS'un esas karakteristiği, sürekli büyük oranda NO açığa çıkarmasıdır (49, 50, 55,

59). Tam olarak indüklenmiş makrofajlardan birim zamandaki NO miktarı, endotelial hücrelerdeki NOS ile açığa çıkan NO miktarından 1000 kat daha fazladır. İnaktive immün hücrelerdeki NO'nun rolü, harekete geçtiğinde öldürücü molekül olmasıdır. Fazla miktarda NO salınması hedef hücrenin letal oksidatif injuri ile infazı anlamına gelir (49, 50). cNOS'da indüklenebilir veya up-regüle olabilir. Köpeklerdeki kronik egzersizin, endotelial hücre NO gen ekspresyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir (60). Bu da faktörlerden bir tanesi olan egzersizin faydalı etkilerini göstermektedir. L-arjininden NO sentezlenmesi, L-arjinin analoglarıyla inhibe olabilir (49, 50, 55). Buna örnek olarak NG-Monometil-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) ve NG-Nitro-Monometil-L-Arjinin (L-NMMA) verilebilir. Bunlar L-arjininle yarışarak NOS'un aktif kısmına etki ederler. L-NMMA'nın etkisi ortama fazla miktarda L-arjinin konulmasıyla tersine döndürülebilir. NOS inhibitörleri, NO'nun fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerdeki temel rolünü belirlenmesinde faydalıdır. NOS inhibitörleri laboratuvar hayvanlarında periferel vasküler rezistansı artırır ve kan basıncını yükseltir.

1.5.3. Nitrik Oksitin Etkileri

Nitrik oksit, tamamiyle yeni sinyal moleküle ilk örnektir ve klasik mediatör kavramından farklıdır (49, 50, 55). Klasik mediatörler, kompleks yapıya sahip ve etkilerini göstermek için uygun reseptöre bağlanmaları gereklidir. NO depolanmaz ama oluştuğu yerden serbestçe dağılır. Halbuki klasik mediatörler sıklıkla depolanır ve spesifik olarak salgılanır. NO hücrelerin çevresinde serbestçe diffüze olabilmektedir. NO reaktivitesi, redoks özellikleriyle ilişkilidir. NO ve O₂ reaksiyona girerek her biri nitrojendioksit ve peroksinitrit gibi kuvvetli okside moleküle dönüşürler. Bu oksidanlar, potansiyel olarak NO'nun kendisinden daha toksiktirler (49).

Moleküler hedef olan NO, mediatörlerden farklı olarak öldürücü molekül olabilmektedir. İmmün hücrelerdeki NOS indüklendiğinde çok fazla NO salınımına neden olur, NO sağanağı ile öldürmeden önce kendi yüzey alanı kapasitesini birkaçyüz kat arttırarak hedefi sarar. Hedef hücrelerdeki moleküler noktalar, Cu-Fe proteinleridir. Serbest demir ve bakırın salınımı, yüksek toksik hidroksil radikallerin ve oksijen molekülünün oluşumu sonlanır. Kesin etki, masif oksidatif hasarla olmaktadır (49, 50).



Şekil 3. iNOS aktivasyonu ile NO salınımı ve oksidatif hasar

1.5.3.1. Nitrik Oksit ve Endotel Disfonksiyonu

Endotelyal NO sentezi, plateletlerin agregasyonuna ve lökositlerin adezyonuna etki eder. Endotel disfonksiyonu (ED), genetik veya kazanılmış bozukluk olarak tarif edilebilir.

Nitrik oksit yolundaki bir bozukluk, aterogenezdeki en erken olaylardan birisidir (61, 62). Dolayısıyla, NO'nun biyoaktivitesini arttırmaya yönelik stratejiler, ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yararlıdır. Substrat, L-arjinin ya da tetrahydrobiopterin (BH4) gibi kofaktörlerin yokluğunda, NOS'un NO yerine süperoksit sentezlediği gösterilmiştir (enzim "eşleşmemesi"). Bu nedenle, koroner kalp hastalığı (KKH) risk faktörlerini belirgin olarak azaltan L-arjinin ya da BH4 düzeyleri, NOS aracılı ROT oluşumunu tetikleyebilir ve peroksinitrit yapımını artırabilir (53, 63).

Nitrik oksit sentazın kompetitör bir inhibitörü olan L-NMMA kullanılarak, koroner arterlerde bazal ve akım aracılı NO yapımında kayıplar olduğu gösterilmiştir (64).

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz gen transkripsiyonu ve protein ekspresyonu tüm hücre tiplerinde çeşitli inflamatuvar sitokinlere maruz kalmakla indüklenir. Kardiyak kas hücrelerine NOS izoformları verildiğinde kardiyak kasta hedef hücrelerde NO üretimi olur (65). Hipertansiyonda; L-arjinin/NO sistemindeki anomali olduğuna dair deliller vardır (66). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ve deneysel olarak oluşturulan hipertansif hayvanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon azalmaktadır (49).

Sağlıklı gönüllülerde L-NMMA infüzyonu periferel direnci arttırıp, bazal NO salınımının tersi etki göstererek vazokonstrüksiyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (67). NO oluşumunun herhangi bir şekilde azaldığı durumlarda ED geliştiği varsayılır.

L-arjinin uygulaması, hiperkolesterolemide endotele bağımlı vazodilatasyonu kısmen düzeltmekte ve koroner arter hastalarında koroner darlığı genişletmektedir (68). L-arjinin takviyesi ayrıca semptomlarda belirgin bir iyileşmeyle birlikte koroner küçük damar fonksiyonlarını da iyileştirmektedir (68). Bu nedenle L-arjinin uygulaması, endotel disfonksiyonu ve non-obstrüktif koroner kalp hastalarında terapötik etkiler gösterebilir.

Koroner arter içine P maddesi, L-NMMA, L-arjinin ve nitrogliserin uygulamasının yol açtığı etkiler, koroner anjiyografileri normal hastalar ile KKH'lilerde incelenmiştir (69). L-NMMA koroner damarlarda daralmaya yol açarken, hem P maddesi hem de nitrogliserin normal ve hastalıklı arterleri genişletmiştir. L-arjinin'in LNMMA'nın etkilerini tersine döndürmesi ve hastalıklı arterlerde belirgin dilatasyona yol açması, L-arjinin eksikliğine işaret etmektedir. L-arjinin anjinal ve koroner arterleri normal hastalarda egzersiz sırasındaki miyokard perfüzyon kapasitesini de iyileştirmiştir (69).

Ayrıca, eksojen L- ve D-arjinin koroner stenoz varlığında damar hareketleri üzerindeki etkileri de stenoz morfolojisi ile bağlantılı olarak incelenmiştir. KKH ve anjinal hastalara serum fizyolojik, L- ve D-arjinin ile gliseril trinitratın intrakoroner infüzyonları uygulanmıştır. L-arjinin infüzyonu sırasında KKH ve tanımlanmış risk faktörleri bulunan hastalara kompleks stenozların oranı %10 genişlemiştir. Koroner stenoz, D-arjinine değil ama L-arjinine yanıt olarak genişlemiştir (70).

Endotoksik şokta masif NO salınımı olmakta vazodilatasyon ve hipotansiyon gelişmektedir. Bu artış büyük oranda endotoksinle indüklenmiş iNOS'dan kaynaklanmaktadır (71). NO sentezinin indüksiyonu, bazı septik şoklu hastalardaki kardiyak fonksiyonun depresyonuna neden olabilmektedir (49).

1.6. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

İndüklenebilir NOS kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Yapısal NOS tarafından yapılan nitrik oksit, hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar.

Yapısal NOS enzimleri, ortamdaki kalsiyum konsantrasyonlarının artışından etkilenirken iNOS etkilenmez (72). Yapısal NOS çeşitli organ sistemleri için bazal seviyelerde gereklidir (73). Arterlerde venlerden daha fazla NO üretilir . Normal fizyolojik koşullarda NO konsantrasyonları 100-500 nM düzeylerinde iken endotoksin, interferon gama (IFN γ), interlökin-1 (IL-1), TNF α , gibi ajanlarla iNOS'un tetiklenmesi sonucunda düzeyleri yaklaşık 10 kat artar. Hastalık ve sonuçlarına bağlı olarak NO zararlı veya yararlı etkiler gösterebilir (74).

Yara iyileşmesinde de NO önemlidir. İn vitro koşullarda makrofajlarda NO sentezi uzun süre devam eder (75). Travmadan hemen sonra yanık yarısında da iNOS düzeyi yükselmektedir. İmmunohistokimyasal boyamalarla immün reaktif iNOS'un akut yanık travmasının ötesinde yara onarımının düzenlenmesinde de rol olabileceği belirtilmiştir (76). Yapısal NOS ile üretilen NO normal fizyolojik olayların sürdürülebilmesi için gereklidir. iNOS ile üretilen yüksek konsantrasyonlar ise hasarı artırır (77). Sepsis ve inflamasyonda iNOS enziminin tetiklenmesi sonucunda NO üretimi artar. Nitrik oksit düzeyinin yüksek insüflasyon basınçlarında sitokinler ve serbest oksijen radikalleri ile etkileşimini araştıran bir deneysel çalışmada da IL-6 ve NO düzeylerinin basınçla doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Yüksek basınçlarla artan sitokinler ve özellikle de IL-6'nın, iNOS enzimini tetikleyecek eşik değeri geçtiğinde, aşırı miktardaki NO'nun, NO ile indüklenen hasara (örneğin peroksi nitrit ile oluşan) yol açabileceği vurgulanmıştır (78).

Başlıca hepatositler ve makrofajlarda olmak üzere, sitokinlerle indüklenebilen hücrelerde eksprese edilmektedir. iNOS inaktif hücrede bulunmaz. Endotoksin, IL-1, TNF α , IFN γ ve migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi sitokinler iNOS gen ekspresyonunu uyararak NO sentezine neden olurlar (79).

Glukokortikoidler, transforming growth factor, interlökin 10 gibi sitokinler ise iNOS indüklenmesini inhibe ederler (80). iNOS bir kere indüklenince o hücrenin ömrü boyunca NO sentez edebilir.

Miyokardiyal iNOS'un yüksek düzeyde salınımının olduğu ve farelerde kardiyomiyosit ölümü, kardiyak hipertrofi, kardiyak fibrozis ve kardiyak dilatasyonla ilişkilendirilmiştir (81). Konjestif kalp hastalarında da iNOS salınımında artış tespit edilmiştir (78, 82). Ayrıca iNOS'dan oluşan nitrik oksidin miyokardiyal serbest

oksijen radikali için kaynak oluşturduğu, bunun ise kardiyak dilatasyon ve hipertrofiye yol açtığı belirlenmiştir (83). Dilate kardiyomiyopati 8 hasta ve 14 iskemik kalp hastasında yapılan miyokardiyal biyopside vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde iNOS baskın olarak belirlenmiştir. Son evre kalp yetmezliği olan 24 hastada yapılan miyokardiyal biyopside iNOS aktivitesinde artış görülmüştür. iNOS seviyesi düşük farelerde yapılan bir çalışmada miyokard infarktüsü sonrası konjestif kalp yetmezliği gelişiminde azalma gözlemlenmiştir (84). Yine miyokard infarktüsünün indüklediği sol ventrikül remodellingi ve ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş iNOS seviyesi düşük farelerde azalmıştır (85).

Gastrik dokuda iskemi-reperfüzyon hasarında iNOS salınımında artış ölçülmüş, AT₁R antagonizmasına duyarlı olduğu da anlaşılmıştır (86).

Anjiyotensin 1 indüksiyonu inflamatuvar mediatörleri ve iNOS'u arttırabilir. Renin bağımlı hipertansiyonda iNOS ekspresyonu upregule olmuştur. Oksidatif stresle ilişkili olarak Ang II, dokuda, böbrek ve kalpte iNOS ekspresyonunu indükleyebilir (87).

İnsanda yapılan bir çalışmada KPB sırasında 4. saatte iNOS aktivitesinde artış belirlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan çalışmada KPB sonrası, sol atriyum ventrikül ve koroner arterde yapılan ölçümlerde iNOS aktivitesinde artış belirlenmiştir. Aynı çalışmada iNOS artışının hemodinamik disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (88). Karaciğerde iskemi reperfüzyon modelinde iNOS inhibitörü aminoguanidin verildiği zaman hasarda düzelleme gözlemlenmiştir (89). KPB işleminde kardiyoplejik arrest evresinde iNOS salınımında artış belirlenmiştir (90, 91).

1.7. Asimetrik Dimetil Arjinin

Asimetrik Dimetil Arjinin endojen nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Lokal NO sentezini engelleyerek vazospazma ve endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve koroner arter hastalık gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

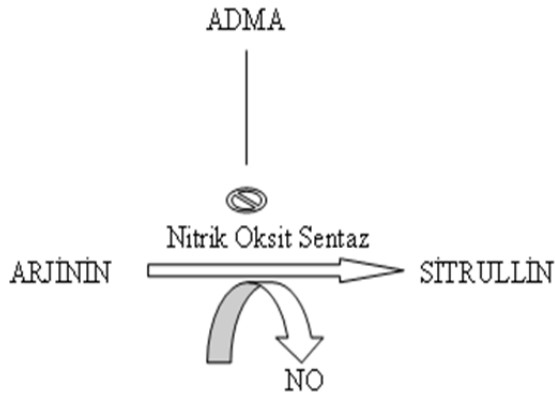
Ateroskleroz gelişim süreci kompleks bir süreçtir ve multifaktöryel nedenlere dayanmaktadır. Artmış kan basıncı etyolojisinde, NO sentezindeki azalma ile seyreden vazokonstriksiyon önemli rol oynamaktadır. Yine endotel disfonksiyonunda azalmış NO düzeyleri önemli etkilere sahiptir. Endotel

disfonksiyonu kronik bir süreç sonucu gelişmekte ve bu süreçte katkıda bulunan parametreler önemli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Nitrik oksit sentezini azaltan ADMA'nın endojen bir inhibitör molekül oluşu son zamanlarda ADMA üzerine olan çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. Yüksek ADMA düzeylerinin renal hastalıklarla, preeklampsi, Alzheimer, siroz, kor-pulmonale, hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4. ADMA'nın yükseldiği durumlar

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (esansiyel hipertansiyon, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, akut koroner olaylar, konjestif kalp yetmezliği)
2. Diyabetes mellitus
3. Multiple organ yetmezlikleri
4. Hipertiroidizm
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
7. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein
8. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
9. Preeklampsi
10. Erektile Disfonksiyon



Şekil 4. ADMA'nın NOS'a etkisi

Endotel disfonksiyonunun önemli nedenlerinden biri olan ADMA düzeylerini azaltmaya yönelik stratejiler, ilgili hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlara yol açabilir.

Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Arjininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi

olan NO; platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücresel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder (92, 93).

Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstriksiyon lehine bozulur ve ED başlar (94). Dolayısıyla ADMA'nın ED ile ilgili anahtar rolü oynayabileceği düşünülmektedir.

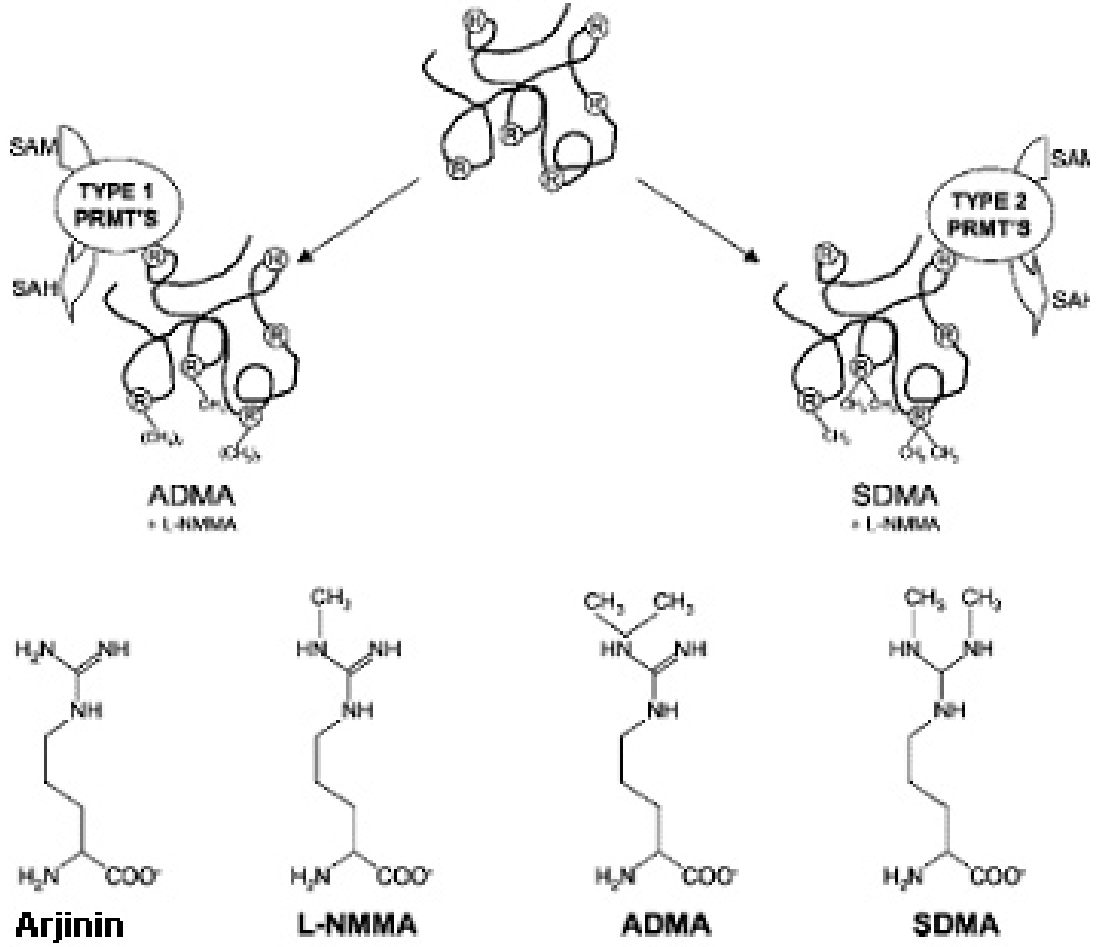
1.7.1. Metil Arjininler ve Metabolizmaları

Asimetrik Dimetil Arjinin, L-NMMA ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) başlıca metil arjinin türevleridir. Metil arjininler proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşan türevleridir. Bu metilasyonu protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi katalizler ve böylelikle proteinlerin içindeki arjinin'in guanido azotuna 1 veya 2 metil grubu aktarımı gerçekleşir. Bu reaksiyonlar esnasında PRMT grubu enzimler S-adenozil metiyonini metil vericisi olarak kullanılırlar (95).

Protein arjinin metil transferaz grubu enzimlerinin 2 alt grubu tanımlanmıştır (Tip1 ve Tip2). PRMT reaksiyonları sonucu monometilasyon ya da dimetilasyon oluşur (95). Dimetilasyon olarak Tip 1 PRMT reaksiyonu sonucu ADMA oluşurken, Tip 2 PRMT reaksiyonu sonucu SDMA oluşur.

Her iki tip PRMT'nin birkaç izoformu vardır, her iki izoformu da monometilasyon ile L-NMMA oluşumuna yol açabilir. Hücre yaşamının önemli bir bileşeni olan metillenmiş proteinler hidrolizlenerek, sitozolde serbest metilarjinin oluşumunu sağlarlar (95).

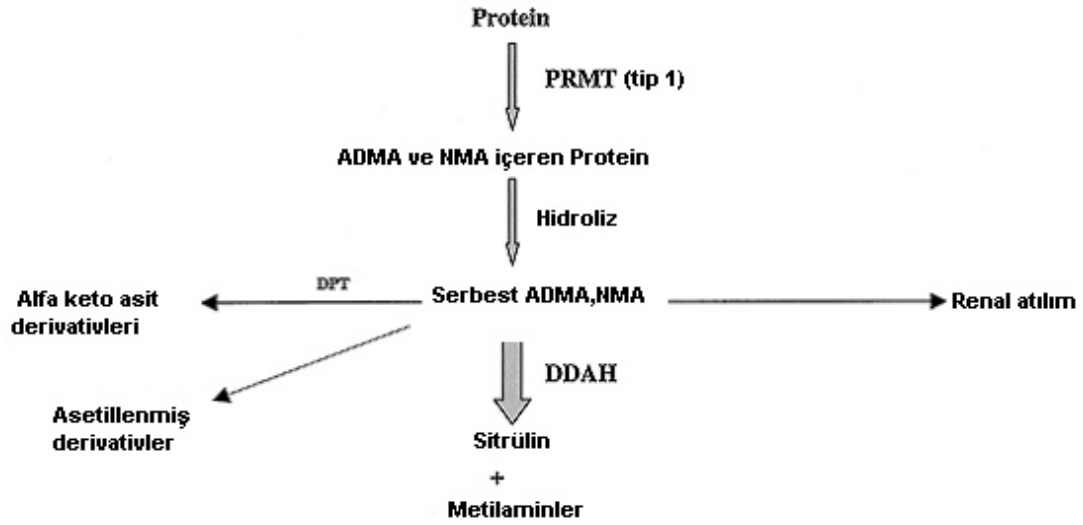
Tip1 PRMT en çok rastlanılan tipidir ve kardiyovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (96). Artan low density lipoprotein (LDL) ile birlikte artmış tip 1 PRMT ekspresyonu ile ADMA düzeylerinin LDL ile pozitif korelasyonu olduğu gözlemlenmiştir ve endotelial hücre kültürlerinde LDL artışı PRMT gen ekspresyonu artışına neden olmaktadır (97). Bu etki ADMA oluşumundaki değişikliklerle korele gözükmektedir. Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünlerin NOS'u inhibe edebilme özelliği vardır.



Şekil 5. Arjininin metillenmiş formlarının sentezi ve formları

Tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda rol oynar. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. PRMT'lerin akciğerlerde fonksiyonel olduğu ve hipoksinin akciğerde PRMT 2 ekspresyonu ve akciğer ADMA konsantrasyonlarında düzenleyici olduğu gösterilmiştir (98).

Metilarjininlerin bir kısmı renal yolla atılır. SDMA tamamıyla renal yolla atılırken ADMA'nın yıkımı dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimiyle sitrülün ve dimetilamine yıkılması şeklindedir (97-99).



Şekil 6. ADMA metabolizması genel görünümü

1.7.2. Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz Enzimleri

İnsanları da kapsayan gelişmiş organizmalarda Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz (DDAH) enziminin DDAH1 ve DDAH2 olmak üzere 2 izoformu tanımlanmıştır. DDAH1 enzimini kodlayan gen 1. kromozomda lokalize olmuş iken, DDAH2'yi kodlayan gen 6. kromozomda lokalizedir. Bu izoformlar farklı doku dağılımları göstermelerine rağmen aktiviteleri benzerdir.

Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz 1 ekspresyonu ile nNOS arasında, DDAH 2 ile eNOS arasında ilişki vardır. Her iki izoform da kardiyovasküler sistemde tespit edilmesine rağmen bu sistemde DDAH 2 ekspresyonunun çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (100).

Dimetil Arjinin Dimetil Aminohidrolaz, ADMA seviyelerini regüle etmede önemli rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalar ADMA'nın DDAH için substrat olduğunu, SDMA'nın olmadığını göstermiştir. Bu araştırmalar ADMA'nın SDMA'ya göre yaygın bir metabolizmasının olduğunu göstermiştir (101).

1.7.3. ADMA ve Nitrik Oksit İlişkisi

Asimetrik Dimetil Arjininin NOS enzimini inhibe ettiği gösterilirken, ADMA'nın stereoizomeri olan SDMA'nın NOS enzimini inhibisyonu gösterilememiştir. ADMA ile birlikte L-NMMA, NOS'un endojen inhibitörüdür (96). Endotel hücre kültürlerinde DDAH'ın selektif inhibisyonu NO sentezinde azalmaya yol açar. Ortamın arjinin muhtevasının artırılması bu durumun tersine çevirebildiği gösterilmiştir (102). Metillenmiş arjinin analogları protein turnoveri esnasında serbest hale gelirler ve böbrekler yoluyla atılırlar (103).

Asimetrik Dimetil Arjinin, SDMA ve L-NMMA Y taşıyıcı protein adı verilen kationik aminoasit taşıyıcıları aracılığıyla endotel hücrelerin içine girerler. Metilarjininler birbirleriyle ve arjinin aminoasidi ile hücre içine giriş için yarışır. Yüksek konsantrasyondaki ADMA, NOS inhibisyonu yanı sıra L- Arjininin hücre içine transportunu engelleyerek de NO sentezini azaltır (96).

1.7.4. Kardiyovasküler Hastalıkların ADMA Düzeyleri ile İlişkisi

Arjinden NO oluşumu ADMA gibi çeşitli arjinin analogları tarafından inhibe edilir. Bu analoglar trombus oluşumu ve ateroskleroza sebep olabilir. Akut koroner sendromlu olgularda yapılan çalışmalarda ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu hastaların medikal tedavi sonrası ADMA seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir .

Plazma ADMA 1.75 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzeri eşik değer olarak belirlenmiştir. Plazma ADMA'nın 2.35 katı yükselmesi ise koroner arter hastalığı açısından yüksek riski düşündürmektedir (104-106).

Yapılan bir çalışmada karotid arterlerine balon uygulanan tavşanların rejenere endoteliumunda sağlıklı olanlara göre düşük intraselüler arjinin ve yüksek ADMA seviyeleri bulmuşlardır. Bu bulgular rejenere endoteliumda DDAH aktivitesinin düşük olduğunu ve arjinin seviyesinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir (107).

Asimetrik Dimetil Arjinin seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda da artar. ADMA'nın ventrikül kontraksiyonu ve kalp hızını azaltma kapasitesi vardır. ADMA'nın kardiyak fonksiyondaki rolü ve kalp yetmezliğindeki endotel fonksiyonundaki rolü tam aydınlatılamamıştır (108).

Yüksek ADMA düzeylerinin kardiyovasküler olay insidansının artması yanında konsantrik sol ventriküler hipertrofi ve karotid arter intima media kalınlığının artması ile de kuvvetli bir ilişki gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (107). Karotid intima-media kalınlığı güçlü kardiyovasküler risk göstergesidir (109). Plazma ADMA konsantrasyonları klinik aşikar ateroskleroza olanlarda olmayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur (110).

Kardiyovasküler patoloji için tedavinin amacı artmış ADMA'nın etkilerini ortadan kaldırmak veya ADMA seviyelerini azaltmaktır. Teorik olarak arjinin, ADMA'nın yerini alabilir ve NOS aktivitesini tamir edebilir. Arjininin hiperkolesterolemili hastalarda endotel disfonksiyonunu ve periferik vasküler hastalığı olan hastalarda yürüme zorluğunu düzelttiği gözlenmiştir. Bu hastalarda ADMA düzeylerini azaltmada diğer bir alternatif yol DDAH ekspresyonunu veya aktivitesini artırmaktır (111).

Plazma ADMA düzeyleri endotelial disfonksiyon içeren hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi birçok hastalıkla bağlantılı olarak artmıştır (112-115). Ayrıca koroner kalp hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi gösterdiği de belirlenmiştir. Son çalışmalar ADMA'nın gerçekten kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu işaret etmektedir (116). Endotelial ADMA konsantrasyonunun restenoz lezyonunda ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarında 3-4 kat arttığı belirlenmiştir (117). ADMA'nın bu konsantrasyonu NOS aktivitesini %40 oranında inhibe edecektir. Spesifik lezyonlardaki ADMA artışı kardiyovasküler patolojilere etki etmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda ADMA'nın koroner vazospazmı tetiklediği gösterilmiştir (118).

Asimetrik Dimetil Arjininin yıkımında görevli DDAH1 enziminin oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, deney hayvanlarında koroner arter hastalığında azaldığı gösterilmiştir (119). Anstabil anjina hastalarında, 2 haftalık standart medikal tedaviden sonra ve perkütan koroner müdahaleden 6 hafta sonra ADMA seviyesinde düşüş tespit edilmiştir (119). Koroner cerrahi geçiren hastalarda postoperatif birinci gün sabahı arteriyel ADMA düzeyinde düşüş belirlenmiştir (119).

Kardiyoplejiye bağlı iskemide ve takip eden reperfüzyonun perioperatif periyod boyunca ADMA düzeyini nasıl etkilediği veya hiperoksinin ADMA konsantrasyonu indükleyip indüklediği bilinmemektedir (119). Stühlinger ve ark

(120). tarafından miyokardiyal reperfüzyon hasarında miyokardiyal tedavi için ADMA'nın kritik düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda Off-pump ve KPB uygulanarak yapılan gruplar karşılaştırıldığında KPB grubunda ADMA değerleri belirgin yüksek seyrettiği ve Off-pump grubunda ADMA değerlerinin işlem boyunca sabit kaldığı gösterilmiştir (121). Plazma düzeyleri ADMA, SDMA, L-arjinin ve L-arjinin / ADMA oranı erken iskemi-reperfüzyon hasarının güvenilir ve uygulanabilir göstergeleridir. KPB işlemi sırasında, plazma ADMA konsantrasyonu önemli ölçüde artar (121).

1.7.5. Asimetrik Dimetil Arjinin Düzeyini Azaltma Stratejileri

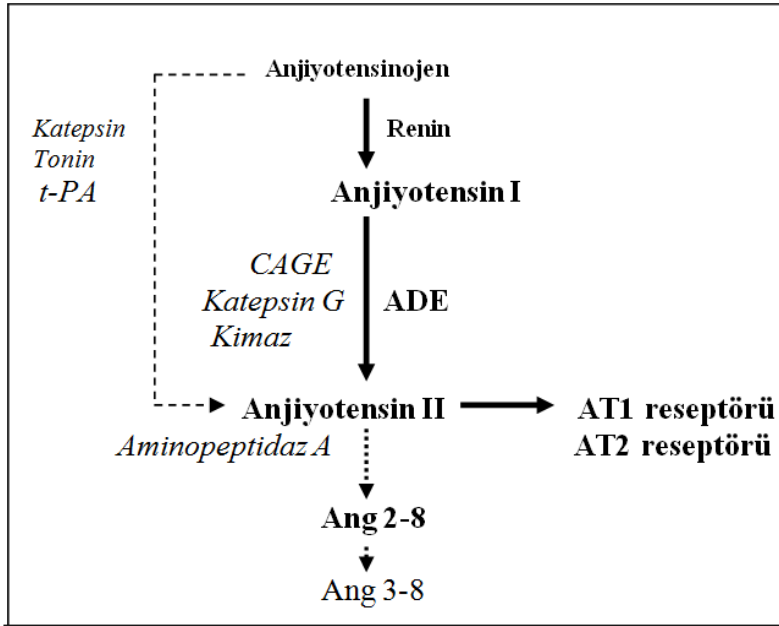
Son zamanlarda bazı aminoasit, hormon ve vitamin destekleri ile ADMA düzeyini azaltarak çeşitli fonksiyonların değerlendirilmesine gidilmiştir. ADMA düzeyini azaltmak amacı ile yapılan destekleyici tedavilerde L-arjinin, ADE inhibitörleri, östrojen, metformin, tiazolidinedionlar, D vitamini, folik asit, all-transretinoik asit, fenofibrat ve statin, AT₁R blokerleri uygulamaları yapıldığı gözlemlenmektedir (107, 108, 110, 122, 123).

Ratlarda yapılan bir çalışmada ADMA infüzyon yoluyla verilmiş, ADE ekspresyonunda ve oksidatif strese artış belirlenmiş, bu artış AT₁R blokörü olmesartan verilerek geri çevrilmiş, ayrıca vasküler lezyonlarda da düzelme sağlanmıştır (124). AT₁R blokajı NADPH oksidaz aracılı süperoksit düzeyini azaltır. Bu da ADMA yıkan enzimin DDAH oksidatif stres üzerinden inhibisyonunu engelleyerek, ADMA düzeyinin düşmesini sağlar (125, 126). Yapılan diğer bir çalışmada hipertansif kişilerde AT₁R blokörü verildiğinde plazma ADMA konsantrasyonunda anlamlı azalma belirlenmiştir (127). ADE inhibitörleri ve AT₁R blokörlerinin ADMA ve Arjinin/ADMA oranını azalttığı gösterilmiştir (128).

1.8. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron-Sistemi

Böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır (129). Klasik olarak Renin-Anjiyotensin-Aldosteron-Sistemi (RAS) renin, ADE ve anjiyotensinojenden oluşur. Böbrekte sentezlenen renin, böbrek afferent arteriyollerde depolanıp hemodinamik, nörojenik ve iyonik sinyallerin sorumluluğunda salgılanır. Renin anjiyotensinojenden bir adet dekapeptit

aminoterminalini ayırarak Anjiyotensin I serbestlenir. Ang II potent bir vazokonstriktör iken, Anjiyotensin I biyolojik olarak inaktiftir. Ang II'nin üretimi için diğer enzimler de mevcuttur. Anjiyotensin I katepsin, kimostatin-sensitif Ang II üretim enzimi ya da kimaz tarafından bölünüp Ang II oluşur. Ang II, ayrıca t-PA, tonin ve katepsinin etkisiyle de üretilmiştir. Daha ileride Ang II'den aminopeptidaz A ve aminopeptidaz N ile ardışık olarak anjiyotensin III ve anjiyotensin IV üretilir (Şekil 7) (130).



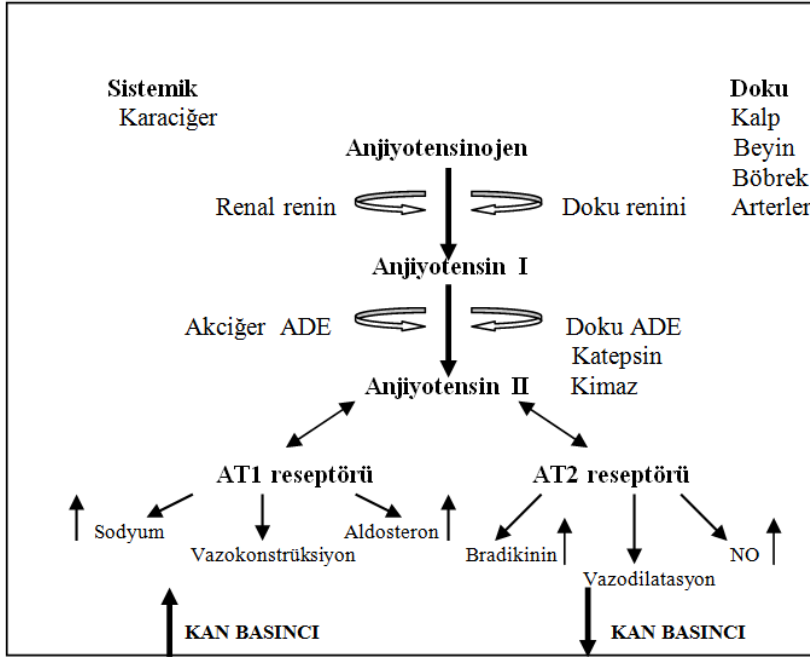
Şekil 7. Renin-anjiyotensin sisteminin şematik sunumu

1.8.1. Anjiyotensin II'nin Fizyolojik Etkileri

Anjiyotensin II'nin primer fonksiyonu ekstrasellüler volüm değişikliklerinde böbreklerde Na^+ reabsorpsiyonu ve su retansiyonunun düzenlenmesidir. Böylece, Ang II kan basıncının düzenlenmesinde majör bir rol oynar. Ang II ayrıca vazokonstriksiyon da meydana getirir. Ang II'ye kan damarlarının bu cevap verme yeteneği her dokuya göre değişiklik gösterir. Böbrek, mezenter ve cilt damarlarında yüksek yanıt vardır; oysa beyin, akciğer ve iskelet kası damarlarında bu yanıt daha azdır (131). Ang II ayrıca, adrenal glandlar üzerine etkiyle aldosteron salınım ve sentezini artırır, böylece distal tübüllerde Na^+ 'un reabsorpsiyonunu teşvik eder.

Anjiyotensin II'nin ayrıca vasküler düz kas hücreleri, renal mezenşimal hücreler, kardiyomiyositler ve kardiyak fibroblastlar için potent bir büyüme faktörü olduğu da tespit edilmiştir (130). Karaciğerde glikojen yıkımını da artırır. Ang II

kardiyak fibroblast matriks formasyonunu stimüle ve kardiyak remodelinge aracılık eder. Ang II ayrıca kalpte patolojik hipertrofi yapar ve kalpte inotropi ve kronotropiyi artırır. Yine Ang II homeostazisin devamının sağlanmasında vazopressin, lüteinizan hormonlar, oksitosin ve kortikotropin salınımı üzerine de etki eder.



Şekil 8. Ang II'nin üretimi ve doku seviyesinde etkileri

Lokal ya da doku Ang II direkt endotelial etki gösterir. Bu etki endotel damar tonusu, hücre büyümesi, hücre ölümü ve lökosit migrasyonundan sorumludur ve bu olaylar vazodilatatörler (NO gibi) ve vazokonstriktörler (Ang II gibi) arasındaki dengeye bağlıdır. Endotelde artan Ang II düzeyleri oksidatif strese neden olup, buna bağlı olarak salınan bazı araçlar endotel fonksiyon bozukluğuna, hücre büyümesine, inflamasyon ve tromboza neden olur. Bunun yanında Ang II'nin vasküler remodelizasyonda otokrin büyüme faktörlerini artırıcı görevi de vardır. Yine Ang II matriks metalloproteinaz (MMP) enzim üretimini uyarak aterosklerotik plak stabilitesini de etkiler (132).

Potent bir vazokonstriktör olan Ang II daha fazlaca arteriyolleri etkiler ve sonuçta periferik vasküler direncin artışına sebep olur. Normal kan akımı kalp debisi ve total periferik vasküler direnç arasındaki dengeyle korunduğundan Ang II total periferik vasküler direnci artırarak kan basıncı üzerine direkt etki gösterir (132).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi'nin kalpte düşünölen etkileri; bölgesel damar tonusu ve kan damarlarının regölasyonu, düz kas proliferasyonunun uyarılması, vasköler ve kardiyak hipertrofi oluşumu, hasar ve inflamasyona vasköler yanıtın gösterilmesi, koroner vazokonstriksiyon, miyokardiyal kontraktilite artışı, MI ve reperfüzyon esnasında ventriköler aritmilere eğilim oluşturmasıdır (133).

1.8.2. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, bilindiğı gibi RAS için önemli bir enzimdir ve ADE inhibitörleri klinikte tedavi amaçlı olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim Ang I'yi Ang II'ye dönüştürmesinden başka endotelial yüzeyde bir vazodilatatör olan bradikinin (BK) degradasyonunu sağlayan ve bunun sonucu olarak vazoaaktif peptit metabolizmasında önemli olan, aktif merkezinde çinko bulunan metallopeptidaz bir enzimdir. Bradikinin damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve NO, prostasiklin gibi vazodilatatörlerin endotelden salınmasını uyarır (134).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini etkileyen ilaçların en önemlileri ADE'yi inhibe ederek Ang II'nin oluşumunu etkileyen ilaçlardır. ADE inhibitörleri, yapılarındaki karboksil ve sülfidril gruplarıyla, ADE'in aktif merkezindeki çinko atomuyla reaksiyona girerek etkilerini oluştururlar.

1.8.3. Anjiyotensin II ve Reseptörleri

Anjiyotensin I orta etkili vazokonstriktör etki gösteren ve dolaşımda kalma süresi saniyelerle sınırlı olan bir molekül olduğu için dolaşım fonksiyonları üzerine tek başına anlamlı değişikliklere yol açmaz. Dolaşımda kısa süre kalan anjiyotensin I ADE (kininaz) ile Ang II'ye dönüşür. Ang II'de dolaşımda 1-2 dakika durduktan sonra anjiyotensinazlarla yıkılarak inaktive edilir. RAS'ın çoğu fizyolojik etkilerinden sorumlu olan Ang II'nin iki majör sistemik etkisi bulunmaktadır. Bunlar; Na⁺ ve su retansiyonu ile vazokonstriksiyondur (135).

Anjiyotensin II'nin farklı organlarda birçok etkileri vardır. Beyinde susama hissini uyandırır ve ADH salgısını artırır (136), sempatik ganglion ve sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını uyarır, ayrıca norepinefrin re-uptakeini engeller ve böylece tüm vücutta sempatik aktivite atışına yol açar. Kalpte pozitif inotropik etkisi

vardır, ayrıca kalp kası hücrelerinde hipertrofi, fibroblast hipertrofisi, matriks çoğalması ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak kardiyak hipertrofiye neden olur (137, 138). Kan damarlarında platelet derivated growth faktör ve Transforming growth faktör beta (TGF- β) salınımını uyararak anjiyogenezisi başlatır (139). Lipid oksidasyonunu artırarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Endotel hücrelerinde plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) üretimini artırarak fibrinolitik aktiviteyi azaltır (140). Endotelde üretilen Ang II proliferatif, proinflamatuvar ve trombozise katkısı dolayısıyla plak stabilizasyonunu bozar ve endotel disfonksiyonu oluşturur (141). Ang II ayrıca insülin rezistansı ve pankreas B hücrelerinde inhibitör etki ile insülin salınımını baskılayarak glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus patogenezi de katkıda bulunur (142).

Aterosklerozisin gelişmesinde Ang II'nin mekanizması growth faktörlerin, inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin indüksiyonunu sağlarken, endotelial fonksiyonu NO sentezini supresse ederek azaltması gibi değişik süreçleri içerir (143, 144).

Anjiyotensin II ile inflamasyon arasındaki ilişkinin bulunması ile ADE inhibitörleri ve ARB'lere bağlı kardiyovasküler faydaların bir kısmının anti-inflamatuvar aktivitelere bağlı olduğu bulunmuştur. RAS'ı baskılayan çeşitli çalışmalarda kan basıncı etkin bir şekilde azaltıldığında klinik yararlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. ARB'lerin anti-inflamatuvar etkinliklerini destekleyenler invitro veriler ile insan monositlerinin irbesartan ya da losartan dozuna bağlı olarak MCP-1'in üretimini inhibe edildiği, PAF bağımlı olan MCP-1 salınımının arttığı gözlenmiştir (145). En son olarak, inflamasyonda ve ateroskleroziste olmesartan ve pravastatin ile yapılan Avrupa Çalışması, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda angiotensin II reseptör blokajı ile vasküler inflamasyonun önemli derecede azaldığını gösterdi (146).

Anjiyotensin II yüzey hücre reseptörleri Ang II'ye bağlanarak Ang II'nin etkisine aracılık ederler (Şekil 8). Ang II'ye farmakolojik olarak 2 farklı tip reseptörün bağlandığı gösterilmiştir. Bunlar Ang II AT₁ reseptör (AT₁R) ve Ang II AT₂ reseptör (AT₂R). Bu reseptörlerin dokuya spesifik davranışları ifade edilmiş olup, insanlarda AT₁R böbrek üstü bezleri, böbrek, kalp ve placentada gösterilmiştir (130).

Anjiyotensin II tip 1 reseptör vazokonstriktif hücre proliferasyonu, anjiyogenezis, matriks sentezi ve aldosteron sentez ve salınımında Ang II'nin fizyolojik yanıtındaki değişikliklere aracılık eder. AT₁R ayrıca vasküler permeabilitenin artışı ve immün hücrelerin aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtta da aracılık eder (147). Bununla beraber AT₂R'nin fizyolojik yanıtları henüz tam olarak bilinmemekte olup, AT₂R hücre farklılaşması, doku tamiri ve apoptozisin gelişiminde suçlanmıştır (148).

Anjiyotensin II tip 1 reseptör hücre yüzeyinde G proteinlerine bağlı olarak bulunup klasik olarak Ang II bu G proteinlerini aktive eder. Ang II ile aktive edilen trimerik G proteinleri fosfolipaz C, fosfolipaz D ve fosfolipaz A₂'nin dönüşümünü aktive eder. AT₁R'lerin aktivasyonu fosfolipaz C'yi uyararak, inositol trifosfat (IP₃) oluşumuna ve yavaş Ca⁺² kanallarının açılarak endoplazmik retikulumdan Ca⁺² salıverilmesine yol açar (149).

Anjiyotensin II tip 1 reseptörlerin kalpte ekstrasellüler matriks birikimi yaparak kardiyak hipertrofi geliştirdiği pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Spesifik olarak kardiyak fibroblast uyarımları, kalbin ekstrasellüler matriks kollajenlerinde artışla sonuçlanmaktadır. Ayrıca Ang II, MMP-1 aktivitesini bloke eder ve bu enzim direkt olarak fibriler kollajenin yıkımından sorumludur. Sonuçta, ekstrasellüler matrikste proliferasyon olur ve kollajen birikir. Ang II kardiyak miyositlerde hücre sayısını artırmadan protein sentezi ve hücre çapında artış yapmak suretiyle hipertrofi yapar. Uzamış Ang II etkisine maruz kalınca da mitojenik aktivitenin arttığı görülmüştür (150). Yine Ang II, koroner arterleri AT₁R'ler aracılığıyla büzer (151).

Anjiyotensin II'nin iyi bilinen kardiyovasküler ve renal etkilerinin hemen tamamından AT₁R sorumlu tutulurken AT₂R fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir (152). Ang II'nin AT₁R üzerinden gerçekleştirdiği etkilerin AT₂R tarafından fonksiyonel olarak antagonize edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sıçanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar, AT₂R mRNA'sının fetal dönemlerde yüksek olduğu, doğumdan sonra ise hızla düştüğünü göstermiştir (153). Her ne kadar erişkin yaşamda AT₂R'nin yoğunluğu düşse de, kardiyak hipertrofi, MI, kardiyomiyopati, KKY gibi patolojik durumlarda bu reseptör sayısında belirgin artış olmaktadır (154).

Miyokardiyumdaki AT₂R'nin fonksiyonu çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber ratlarda ve insanlarda kardiyak AT₂R'lerinin miyokardiyal infarktüs gibi bazı patofizyolojik durumlarda upregüle olması AT₂R'lerinin doku remodelizasyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir (155).

Yetmezlikli insan kalbinde de fibroblastlarda AT₂R'lerin gen yapımı ve proteinlerinde artış görülmesi, AT₂R'nin fibrozisi artırdığı ve ventriküler şekillenmede rol oynadığını göstermektedir (156). AT₁R'nin sıçan kardiyomiyositlerinde oluşturduğu hipertrofinin AT₂R inhibisyonu ile ortadan kalkması, bu reseptörün kardiyak hipertrofi üzerine tonik inhibitör etkisinin olduğunu göstermektedir (155).

Anjiyotensin II reseptörü silinmiş farelerde yapılan çalışmada MI sonrası fibrosis ve kollajen yapımı azalırken, kalp rüptürü ve ölüm oranında artış gözlenmiştir (157). Liu ve ark (158). sol ventrikül end-diastolik ve end-sistolik volüm artışının ve ejeksiyon fraksiyonu azalmasının, interstisyel kollajen azalmasının ve kardiyomiyosit çapında olan düzelmelerin AT₁R blokajı tarafından olduğunu ve bu düzelmelere AT₂R'nin katkısı bulunduğu ve AT₂R antagonistlerinin ise bu faydalı etkiyi ortadan kaldırdıklarını göstermişlerdir.

1.8.4. Renin-Anjiyotensin Sistemi İnhibitörleri

Renin-anjiyotensin sistemini bloke etmek için kullanılan inhibitörler üç başlık altında toplanır. Bunlar;

1. Renin inhibitörleri,
2. ADE inhibitörleri,
3. Ang II reseptör antagonistleri olarak sıralanabilir.

1.8.5. Renin İnhibitörleri

Klinik olarak direkt etkili renin inhibitör araştırmaları sırasında enalkiren, remikiren, zankiren, ciprokiren ve terlakiren denenmiş ancak düşük oral biyoyararlanım, zayıf antihipertansif etki ve kısa etki süresi gibi nedenlerle kullanıma girememişlerdir (159).

1.8.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Renin-anjiyotensin sisteminin bloklanması ile elde edilen yararın, sadece kan basıncının düşürülmesi ile elde edilen yarardan fazla olduğu açıktır. Bu amaçla geliştirilen ADE inhibitörleri Anjiyotensin I'den Ang II oluşumunu sağlayan ADE'yi inhibe etmek suretiyle etkili olurlar. ADE, Ang II oluşumunu sağlamanın yanında BK'nin de inaktif parçalarına ayrışmasına yol açar. İlerleyen yıllarda başta endotel olmak üzere santral sinir sistemi, kalp, böbrek, üreme organları ve adrenallerde doku düzeyinde ADE aktivitesinin olduğu ve doku düzeyinde ADE'nin %90'lık kısmı oluşturduğu gösterilmiştir (160).

Hipertansiyon dışında da ADE'nin endikasyonları gösterilmiştir. Bunlar; kalp yetmezliği, diyabetik hipertansiyon, miyokard infarktüsü sonrası, nefropati (özellikle diyabetik nefropati) ve kardiyovasküler korumadır (161).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endotel hücrelerinde NO ve prostasiklin (PGI₂) üretimini artırdıkları gösterilmiştir; bu olayın düzeyi artan BK'nin NO ve PGI₂ sentezini uyarmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Antihipertansif tedavinin amacı sadece kan basıncını düşürmek değil daha önemlisi uç organ hasarını ve mortaliteyi azaltmaktır.

1.8.7. Anjiyotensin II AT₁ Reseptör Blokerleri

Anjiyotensin tip 1 reseptör antagonistleri, sartanlar veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olarak adlandırılmaktadır. ARB'ler iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. AT₁R'leri bloke ederek RAS'ın baskılanması şeklinde etkilerini gösterirler. 1980'li yıllarda nonpeptit yapılı ARB'lerin bulunması ile bu grup ilaçlar hipertansiyon tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başlanılmışlardır. Nonpeptit yapılı ARB'lerden ilk olarak bulunan losartandır. Klinik kullanıma girmiş olan ARB'ler; *losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan ve eprosartandır*. ARB'lerin klinik kullanımı sonucunda gösterdikleri başlıca etkileri; düz kas gevşemesi, natriüretik ve diüretik etki, plazma hacminde azalma, ventrikül hipertrofisinde azalma, diyastolik disfonksiyonda iyileşme, ventrikül aritmilerinde azalma, mikroalbuminüride azalma, böbrek fonksiyonlarında iyileşme olarak sıralanmaktadır (162).

Anjiyotensin reseptör blokerlerin antihipertansif etkisi, RAS sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. ARB'ler, AT₁R'ye Ang II'nin bağlanmasını engellediğinden, bu molekül zıt etkilere neden olan AT₂R'lere yönelir. Böylece, AT₂R'nin uyarılması vazodilatasyonun artmasına neden olur. ARB'ler aynı zamanda anjiyotensin 1-7, anjiyotensin III ve anjiyotensin IV benzeri serum anjiyotensin peptidlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu peptidler bağlandıkları reseptörlerle uyumlu olarak vazokonstrüksiyonu, böbrek kan akımını ve vasküler hipertrofiyi etkilemektedir (163).

Anjiyotensin II AT₁ reseptör blokerleri hafif, orta ve şiddetli hipertansiyon tedavisinde etkin ve güvenli olarak kullanılan ajanlardır. Böbrek yetmezliği, diyabet, kalp yetmezliği, renal transplantasyon, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda hipertansiyona bağlı son organ hasarını engelleyici etkileri gösterilmiştir (164). ARB'lerin önemli bir özelliği de kan basıncını düşürürken kalp hızı ve kardiyak outputta değişikliğe neden olmamalarıdır (165). Tedavi etkinliği 4-6 haftada başlamaktadır. İlk-doza hipotansiyonu ve ribaund hipertansiyon etkileri yoktur. Bazı ARB'ler ile tedaviye yanıt doza bağlı olarak artış gösterir. Özellikle bu etki kompetitif olanlarda belirgindir. Kandesartan, irbesartan ve olmesartan ile nonkompetitif reseptör bağlantıları sebebiyle daha uzun süreli etki sağlanır (166). ARB'ler etkin şekilde tiazid diüretikler, ADE inhibitörleri ve β -blokerler ile kombine edilebilir.

Anjiyotensin reseptör blokerleri kullanımına bağlı hiper-hiponatremi görülmez. Hiperkalemi %1,5 hastada görülmektedir. Hiperkalemi özellikle diyabeti, böbrek yetmezliği olan veya potasyum tutucu ilaç alan hastalarda daha fazla görülür. Lipidler üzerine etkisi nötral olmakla birlikte, proteinürik hastalarda lipid profili üzerine olumlu etkileri saptanmıştır. Yan etkileri arasında baş ağrısı (%14), bulantı (%2,4) ve yorgunluk (% 2) sayılabilir.

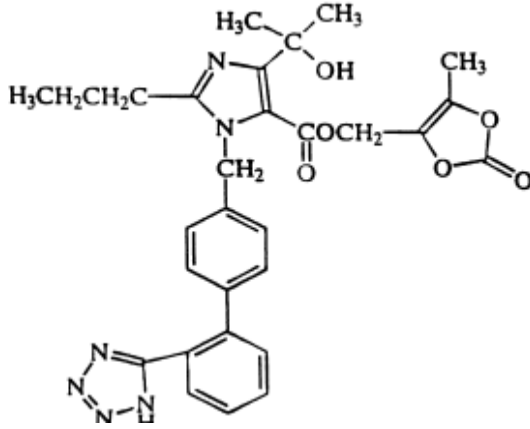
1.9. Olmesartan

Olmesartan, yakın bir zamanda geliştirilmiş bir Ang II reseptör blokeridir. Diğer ARB'ler gibi Ang II reseptörlerini bloke ederek kan basıncını düşürür. Olmesartana bağlı azalan Ang II aktivitesi periferik vasküler direnci düşürür. Yapılan çalışmalarda, olmesartanın AT₁R'lere yüksek düzeyde spesifik olduğu AT₂R

üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Olmesartanın losartana göre etkisinin daha geç başladığı ve daha uzun etkinliğinin olduğu bildirilmektedir. Oral yoldan tek doz 10 mg ve üzerindeki dozlarda (10-40 mg) verilen olmesartan medoksomilin % 75'in üzerinde hastada etkin olarak kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (167).

Farmakolojik Formül ve Yapı Özellikleri :

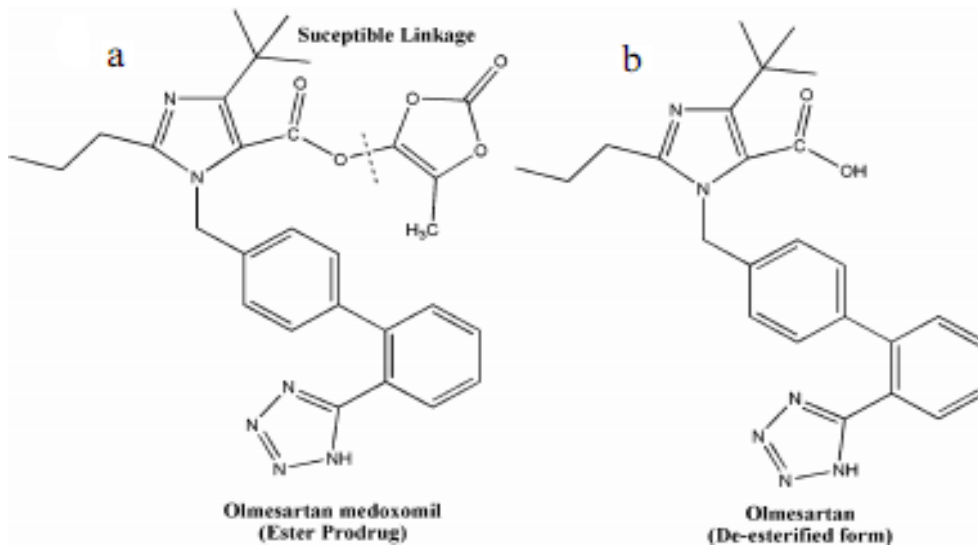
Yapısal Formül:



Şekil 9. Olmesartanın yapısal formülü

1.9.1. Farmakokinetik Özellikler

Olmesartan medoksomil bir ön ilaç olup, GİS'ten emildiğinde hem albumin ve hem de aril esterazın her ikisi tarafından hızla hidrolize edilip, aktif metaboliti olan olmesartana dönüşür (168).



Şekil 10. Olmesartan medoksomil ve esteriye haldeki olmesartanın kimyasal yapısı

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin diğer türevlerine benzer şekilde (valsartan hariç) olmesartan da bir imidazol türevidir. Aktif bileşik olan olmesartan (RNH-6270)'ın oral biyoyararlanımı çok düşüktür (% 4,5). Bu bileşiğe medoksomil dalı bağlanarak biyoyararlanımı artırılmıştır (% 28,6). Oral alımı takiben olmesartan medoksomil asıl metaboliti olan olmesartana dönüştürülmektedir. Olmesartan plazmada albumine bağlı olarak dolaşır (>% 99). İlacın yarı ömrü 11.8-14.7 saattir. Oral alımı takiben 48 saat içerisinde % 7,8-11,9 idrar atılımı ve % 64,5-89,5 feçesle atılım olur (168).

1.9.2. Kullanım Şekli

Olmesartan medoksomilin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Kan basıncı bu dozla yeterli ölçüde kontrol edilemeyen hastalarda olmesartan medoksomil dozu, optimal bir doz olarak günde bir kez 20 mg'a yükseltilebilir. Kan basıncında ek bir azaltma gerekiyorsa olmesartan medoksomil dozu günde maksimum 40 mg'a artırılabilir veya hidroklorotiazid tedavisi eklenebilir.

Olmesartan medoksomilin antihipertansif etkisi esas olarak tedavinin başlangıcından itibaren iki hafta içinde ortaya çıkar ve tedavinin başlangıcından itibaren 8 haftada maksimuma ulaşılır. Bu durum, bir hastanın doz rejimi değiştirilmeden önce göz önünde bulundurulmalıdır.

1.9.3. Kullanırken dikkatli olunması gereken durumlar ve yan etkiler

Hafif-orta böbrek veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarına gerek yoktur. Şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliğinde ise kullanımı sınırlı olduğundan olmesartan medoksomil önerilmemektedir. Yaşlı popülasyonda genellikle doz ayarı gerekmemekle birlikte 18 yaş altı kullanımı için yeterli klinik çalışma yoktur.

Etken maddeye aşırı duyarlılık, gebelik ve safra kanalı obstrüksiyonunda kullanımı kontrendikedir.

İntravasküler volümün azaldığı durumlarda ilk dozdan sonra semptomatik hipotansiyonun önüne geçmek için, bu ilaç kullanılmadan önce bu tablo düzeltilmelidir. Vasküler tonüs ve renal fonksiyonun ağırlıkla RAS sisteminin aktivitesine bağlı olan hastalarda (örn. şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta önceden renal hastalığı var olan hastalarda), hipotansiyon, azotemi, oligüri veya nadiren akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Bilateral renal arter stenozu veya çalışan tek böbreğinde renal arter stenozu olan hastalar, RAS'ı etkileyen tıbbi ürünlerle şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riski vardır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu özellikle diyabet, 70 yaş üzeri, dehidratasyon, akut kardiyak dekompanseasyon, metabolik asidoz gibi durumlarda hiperkalemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Aort veya mitral stenozu, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati hastalarında da dikkatli olunmalıdır.

Bunun dışında trombositopeni, öksürük, baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, kaşıntı, eksanem, döküntü, anjiyonörotik ödem, alerjik dermatit, yüz ödemi, ürtiker, myalji, kas krampı, asteni, yorgunluk, akut böbrek yetmezliği gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.

1.9.4. Klinik Çalışmalar

Objektif olarak inflamasyon markerlerinin olduğu panelde olmesartanın anti-inflamatuvar etkinliği değerlendirildiği bir primer çalışmada; Ang II reseptör antagonisti olan olmesartan ile tedavide esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 6 haftalık erken gibi olan bir tedavi ile inflamasyonun (vasküler) biyokimyasal markerleri önemli oranda azaldığı gösterilmiştir. Burada kan basıncı düşürülmesinin yanında ilaveten Ang II reseptör antagonistlerinin anti-inflamatuvar özelliklerinin olması kardiyovasküler etkinlik üzerinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (169).

Yapılan sıçan çalışmalarında, olmesartan medoksomil tedavisi ile endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açan vazokonstriktör eikosanoid ve süperoksitlerin üretiminde baskılanma saptanmıştır (170). Aterosklerotik maymunlarda ve tavşanlarda ise olmesartan medoksomil tedavisinin doz ile ters orantılı olarak aterosklerotik lezyon alanlarını küçülttüğü bildirilmektedir (171). Olmesartan medoksomil ile damar duvarında intima tabakasında makrofajların birikiminin engellendiği, damar düz kas hücrelerinde çoğalmanın azaldığı, TGF- β 1, makrofaj koloni stimulan faktör ve adezyon moleküllerinin serum düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (172).

Yapılan hayvan çalışmalarında, olmesartan medoksomil ile tedavinin miyokard infarktüsü sonrası ADE inhibitörlerine benzer şekilde kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak kardiyak yeniden yapılanma üzerinde olumlu

etkileri olduğu saptanmıştır. Olmesartan medoksomil tedavisi sol ventrikül fenotipinde olumlu değişikliklere neden olur. Kollajen birikimini engeller. Sistolik/diyastolik fonksiyonları düzeltir. Miyokardiyal fibrozisi, kardiyak hepatosit büyüme faktörünü, atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör düzeylerini baskılar. Uzun dönem tedavi sonucunda kalp/vücut ağırlığını azaltır (173).

1.10. Anjiyotensin II Reseptör Blokerlerinin Anti-inflamatuvar Etkileri

Renin anjiyotensin sistemi vasküler inflamatuvar cevaplarda anahtar rol oynamaktadır, dolayısıyla bu sistemi baskılayan ADE inhibitörleri ve AT₁R blokörleri inflamasyonu ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilirler.

Yakın zamanda AT₁R blokerlerinin kan basıncını düşürmelerinin yanında anti-inflamatuvar ve antioksidatif yararları da olduğu ortaya çıkmıştır (174).

Klinik değerlendirmeler antihipertansif ajanların aterogenezisin gidişatını yavaşlattığını göstermiştir. RAS antagonistleri kesinlikle dihidropteridin gibi kalsiyum kanal blokerleri kadar sinerjistik ve yardımcı etkilerin her ikisiyle NO'nun biyoyararlanımını artırır, oksidatif stressi azaltır ve/veya RAS ilişkili inflamatuvar yanıtın baskılanmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yine OLIVUS, EUTOPIA, VIOS ve MORE gibi olmesartan medoksomil için yapılan klinik araştırmalar RAS'ın supresyonu ile aterosklerotik plağın hacmini azalttığını, plağın bileşimini ve stabilitesini düzelttiğini, endotel intima ve media hasarını azaltarak spesifik yararları gösterilmiştir. Bu çalışmalar olmesartan medoksomil tedavisinin aterosklerozun progresyonunu yavaşlattığını ve dolayısıyla kardiyovasküler hasarı düzelttiğini göstermiştir (175).

Birçok çalışmada ARB'nin plazma ADMA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, RAS inhibitörlerinin ADMA metabolizmasını düzenleyen mekanizması halen daha açık değildir. Anjiyotensin II, NADPH oksidaz yoluyla serbest oksijen radikalleri formasyonunu azaltırlar (176). Serbest oksijen radikalleri yoluyla DDAH'nin inaktivasyonundan dolayı, ARB oksidatif stresi iyileştirerek ADMA metabolizmasını düzeltirler. Aslında bazı çalışmalarda oksidatif stres belirteçleri bu ilaçlar tarafından azalmıştır (177, 178).

Duvar stresi endotel hücrelerinde ADMA ve SDMA formasyonunu yükseltir. RAS blokajı kan basıncını düşürerek ADMA'yı azaltır. Yine bazı çalışmalarda ADE

inhibitörleri ve ARB'nin kan basıncı üzerine etkisi olmamasına rağmen plazma ADMA düzeyini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, perindopril ve bisoprololün hipertansif hastalarda kan basıncını benzer oranlarda düşürmesine rağmen perindoprilin ADMA'yı azalttığı gözlenmiştir; bu durum kan basıncının esas rolü oynamadığını düşündürmektedir (177).

Spontan hipertansif rat serebral damarlarında eNOS aktivitesinde düşüş, iNOS protein ve mRNA salınımlarında artış görülürken, AT₁R blokajı bu etkileri önlemiştir (179, 180). Ratlarda yapılan başka bir çalışmada, 8 hafta NOS inhibitörü L-NAME verilen grupta iNOS mRNA ve protein ekspresyon düzeylerinin aortta arttığı belirlenmiş, ARB irbesartan verilen grupta ise bu artışların belirgin azaldığı bildirilmiştir (181).

İnsanda anstabil anjinada AT₁R blokajı Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α), İnterlökin 6 (IL-6) ve iNOS düzeyini düşürmüştür (182).

Fliser ve ark. (183) yaptıkları çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalara 6 hafta süreyle olmesartan tedavisi uygulamışlar ve vasküler inflamatuvar markırları olarak hs CRP, TNF α , IL-6, MCP-1 düzeylerinde plaseboyla karşılaştırdıklarında anlamlı düzeyde düşüş olduğunu saptamışlardır.

Anjiyotensin II ile inflamasyon arasındaki ilişkinin bulunması ile anjiyotensin reseptör blokerlerine bağlı kardiyovasküler getirilerin bir kısmının anti-inflamatuvar aktivitelere bağlı olduğu bulunmuştur. Buradan da AT₁R antagonistlerinin anti-inflamatuvar özelliklerinin olması, bu ilaçların kardiyovasküler olaylar üzerinde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma ve Etik Komisyonları onayı alındıktan sonra, yaşları 30 ile 80 yaş arasında değişen toplam 50 hasta prospektif randomize çalışmaya alındı. Çalışmayı kabul eden tüm hastalardan ***Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu*** imzalatılarak alındı.

Tiroid hastalığı/operasyonu öyküsü, kronik antiaritmik ilaç, hipoksemi, hiperkarbi, konjestif kalp yetmezliği, daha önce kalp ameliyatı geçirmiş olan ve son bir ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalar reoperasyonlar, ilave cerrahi işlem, 80 yaş üzeri hastalar, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus, KOAH ve karaciğer yetmezliği olanlar, kalp hızı 60/dk'dan az olan ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30'dan düşük olan hastalar ile aktif enfeksiyonu ve maligniteleri olanlar çalışma dışı tutuldu. Kortikosteroid, salisilat, dipridamol ya da antikoagülan kullanan ve son on beş gün içinde trombolitik tedavi gören ya da trombosit veya koagülasyon bozukluğu olan hastalar bu çalışma kapsamına alınmadılar. Her hastada sadece koroner arter hastalığı mevcut idi ve hepsi elektif şartlarda koroner bypass ameliyatı için programa alınmışlardı.

Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (Grup K) 25 hasta, Olmesartan grubu (Grup O) 25 hasta. Kontrol grubundaki hastalara herhangi bir ilaç verilmedi. Olmesartan alan gruba preoperatif 5 gün önce 10 mg oral tablet olmesartan medoksomil günde tek doz olarak başlandı, operasyon günü 30 mg/gün ve postoperatif dönemde de 10 mg/gün oral tablet olarak 35 gün verildi.

Hastalara anestezi induksiyonu öncesi femoral arter yoluyla arteriyal kateter, juguler ven yoluyla santral venöz kateter (8F Introducer, St. Jude Medical Company, USA) ve Swan-Ganz kateteri (7F, Abbott Lab., USA) yerleştirildi. Anestezi induksiyonu ve idamesi bütün hastalarda standart olarak fentanyl (20-40 µg/kg induksiyon, 0,3-1 µg/kg/dk idame, Fentanyl Citrate, Abbott), midazolam (0.1 mg/kg induksiyon, 0,8 µg/kg/dk idame, Dormicum, Roche) ve vecuronyum (0.1 mg/kg induksiyon, Norcuron, Organon) ile sağlandı. Rektal ısı tayini için rektal prob ve idrar takibi için Foley kateter yerleştirildi.

Bütün hastalarda medyan sternotomi tekniği kullanıldı. Greft olarak kullanılmak üzere sol internal mammaryan arter ve vena safena magna hazırlandı.

Heparinizasyonu takiben (3 mg/kg, Nevparin, Mustafa Nevzat İlaç San.) çıkan aortaya arteriyel kanül, sağ atriya two-stage venöz kanül ve antegrad kardiyopleji kateteri yerleştirildi. ACT 450 saniyeye ulaştığında kısmi KPB'ya girildi. KPB roller pompa (Stockert Instrumente, Germany) ve membran oksijenatör (Dideco D 708 simplex III, Italy) ile gerçekleştirildi. Prime solüsyonu olarak 2000 ml Ringer Laktat kullanıldı ve pompa hematokriti % 20 seviyesinde tutuldu. Bütün hastalarda orta derecede sistemik hipotermi (28-30°C) oluşturuldu. Kardiyak arresti takiben aortik kros-klemp yerleştirildi (tam KPB). Antegrad kardiyopleji kateterinden 15 ml/kg. soğuk (4°C) kristalloid kardiyopleji solüsyonu 100-110 mmHg basınçla verildi (Plegisol, Abbott, USA). Kardiyopleji idamesi, soğuk kan kardiyoplejisi hazırlanarak (200 ml Plegisol + 800 ml kan, Hb: 8 gr/dl.) 20 dakikada bir 80 kg. altındaki hastalara 400 ml, 80 kg üzerindeki hastalara 500 ml olacak şekilde antegrad yoldan 100-110 mmHg basınçla verildi. Pompa akımı 2.0-2.4 l/m², ortalama arter basıncı 50-80 mmHg seviyesinde tutuldu.

Koroner arter tutulumuna göre önce sağ koroner arter, sonra sirkumfleks arter ve dalları ve en son sol internal mammaryan arter left anterior desendan artere anastomoz edildi. Sol internal mammaryan arter dışındaki tüm proksimal anastomozlar kros klemp altında yapıldı. Tüm anastomozlar tamamlandıktan sonra kros-klemp kaldırılmadan önce sıcak (36°C) kan kardiyoplejisi (hot shot, 3-4 dk. sürede 500 ml.) antegrad verildi. Kros klemp kaldırılarak ısı ve basınçlar normale dönünce KPB'den çıkıldı. KPB'den çıkıldıktan sonra heparin protamin sülfat (Protamin, Roche) ile nötralize edilerek, arteriyel ve venöz kanüller çekildi.

Toraks tüpleri ve epikardiyal pacemaker teli yerleştirildikten sonra sternal insizyon kapatılarak hastalar yoğun bakım ünitesine alındı.

Tüm hastalardan serum ADMA ve iNOS düzeylerini saptamak için anestezi indüksiyonu öncesi (T₁), KPB sırasında (T₂), kros klemp kaldırıldıktan 5 dk sonra (T₃), protamin infüzyonu sonrası (T₄), postoperatif 3. günde (T₅) ve postoperatif 28. günde (T₆) kan örnekleri alınıp değerlendirildi.

Çalışmada; EDTA içeren vakumlu kan alma tüplerine 5 mL kan alındı. ADMA ve iNOS aktivitesinin ölçümü için alınan tüm kan örnekleri 1000 x g/devirde +4°C'de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Plazma örneklerinde; ADMA ve iNOS

düzeylerini ölçmek için örnekler çalışma gününe kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Plazma örneklerinde; ADMA tayini; EUREKA marka test kitleri (Katalog No: Z58010) kullanılarak High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile ölçüldü. Kitin ölçüm duyarlılığı: < 0, 01 µmol/L ADMA; Doğrusallığı : >16, 00 µmol/L ADMA ve plazma referans aralıkları: < 0.369 µmol/L ADMA' dır.

iNOS düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELIZA) yöntemi ile CUSABİO (Katalog No: CSB-E08148h) marka test kitleri kullanılarak tayin edildi. iNOS kitinin normal referans aralıkları 0.94 IU/ml – 60 IU/ml arasında değişmekte olup kitin duyarlılığı 0.23 IU/ml' dir.

Bunların dışında bütün hastaların PA akciğer grafisi, tam kan tetkikleri (hb, htc, lökosit, platelet), kan sedimantasyonu ve rutin biyokimyasal (Glukoz, Total, AST, ALT, Üre, Kreatin, Na⁺, K⁺, Cl⁻ ve Ca⁺²) tetkikler ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde yapıldı. Ayrıca operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve sonrası ilk 24 saat boyunca yoğun bakım şartlarında kan gazı parametreleri ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama±standart hata (SH) olarak belirtildi. Ortalamalar arasındaki farkların istatistiksel anlamlılık düzeylerini belirlemek için “SPSS 12.0” paket istatistik programları kullanıldı. İstatistiksel farklar bağımsız gruplarda “ Mann Whitney U ” testi ile hesaplandı. Aynı grubun farklı zaman noktalarındaki değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için “Wilcoxon” testi kullanıldı. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 5'te gösterilmiştir. Her iki grup arasında incelenen parametreler arasında fark saptanmadı (Tablo 5).

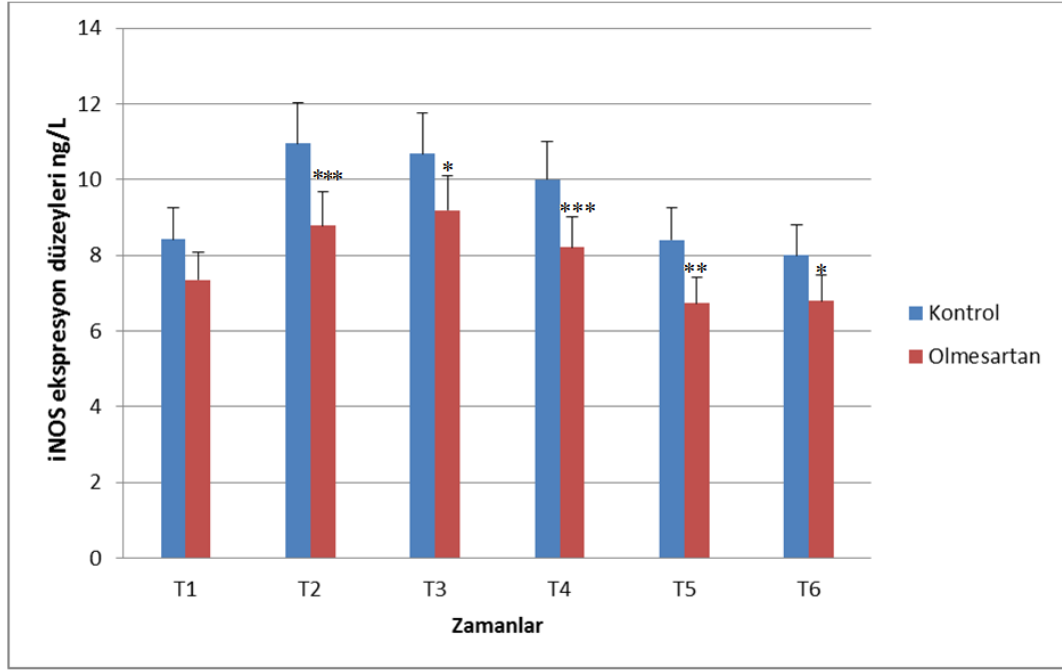
Tablo 5. Grupların Özellikleri

Veriler	Grup K (n=25)	Grup O (n=25)
Erkek cinsiyet	18 (% 79,2)	18 (% 79,2)
Yaş	60,64 ± 10,53	63,36 ± 10,73
Ağırlık (kg)	71,16 ± 8,52	71,56 ± 8,45
Boy (cm)	168,4 ± 7,69	168,36 ± 7,53
KABG sayısı	3,2 ± 0,86	3,08 ± 0,9
KPB süresi (dakika)	80,2 ± 12,58	80,72 ± 12,34
Kros klemp süresi (dakika)	50,12 ± 4,24	50,40 ± 4,60

Veriler ortalama±SD olarak ifade edildi.

3.1. Gruplar arası iNOS ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 11 ve Tablo 6'da kontrol ve olmesartan gruplarında iNOS ekspresyon düzeyleri görülmektedir. T2 zamanında olmesartan tedavisi alan grupta iNOS ekspresyon düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). T3 zamanında olmesartan tedavisi alan grupta yine iNOS ekspresyon düzeyi kontrole göre anlamlı seviyede düşüktü ($p<0,05$). T4 zamanında yine tedavi alan grupta ekspresyon düzeyide kontrole göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). T5 zamanına bakıldığında ise ilaç tedavisi alan grupta ekspresyon düzeyleri düşüktü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Postoperatif 28.gün olan T6 zamanında ise olmesartan alan grupta iNOS ekspresyon düzeyleri yine anlamlı olarak azalmıştı ($p<0,05$).



(*) Kontrolle göre anlamlı * p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Şekil 11. Gruplar arası iNOS ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6. iNOS ekspresyon düzeyi ortalamaları

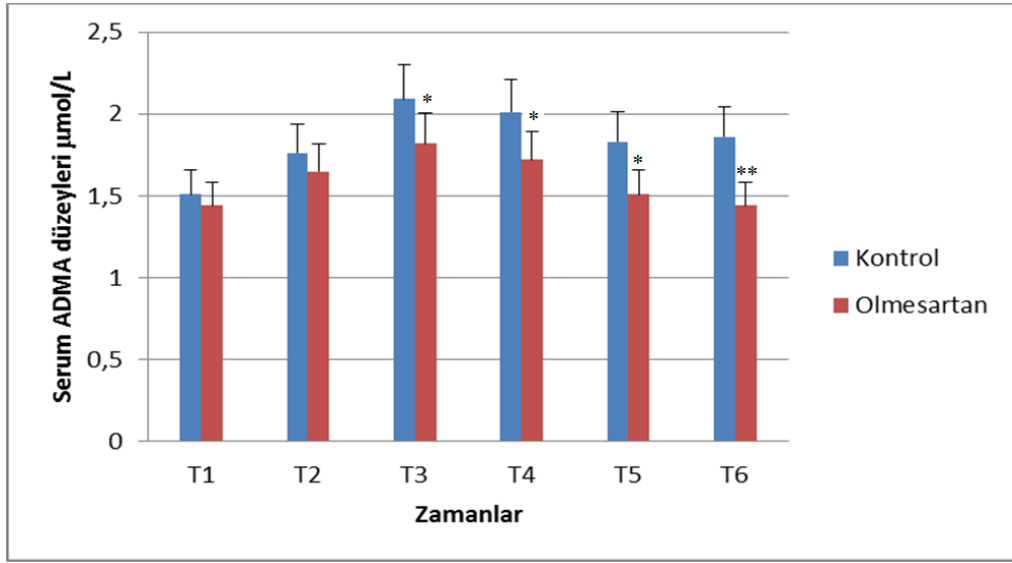
Gruplar	Kontrol	Olmesartan
T1	8,42±1,18	7,35±2,27
T2	10,95±1,21	8,79±1,67***
T3	10,68±1,44	9,19±1,8*
T4	10±1,38	8,21±1,57***
T5	8,41±2,2	6,74±1,68**
T6	8±1,48	6,8±1,86*

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir

(*) Kontrolle göre anlamlı. * p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

3.2. Gruplar arası ADMA düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 12’de kontrol ve olmesartan gruplarında serum ADMA düzeyleri görülmektedir. T3, T4 ve T5 zamanlarında gruplar arası ADMA düzeylerine bakıldığında, tedavi alan grupta ADMA’nın anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi (p<0,05). T6 zamanı incelendiğinde ise yine olmesartan alan grupta ADMA seviyesi anlamlı olarak azalmıştı (p<0,01).



(*) Kontrolle göre anlamlı. * p<0,05; **p<0,01

Şekil 12. Gruplar arası ADMA düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Serum ADMA düzeyi ortalamaları

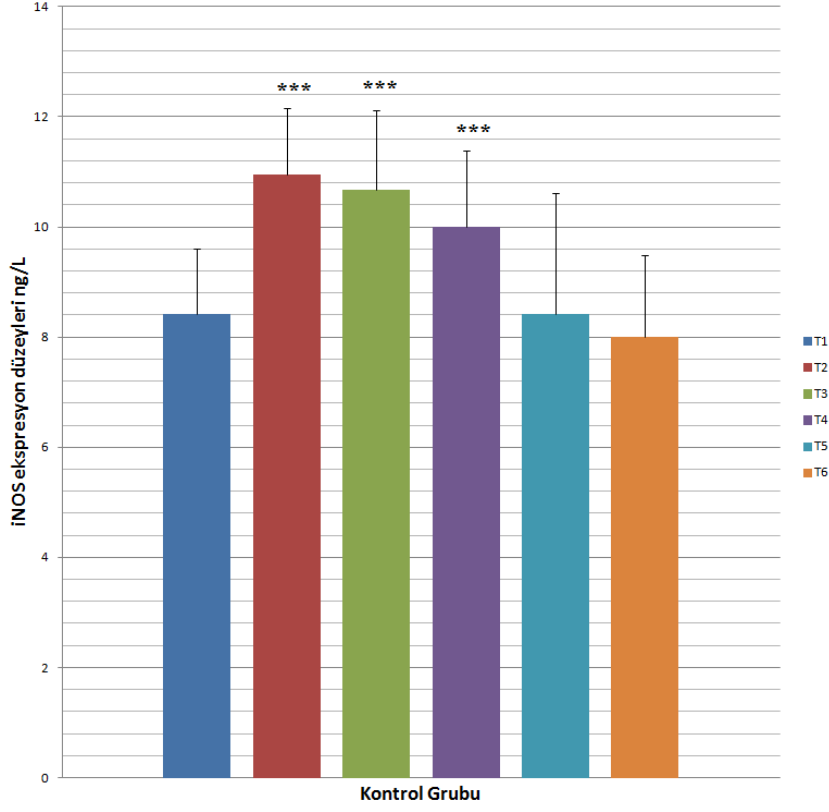
Gruplar	Kontrol	Olmesartan
T1	1,51±0,52	1,44±0,65
T2	1,76±0,5	1,65±0,67
T3	2,09±0,51	1,82±0,77*
T4	2,01±0,49	1,72±0,75*
T5	1,83±0,41	1,51±0,66*
T6	1,86±0,49	1,44±0,59**

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir

(*) Kontrolle göre anlamlılık vardır. * p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

3.3. Kontrol grubunda iNOS ekspresyon düzeyinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması

Şekil 13 ve Tablo 8'de kontrol grubunda iNOS ekspresyon düzeyleri altı zamanda gösterilmiştir. T1 zamanı diğer zamanlarla karşılaştırıldığında, T2, T3 ve T4'ün iNOS ekspresyon düzeylerinin anlamlı şekilde T1'e göre yüksek olduğu gözlemlendi (p<0,001).

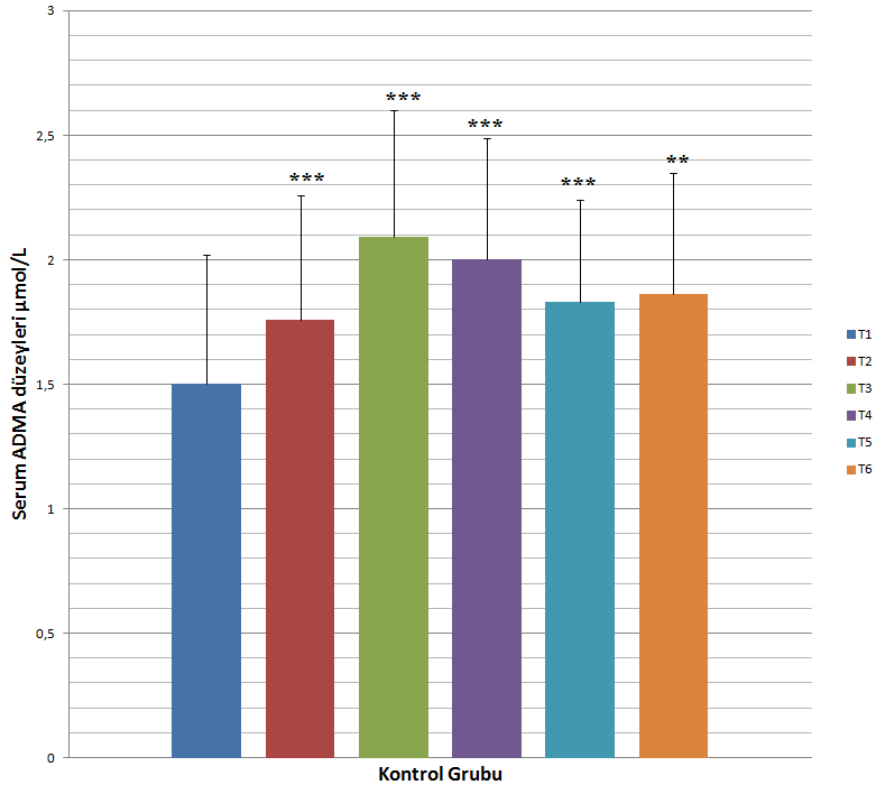


(*) T1'e göre anlamlı. ***p<0,001

Şekil 13. Kontrol grubunda iNOS ekspresyon düzeylerinin altı zamandaki ortalama değerleri

3.4. Kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması

Şekil 14 ve tablo 8'de kontrol grubunda ADMA düzeyleri altı zamanda gösterilmiştir. T2, T3, T4 ve T5 zamanları T1 ile karşılaştırıldığında serum ADMA seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0,001$). T6 zamanında da yine ADMA seviyelerinin T1'e göre anlamlı arttığı görüldü ($p < 0,01$).



(*) T1'e göre anlamlı. **p<0,01; ***p<0,001

Şekil 14. Kontrol grubunda serum ADMA düzeylerinin altı zamandaki ortalama değerleri

Tablo 8. Kontrol grubunda iNOS ve ADMA seviyeleri

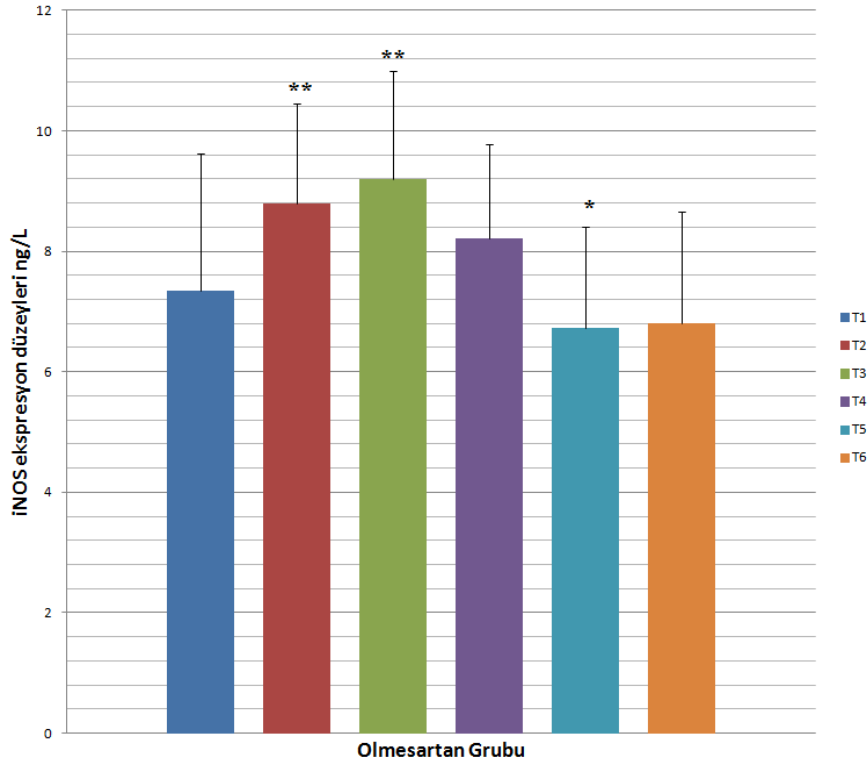
Zamanlar	iNOS	ADMA
T1	8,42±1,18	1,51±0,52
T2	10,95 ±1,21***	1,76±0,5***
T3	10,68±1,44 ***	2,09±0,51***
T4	10±1,38 ***	2,01±0,49***
T5	8,41±2,2	1,83±0,41***
T6	8±1,48	1,86±0,49**

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir

(*) T1'e göre anlamlı. * p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

3.5. Olmesartan alan grupta iNOS düzeylerinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması

Şekil 15 ve Tablo 9'da olmesartan tedavisi alan grupta altı zamanda iNOS ekspresyon düzeyleri görülmektedir. T2 ve T3 zamanında iNOS ekspresyon seviyeleri T1'e göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,01$). T5 zamanında ise iNOS ekspresyon düzeyleri T1'e göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$).

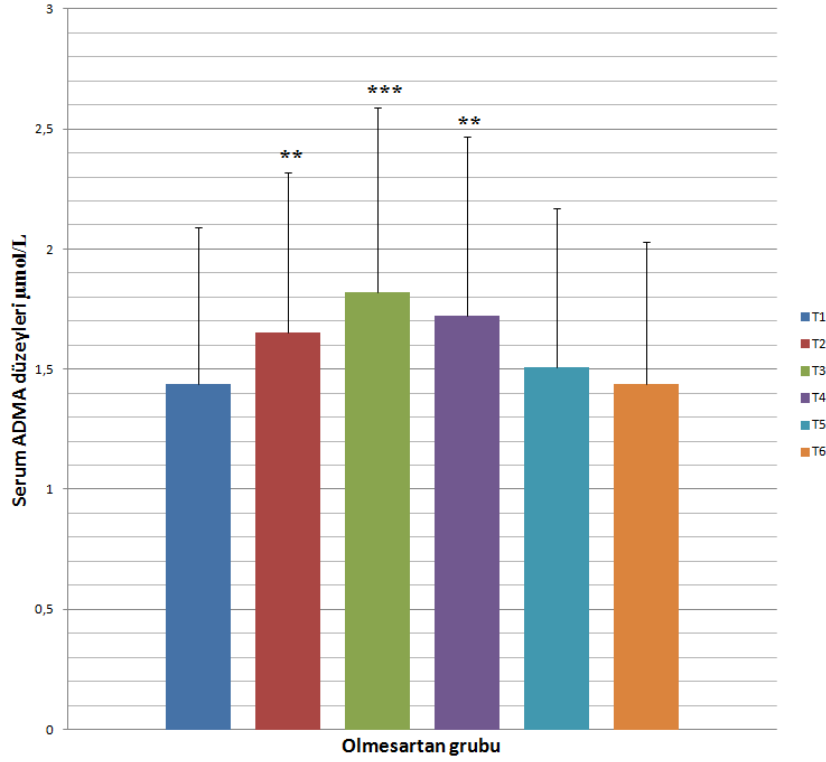


(*) T1'e göre anlamlı. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Şekil 15. Olmesartan grubunda iNOS ekspresyon düzeylerinin altı zamandaki ortalama seviyeleri

3.6. Olmesartan grubunda serum ADMA seviyelerinin T1'e göre diğer zamanlarla karşılaştırılması

Şekil 16 ve Tablo 9'da olmesartan grubunda serum ADMA seviyeleri altı zamanda gösterilmiştir. T2 ve T4 de serum ADMA seviyeleri T1'e göre anlamlı yüksekti ($p<0,01$). T3 zamanında da yine ADMA düzeyleri T1'e göre anlamlı yüksek gözlemlendi ($p<0,001$).



(*) T1'e göre anlamlı **p<0,01; ***p<0,001

Şekil 16. Olmesartan grubunda serum ADMA seviyelerinin altı zamandaki ortalama değerleri

Tablo 9. Olmesartan grubunda iNOS ve ADMA düzeyleri

Zamanlar	iNOS	ADMA
T1	7,35 ±2,27	1,44±0,65
T2	8,79±1,67**	1,65±0,67**
T3	9,19±1,8**	1,82±0,77***
T4	8,21±1,57	1,72±0,75**
T5	6,74±1,68*	1,51±0,66
T6	6,8±1,86	1,44±0,59

Veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir

(*) T1'e göre anlamlı. * p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

4. TARTIŞMA

Toplumda gittikçe artan iskemik kalp hastalığı, beraberinde koroner arter cerrahisi yapılan hastaların da artışını getirmektedir. Koroner bypass cerrahisi ise hastaların miyokard ve diğer organ fonksiyon rezervlerinde de sorunlara neden olabilmektedir. Koroner arter cerrahisi ile birlikte organ fonksiyonlarını koruma açısından farmakolojik tedavi stratejilerinin önemi bir kat daha artırmıştır.

Kardiyak cerrahi sırasında kullanılmakta olan KPB cerrahi çalışmayı kolaylaştırır ve cerrahi işlem sırasında oluşabilecek komplikasyonların azaltılabilmesine olanak sağlar. KPB sırasında miyokardın iskemi ve infarktüstün korunmasına yönelik yapılan koroner arter revaskülarizasyonu sırasında da miyokarda iskemi ve hasar oluşabilmektedir (184).

Yaygın kullanımı nedeniyle KPB teknikleri ve komplikasyonları üzerinde literatürde çok detaylı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında KPB uygulanan olgularda meydana gelen sistemik inflamatuvar yanıt geniş bir yere sahiptir. KPB sonrası meydana gelen bu patolojik tabloyu tanımlamada sepsis benzeri sendrom, hiperdinamik dolaşım, postperfüzyon sendromu, yaygın intravasküler pompa sonrası sendrom veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gibi çeşitli adlandırmalar kullanılmaktadır. Günümüzde ise en sık “sistemik inflamatuvar yanıt sendromu” olarak adlandırılmaktadır. Meydana gelen SIRS, pulmoner, renal, gastrointestinal, santral sinir sistemi, miyokardiyal disfonksiyon, koagülopati, vazokonstrüksiyon, interstisyel sıvı miktarında artış, hemoliz, ateş, enfeksiyona karşı duyarlılığın artması ve lökositoz gibi çeşitli patolojik olaylara neden olmaktadır (185).

Kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulamaları sırasında gözlenen “sistemik inflammatory response sendromu (SIRS)” morbidite ve mortalitenin major sebepleri arasında yer almaktadır. Kanın yapay yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon (I/R) süreci ve operatif travma SIRS’in olası sebepleridir (186). Kardiyopulmoner bypass sırasında miyokardiyal perfüzyonun kesilmesi miyokarda hipoksik-anoksik süreci başlatmakta ve anaerobik metabolizma devreye girmektedir. Kardiyak performans ile iskemik periyottaki laktat üretimi arasında negatif korelasyon bulunmaktadır (187). KPB uygulanan hastalarda değişik miyokardiyal koruma yöntemlerine rağmen sintigrafik çalışmalarla da belirlenen sol ventrikül duvar hareketlerinde geçici bir azalma gözlenmektedir (188). KPB’nin bu olumsuz etkilerinden uzak kalmak

amacıyla off-pump tekniklerin yanısıra lökosit filtreleri, heparin kaplı sistemler ile anti-inflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip pek çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır (189).

Anjiyotensin II vasküler hasar ve aterosklerozis ile spesifik olarak ilişkilendirilmiştir. Aterosklerozisin gelişmesinde anjiyotensin II'nin mekanizması growth faktörlerin, inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin indüksiyonunu sağlarken, endotelial fonksiyonu nitrik oksit sentezinin suprese ederek azaltması gibi değişik süreçleri içerir (190, 191).

Anjiyotensin II ve anjiyotensin genellikle sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve nitrik oksitin karşılıklı etkileşimine sahiptir (192-195). RAS sistemi aterosklerozisin gelişiminde anahtar mekanizmadır, vasküler inflamatuvar cevap ve inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde şimdilerde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır (193). Antihipertansif ve anti-inflamatuvar etkiler ARB ve ADE tarafından Ang II'nin etkisinin nötralizasyonudur (194). Çünkü kardiyovasküler hastalıklarda bu datalar Ang II'nin proinflamatuvar rolünü destekleyerek, kardiyak ve vasküler olayların tedavisi ve önlenmesinde bu ilaçların anti-inflamatuvar etkileri sayesinde katkıda bulunabilirler (192-195).

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz gen transkripsiyonu ve protein ekspresyonu tüm hücre tiplerinde çeşitli inflamatuvar sitokinlere maruz kalmakla indüklenir (65). Sepsis ve inflamasyonda iNOS enziminin tetiklenmesi sonucunda NO üretimi artmaktadır. Nitrik oksit düzeyinin yüksek insüflasyon basınçlarında sitokinler ve serbest oksijen radikalleri ile etkileşimini araştıran bir deneysel çalışmada da IL-6 ve NO düzeylerinin basınçla doğru orantılı olarak arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (78). Miyokardiyal iNOS'un yüksek düzeyde salınımının olduğu fare modellerinde kardiyomiyosit ölümü, kardiyak hipertrofi, kardiyak fibrozis ve kardiyak dilatasyonda artış olduğu saptanmıştır (81). Ayrıca iNOS'dan oluşan nitrik oksidin miyokardiyal serbest oksijen radikali için kaynak oluşturduğu, bunun ise kardiyak dilatasyon ve hipertrofiye yol açtığı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (83). AT₁R indüksiyonu inflamatuvar mediatörleri ve iNOS'u artırabilir. Renin bağımlı hipertansiyonda iNOS ekspresyonu upregule olmuştur. Oksidatif stresle ilişkili olarak Ang II dokuda, böbrek ve kalpte iNOS ekspresyonunu indükleyebilir (87).

İnsanda anstabil anjinalı hastalarda AT₁R blokajı Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α), İnterlökin 6 (IL-6) ve iNOS düzeyini düşürmüştür (182).

Mevcut çalışmada kontrol ve olmesartan gruplarında iNOS ekspresyon düzeylerine bakıldığında, KPB zamanında olmesartan tedavisi alan grupta iNOS ekspresyon düzeyinin anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi. Kros klemp sonrası olmesartan tedavisi alan grupta yine iNOS ekspresyon düzeyi kontrole göre anlamlı seviyede düşüktü. Protamin infüzyonu sonrası olmesartan alan grupta iNOS ekspresyon düzeyide kontrole göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Çalışmada koroner cerrahi işlemi kapsayan zamanlarda iNOS aktivitesinde artış görüldü ve olmesartan grubunda iNOS aktivitesi kontrol grubuna göre daha düşük gözlemlendi. Postoperatif 3.gün de ise ilaç tedavisi alan grupta iNOS ekspresyon düzeyleri düşük gözlemlendi. Postoperatif 28.günde ise olmesartan alan grupta iNOS ekspresyon düzeyleri yine anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Köpekler üzerinde yapılan bir deneyde KPB sonrası, sol atriyum, ventrikül ve koroner arterde yapılan ölçümlerde iNOS aktivitesinde artış belirlenmiştir. Aynı çalışmada iNOS artışının hemodinamik disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir (88). Giuseppina ve ark (181). tarafından ratlarda yapılan çalışmada, 8 hafta NOS inhibitörü L-NAME verilen grupta iNOS mRNA ve protein ekspresyon düzeylerinin aortta arttığı belirlenmiş, irbesartan verilen grupta ise bu artışların belirgin azaldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde anestezi induksiyonu öncesi iNOS ekspresyon düzeyi diğer zamanlarla karşılaştırıldığında, özellikle kardiyak cerrahi işlemi kapsayan zamanlarda iNOS ekspresyon düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ve sonuçlar literatürle benzerlik gösterdi. İnsanda yapılan bir çalışmada KPB sırasında 4. saatte iNOS aktivitesinde artış belirlenmiştir (108). Başka bir çalışmada karaciğer iskemi reperfüzyon modelinde iNOS inhibitörü aminoguanidin verildiği zaman hasarda düzelmeye gözlemlenmiştir (89). Farklı bir çalışmada KPB işleminde kardiyoplejik arrest evresinde iNOS salınımında artış belirlenmiştir (90, 91).

Olmesartan grubunda KPB ve krosklemp kaldırıldıktan sonraki zamanlarda iNOS ekspresyon seviyeleri anestezi induksiyonu öncesi dönemine göre anlamlı şekilde yüksek gözlemlendi. Ama bu artışlar kontrol grubu kadar yüksek değildi. Postoperatif 3.günde ise iNOS ekspresyon düzeyleri anestezi induksiyonu öncesi

dönemine göre anlamlı derecede azaldığı görüldü. Elde edilen sonuçlar literatürle benzerlik göstermiştir. Olmesartan ile yapılan farklı bir çalışmada hastalarda AT₁R blokajı ile vasküler inflamasyonun önemli derecede azaldığı bulunmuştur (169). Buradan da AT₁R antagonistlerinin anti-inflamatuvar özelliklerinin olması, bu ilaçların kardiyovasküler olaylar üzerinde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır (169).

Asimetrik Dimetil Arjinin koroner arter hastalık gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Nitrik oksit sentezini azaltan ADMA'nın endojen bir inhibitör molekül oluşu son zamanlarda ADMA üzerine olan çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. Plazma ADMA seviyesinin yükselmesi ise koroner arter hastalığı açısından yüksek riski düşündürmektedir (104-106). Plazma ADMA konsantrasyonları ateroskleroza olanlarda olmayanlara göre yüksek olarak bulunmuştur (110).

Ayrıca koroner kalp hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi gösterdiği belirlenmiştir. Serbest oksijen radikalleri yoluyla DDAH'nın inaktivasyonundan dolayı ADMA seviyesini artırır, ARB'ler ise oksidatif stresi iyileştirerek ADMA metabolizmasını düzeltirler. Bazı çalışmalarda oksidatif stres belirteçleri bu ilaçlar tarafından azalmıştır (177, 178).

Yapılan çalışmada kontrol ve olmesartan gruplarında serum ADMA düzeyleri karşılaştırıldığında, olmesartan alan grupta ADMA'nın özellikle kros klemp kaldırıldıktan sonra, protamin infüzyon sonrası, postoperatif 3.günde ve postoperatif 28.günde anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi. Yapılan bir çalışmada Stühlinger ve ark. (120) miyokardiyal reperfüzyon hasarında miyokardiyal tedavi için ADMA'nın kritik düzenleyici olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda off pump tekniği ile yapılan grup ve KPB tekniği uygulanarak yapılan grup karşılaştırıldığında KPB grubunda ADMA değerleri belirgin yüksek seyrettiği ve Off pump grubunda ADMA değeri işlem boyunca sabit kaldığı gösterilmiştir (121). Bizim çalışmamızda diğer klinik çalışmalarla uyumlu olarak KPB'nin serum ADMA seviyelerini arttırdığı ve olmesartanın ise serum ADMA seviyelerini kontrole göre düşürdüğü, bunu AT₁R blokajı sonucunda oksidatif stresi azaltarak yaptığı düşünülmektedir .

Yapılan çalışmanın kontrol grubunda serum ADMA düzeyleri incelendiğinde, KPB zamanı, kros klemp sonrası, protamin infüzyonu sonrası, ayrıca postoperatif 3. ve 28. günlerde serum ADMA seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. Çalışmada cerrahi işlemi kapsayan zamanlarda ADMA'nın iskemi reperfüzyon ve oksidatif stres üzerinden anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. Yapılan son çalışmalar ADMA'nın gerçekten kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu işaret etmektedir (116). Başka çalışmalarda endotelial ADMA konsantrasyonunun restenoz lezyonunda ve miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarında 3-4 kat arttığı belirlenmiştir (117). Plazma düzeyleri ADMA, SDMA, L-arjinin ve L-arjinin / ADMA oranı erken iskemi-reperfüzyon hasarının güvenilir ve uygulanabilir göstergeleridir. KPB işlemi sırasında, plazma ADMA konsantrasyonu önemli ölçüde artmıştır (121). Sonuçlar literatürle benzerlik gösterdi.

Olmesartan grubunda serum ADMA seviyelerinin anestezi indüksiyonu öncesine göre diğer zamanlarla karşılaştırıldığında, KPB zamanında ve protamin infüzyonu sonrasında serum ADMA seviyeleri anestezi indüksiyonu öncesine göre anlamlı yüksekti. Fakat bu artışlar kontrol grubuna göre oldukça düşüktü. Kros klemp kaldırıldıktan sonraki zamanda da yine serum ADMA düzeyleri anestezi indüksiyonu öncesi zamana göre anlamlı yüksek gözlemlendi. Elde edilen sonuçlar literatürle benzerlik gösterdi. Ratlarda yapılan bir çalışmada ADMA infüzyon yoluyla verilmiş, ADE ekspresyonunda ve oksidatif strese artış belirlenmiş, bu artış AT₁R blokörü olmesartan verilerek geri çevrilmiş, ayrıca vasküler lezyonlarda da düzelme sağlanmıştır (124). Birçok çalışmada ARB'nin plazma ADMA düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Anjiyotensin II AT₁R aracılığıyla oksidatif stres düzeyini yükseltir. Yükselen oksidatif stres ADMA'yı sentezleyen PRMT enziminin ekspresyonunun artmasına neden olmakta, yıkan enzim DDAH'yi ise bloke etmektedir. Buna bağlı olarak RAS inhibitörleri ADMA'nın yükselmesini engellemekte ve ADMA'nın NO sentezini azaltması sonucu neden olduğu endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik süreçleri yavaşlatabilmektedirler (176).

Koroner bypass cerrahisinde KPB zamanı inflamasyonun tetiklenmesinde büyük rol oynamaktadır. Bu çalışmada olmesartan alan grup ile kontrol grubu arasında KPB süresi ve kros klemp süreleri arasında fark olmamasına rağmen olmesartan verilen grupta inflamasyonun tetiklenmesinde rol alan iNOS'u azaltmış

olması kardiyomiyosit ölümü, kardiyak dilatasyon, aritmi gibi komplikasyonları azaltabileceğinden kardiyovasküler hasara karşı yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bu sonuçlar bize KPB ve koroner bypass cerrahisi işleminin hem oksidatif stresi hemde inflamasyonu arttırdığını, fakat bu artışların olmesartan alan grupta daha az olduğu, dolayısıyla olmesartan kullanımı ile anti-inflamatuvar ve antioksidan etkinlik elde edilebileceğinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 199: 215-252
2. Schwartz D, Taberdel Y, Presier JC, Barvais L, d Hollander A, Duchateau J Vincent JL. Does aprotinin influence the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 184-190.
3. Paperalla D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.
4. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 2004; 18: 425-438.
5. Hornick P, Taylor KM. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, et al (eds). *Cardiopulmonary bypass: practice and principles*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 303-310.
6. Sherwood ER, Toliver IT. Mechanisms of inflammatory response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 385-405.
7. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Bräsen JH, Skatchkov M, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-2033.
8. Buğdaycı G, Serin E. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA). *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 2: 36-41.
9. Jiang J, Tang Y, Li N, Deng H, Li Y. Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol* 2004; 25: 893-901.
10. Sela BA. ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah* 2005; 144 : 655-659.
11. Endemann DH, Schiffrin E: Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1983-1992.

12. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: what difference does it make? *J Clin Invest* 1997; 100: 2417–2423.
13. Soban Umar, Arnoud van der Laarse; Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart. *Mol Cell Biochem* 2010; 333: 191–201.
14. West MB, Rokosh G, Obal D, Velayutham M, Xuan YT, Hill BG, et al. Cardiac myocytespecific expression of inducible nitric oxide synthase protects against ischemia/reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2008; 118: 1970–1978.
15. El Azab SR, Roseel PM, de Lange JJ, Groeneveld AB, van Strik R, van Wijk EM, Scheffer GJ. Dexamethasone decreases the pro-to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88: 496-501.
16. Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 846-853.
17. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107.
18. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171.
19. Tokcan A, Yalınız H. Türkiye’de kalp cerrahisinin tarihçesi. Duran E (ed). *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, 2004: 13-21.
20. Paç M, Akçevin A, Aka S. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. Ankara: MN Medikal & Nobel. 2004:115-150.
21. Sarıbülbül O. Açık kalp makinası ve ekstrakorporeal dolaşım. Duran E (ed). *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi 2004; 75: 1047-1074.
22. Önem G, Baltalarlı A. Ekstrakorporeal dolaşım teknikleri, ekstrakorporeal dolaşım komplikasyonları, kalp ve akciğer pompasıyla ilgili acil sorunlar. Demirkılıç U (ed). *Ekstrakorporeal dolaşım*. Ankara: Eflatun Yayınevi, 2008; 7: 391-408.

23. Khonsari S. Preparation for cardiopulmonary bypass. Cardiac surgery: safequards and pirfalls in operative technique. Khonsari S (ed). Lippincot-Raven Publishers, 1997: 17-31.
24. Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The phsysioly behind the colloquialisms. Circulation 1991; 83: 681-688.
25. Bolli R. Mechanism of myocardial 'stunning'. Circulation 1990; 82: 723-638.
26. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Laktate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1925-1930.
27. Macnaughton PD, Evans TW. The effect of exogenous surfactan therapy on lung function following cardiopulmonary bypass. Chest 1994; 105: 421-425.
28. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg 1996; 61:1714-203
29. Durmaz I, Buket S, Atay Y, Yagdi T, Ozbaran M, Boga M, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in patients with chronic renal failure. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 306-315.
30. Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP. Neurologic outcomes after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2003; 15: 52-62.
31. Ghosh S, Roberts N, Firmin RK, Jameson J, Spyt TJ. Risk factors for intestinal ischemia in cardiac surgical patients. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21:411-416.
32. Rassias AJ. Intraoperative menagementof hyperglisemia in the cardiac surgical patient. Semin Thorac Cardiovascular Surg 2006; 18: 330-338.
33. Kenedy DJ, Butterwoth JF. Endocrin function during and after cardiopulmonary bypass: recent observations. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 997-1002.

34. Dönmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 182-185.
35. Novella S, Artinez AC, Pagan RM, Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Gonzalez-Pinto A, et al. Plasma levels and vascular effects of vasopressin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 69-76.
36. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin AZ, Kilicoglu M, Alayunt EA. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 298-304.
37. Kaul TK, Swaminathan R, Chatrath RR, Watson DA. Vasoactive pressure hormones during and after cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 1990; 3: 293-299.
38. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 296-297.
39. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Haley NA, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-1014.
40. Çobanoğlu A, İsbir S. Koroner Arter Bypass Cerrahisi. Akçevin A, Aykut S, Aka A, Buket S, Sarıoğlu T (eds), *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 2. Baskı 1. Cilt 2012: 773-786
41. Moore FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass: attenuation by hypothermia, heparin and hemodilution. *Ann Surg* 1988; 208: 95-103.
42. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B. Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:860-866.
43. Goetz KL, BC Wang, PG Geer, Leadley RJ, Reinhart HW. Atrial stretch increases sodium excretion independently of release atrial peptides. *Am J Physiol* 1986; 250: 946-950.
44. Wan S, Le Clerc JL, Antoine M, DeSmet JM, Yim AP, Vincent JL. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized trials. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1230-1235.

45. Ovrum E, Brosstad F, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M. Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92: 2579-2584.
46. Huang H, Yao T, Wang W, Zhu D, Zhang W, Chen H, et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 136-140.
47. Baskas ST, Flo-Halvorsen HI, Ovrum E, Viden, Mollnes TE, Brostad F, Sveninevig JL. Leucocyte filtration during cardiopulmonary perfusion in coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1999; 14: 107-117.
48. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 540-545.
49. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-206.
50. Türköz Y, Özerol E. Nitrik Oksit' in Etkileri ve Patolojik Rollerini. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1997; 4: 453-461.
51. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Comm* 1988; 153:1251-1256.
52. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001; 5: 88-97.
53. Napoli C. Nitric oxide and atherosclerotic lesion progression: an overview. *J Card Surg* 2002; 17: 355-362.
54. Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Herrmann J. Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious "effects on coronary endothelial function" *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 885-891.
55. Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mot Life Sci* 1999; 55: 1078-1087.

56. Rhian MT. Impaired vasorelaxation in hypertension: beyond the endothelium. *J Hypertension* 2002; 20: 371-373.
57. Ritter JM. Nebivolol: Endothelium-Mediated Vasodilating Effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 3-6.
58. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
59. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9269.
60. Buscona L, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: N-terminal determines subcellular localisation. *J Biol Chem* 1993; 268: 8410-8413.
61. Napoli C, Lerman LO. Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 619-631.
62. De Nigris F, Lerman A, Ignarro LJ. Oxidation-sensitive mechanisms, vascular apoptosis and atherosclerosis. *Trends Mol Med* 2003; 9: 351-359.
63. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844.
64. Tousoulis D, Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P, Davies G. Basal and flow-mediated NO production by atheromatous coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1256-1262.
65. Gerald J, Philip ST, Allan ML. Cardioprotective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion. *Critical Care Med* 1991; 19: 244-252.
66. Calver H, Collier J, Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp Physiol* 1993; 78: 303-326.
67. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353.

68. Tousoulis D, Davies G, Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P. Coronary stenosis dilation induced by L-arginine. *Lancet* 1997; 349: 1812-1813.
69. Fujita H, Yamabe H, Yokoyama M. Effect of L-arginine administration on myocardial thallium-201 perfusion during exercise in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 97-102.
70. Tousoulis D, Davies GJ, Tentolouris C, Goumas G, Stefanadis C, Toutouzas P. Vasomotor effects of L- and D-arginine in stenotic atheromatous coronary plaque. *Heart* 2001; 86: 296-301.
71. Wright CL, Rees DD, Moncada S. Protective and pathophysiological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 48-57.
72. Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G. Nitric oxide in health and disease. Cambridge: J R Soc Med 1998; 91: 231.
73. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
74. Eiserich JP, Patel RP, Donnell VB. Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med* 1998; 19: 221-357.
75. Schaffer MR, Tantry U, van Wesep RA, Barbul A. Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res* 1997; 71: 25-31.
76. Paulsen SM, Wurster SH, Nanney LB. Expression of inducible nitric oxide synthase in human burn wounds. *Wound Repair Regen* 1998; 6:142-148.
77. Kubes P, McCafferty DM. Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med* 2000; 109: 150-158.
78. Drexler H, Kästner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuss G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 955-963.

79. Assreuy J, Cunha FQ, Uew FY, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 833-837.
80. O'Donnell C, Liew E. Immunological aspects of nitric oxide. *The Biochemist* 1994; 16: 19-22.
81. Umar S, Arnoud van der Laarse. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart; *Mol Cell Biochem* 2010; 333: 191–201.
82. Gealekman O, Abassi Z, Rubinstein I. Role of myocardial inducible nitric oxide synthase in contractile dysfunction and b-adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume-overload heart failure. *Circulation* 2002; 105:236–243.
83. Zhang P, Xu X, Hu X. Inducible nitric oxide synthase deficiency protects the heart from systolic overload-induced ventricular hypertrophy and congestive heart failure. *Circ Res* 2007; 100:1089–1098.
84. Jones SP, Greer JJ, Ware PD, Yang J, Walsh K, Lefer DJ. Deficiency of iNOS does not attenuate severe congestive heart failure in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 365–370.
85. Liu YH, Carretero OA, Cingolani OH, Liao TD, Sun Y, Xu J, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in cardiac function and remodeling in mice with heart failure due to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 2616–2623.
86. Gemici B, Tan R, Ongut G, Izgut-Uysal VN. Expressions of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric ischemia-reperfusion: role of angiotensin II. *J Surg Res* 2010; 161: 126–133.
87. Yang LX, Guo RW, Shi YK, Qi F, Guo CM, Wei L, Wang Y. Angiotensin II up-regulates expression of inducible nitric oxide synthase in human umbilical endothelial cells: roles of AT1 and AT2. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006; 34: 647–650.
88. Mayers I, Salas E, Hurst T, Johnson D, Radomski MW. Increased nitric oxide synthase activity after canine cardiopulmonary bypass is suppressed by S-nitrosoglutathione. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:1009-1016.

89. Yaylak F, Canbaz H, Caglikulekci M, Dirlik M, Tamer L, Ogetman Z, et al. Liver tissue inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression and lipid peroxidation in experimental hepatic ischemia reperfusion injury stimulated with lipopolysaccharide: the role of aminoguanidine. *J Surg Res* 2008; 148: 214–223.
90. De Vera ME, Shapiro RA, Nussler AK, Mudgett JS, Simmons RL, Morris Jr SM, et al. Transcriptional regulation of human inducible nitric oxide synthase (NOS2) gene by cytokines: initial analysis of the human NOS2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1054–1059.
91. Tofukuji M, Stahl GL, Agah A, Metais C, Simons M, Sellke FW. Anti-C5a monoclonal antibody reduces cardiopulmonary bypass and cardioplegia-induced coronary endothelial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:1060–1068.
92. Jiang J, Tang Y, Li N, Deng H, Li Y. Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol* 2004; 25: 893-901.
93. Sela BA. ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) Synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah* 2005; 144 : 655-659.
94. Endemann DH, Schiffrin E. Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1983-1992.
95. McBride AE, Silver PA. State of the Arg: protein methylation at arginine comes of age. *Cell* 2001; 106: 5–8.
96. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004; 24:1023-1030.
97. Boger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99–105.
98. Yıldırım AO, Bulau P, Zakrzewicz D, Kitowska KE, Weissmann N, Grimminger, et al. Increased protein arginine methylation in chronic hypoxia: Role of protein arginine methyltransferases. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 436-443.

99. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem* 1995; 117: 237–238.
100. Leiper JM, Santa MJ, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *Biochem J* 1999; 343: 209–214.
101. Tran Cam TL, Fox MF, Vallance P, Leiper J. Chromosomal localization, gene structure and expression pattern of DDAH1: Comparison with DDAH2 and implications for evolutionary origins. *Genomics* 2000; 68: 101–105.
102. MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533–1540.
103. Nijveldt RJ, van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1999-2002.
104. Mugge A, Hanefeld C, Boger RH. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: rationale and design of the multicenter CARDIAC study. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 29-32.
105. Lenzen H, Tsikas D, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and the risk for coronary heart disease : the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 8: 1-5.
106. Leiper JM, Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 8: 1-6.
107. Zoccali C, Mallamaci F and Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in endstage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 77-80.
108. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61-65.

109. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269.
110. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Schäffer J, Barbey M, Koch KM, Frölich JC. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
111. Böger RH, Bode-Böger SM, Heistad DD, Lentz SR. Elevated plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in monkeys with hyperhomocysteinemia. *Circulation* 1998; 98: 733.
112. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, Vallance P. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455– 1459.
113. Maas R, Dentz L, Schwedhelm E, Thoms W, Kuss O, Hiltmeyer N, Haddad M, Kloss T, Standl T, Boger RH. Elevated plasma concentrations of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine predict adverse events in patients undergoing noncardiac surgery. *Crit Care Med* 2007; 35: 1876–1881.
114. Maas R, Quitzau K, Schwedhelm E, Spieker L, Rafflenbeul W, Steenpass A, Luscher TF, Boger RH. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2007; 191: 211–219.
115. Boger GI, Rudolph TK, Maas R, Schwedhelm E, Dumbadze E, Bierend A, Benndorf RA, Boger RH. Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: Effect of combination with oral L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2274– 2282.
116. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 491–498.

117. Stuhlinger MC, Conci E, Haubner BJ, Stocker EM, Schwaighofer J, Cooke JP, et al. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 417–425.
118. Hori T, Matsubara T, Ishibashi T, Ozaki K, Tsuchida K, Mezaki T, et al. Significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentrations during coronary circulation in patients with vasospastic angina. *Circ J* 2003; 67: 305–311.
119. Karu I, Zilmer K, Starkopf J, Zilmer M. Changes of plasma asymmetric dimethylarginine levels after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40: 363-367.
120. Stühlinger MC, Conci E, Haubner BJ, Stocker EM, Schwaighofer J, Cooke JP, et al. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 417-25.
121. Cziráki, Ajtay Z, Németh Á, Lenkey Z, Sulyok E, Szabados S, et al. Effects of coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass on plasma levels of asymmetric dimethylarginine. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 245-252.
122. Yang TL, Chen MF, Xia X, Luo BL, Li YJ. Effect of fenofibrate on the level of asymmetric dimethylarginine in individuals with hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 179-184.
123. Tanaka N, Katayama Y, Katsumata T. Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2007; 12: 125-132.
124. Osamu Suda, Masato Tsutsui, Tsuyoshi Morishita, Hiromi Tasaki, Susumu Ueno, Sei Nakata, et al. Asymmetric Dimethylarginine Produces Vascular Lesions in Endothelial Nitric Oxide Synthase–Deficient Mice; *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1682-1688.
125. Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE. Angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1-receptor blockade reduce the levels of asymmetrical N(G), N(G)-dimethylarginine in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 590–593.

126. Betowski J, Kêdra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. *Pharmacological Reports* 2006; 58: 159-178.
127. Münzel T, Keaney Jr JF. Are ACE inhibitors a “magic bullet” against oxidative stress? *Circulation* 2001; 104:1571–1574.
128. Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Munzel T, Boger RH. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia : potential role of ADMA. *Vasc Med* 2004; 9: 93-101.
129. Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. Oğuz A, (ed). *Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi*. İstanbul: Mas Matbaacılık, 2002: 24-36.
130. Xylophone VA. Victor. Angiotensin II-mediated of the human angiotensin II type 1 receptor gene. Department of Chemistry and Biochemistry, Brigham Young University 2005: 3-38.
131. Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977; 57: 313-370.
132. Roland E. Schmieder. Mechanisms for the Clinical Benefits of Angiotensin II Receptor Blockers *Am J Hypertens* 2005; 18: 720-730.
133. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
134. Soubrier F, Hubert C, Testut P, Nadaud S, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme, I: biochemistry and structure of the gene. *J Hypertens* 1993; 11: 471-476.
135. Quan A, Baum M. Regulation of proximal tubule transport by angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997; 17: 423-430.
136. Wong PC, Hart SD, Zaspé AM, Chiv AT, Ardecky RJ, Smith RD, Timmermans PB. Functional studies of nonpeptide angiotensin II receptor subtype-specific ligands: DuP 753 (A II-1) and PD 12377 (A II-2). *Pharmacol Exp Ther* 1990; 235: 584-592.

137. Reid IA. Interactions between Ang II, Sympathetic Nervous system and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262: 763-778.
138. Schelling P, Fiser H, Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy. *J Hypertens* 1991; 2: 3-15.
139. Lyall F, Dornan ES, McQueen J. Angiotensin II increases proto-oncogene expression and phosphoinositide turnover in vascular smooth muscle via the angiotensin II AT 1 receptor. *J Hypertens* 1992; 10: 1463-1469.
140. Vaughan DE. Angiotensin and vascular fibrinolytic balance. *Am J Hypertens* 2002; 15: 3-8.
141. Brassier AR, Recinos A 3rd, Eledrisi MS. Vascular Inflammation and the renin angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257-1266.
142. Rakugi H, Ogihama T. Role of angiotensin in metabolic syndrome and cardiovascular complications. *Nippon Rinsho* 2002; 60: 1898-1903.
143. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortega M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Equido J. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- κ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1532-1541.
144. Warnholtz A. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027-2033.
145. Proudfoot JM, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ. Angiotensin II type 1 receptor antagonists inhibit basal as well as low-density lipoprotein and platelet-activating factor-stimulated human monocyte chemoattractant protein-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 846-853.
146. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107.

147. Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, O'Connor E, Issekutz AC, Esplugues JV, et al. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT(2) receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation* 2000; 102: 2118-2123.
148. Viswanathan M, Saavedra JM. Expression of angiotensin II AT2 receptors in the rat skin during experimental wound healing. *Peptides* 1992; 13: 783-786.
149. Dökmeci İ. *Farmakoloji Temel Kavramlar*. 2. Baskı, İstanbul: Tayf ofset, 2000: 343-353.
150. Lenz O, Schmid B, Kilter H, La Rosee K, Flesch M, Kuhn-Regnier F. Effects of angiotensin II and angiotensin-converting enzyme inhibitors on human myocardium. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 17-27.
151. Li Q, Zhang J, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. Direct positive chronotropic effects of angiotensin II and angiotensin III in pithed rats and in rat isolated atria. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1653-1658.
152. Olaf Jöhren, Andreas Dendorfer, Peter Dominiak. Cardiovascular and renal function of angiotensin II type-2 receptors. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 460-467.
153. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Brief Review* 1999; 33: 613-621.
154. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens* 1999; 17: 1775-1786.
155. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95: 46-54.
156. Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkuba N. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression. *Circ Res* 1998; 83: 1035-1046.
157. Ichihara S, Senbonmatsu T, Price Jr E. Targeted deletion of angiotensin II type 2 receptor caused cardiac rupture after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2244-2249.

158. Liu YH, Yang X-P, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1926-1935.
159. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Pat* 2003; 13: 589-603.
160. Masry SG, Glasscock RJ (eds). *Textbook of Nefrology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 169-170.
161. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2001: 1-15.
162. Chung O, Unger T. Pharmacology of angiotensin Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-645.
163. Shibasaki Y, Mori Y, Tsutumi Y. Differential kinetics of circulating angiotensin IV and II after treatment with angiotensin II type 1 receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 51: 83-91.
164. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
165. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-645.
166. Oparil S, Williams D, Chrysant SG. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283-291.
167. Mizuno M, Sada T, Kato M. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181-188.
168. Laeis P, Püchler K, Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J Hypertens* 2001; 19: 21-32.

169. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107.
170. Mukai Y, Shimokawa H, Higashi M. Inhibition of renin-angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction associated with aging rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1445-1450.
171. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of olmesartan medoxomil, an angiotensin type AT1 receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19: 3-14.
172. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 7-12.
173. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2000; 102: 246-252.
174. Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 735-739.
175. Pereston RM. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil. *Vascular Health and Risk Management* 2011; 7: 405-406.
176. Kalinowski L, Malinski T. Endothelial NADH/NADPH dependent enzymatic sources of superoxide production: relationship to endothelial dysfunction. *Acta Biochim Pol* 2004; 51: 459-469.
177. Fu YF, Xiong Y, Guo Z. A reduction of endogenous asymmetric dimethylarginine contributes to the effect of captopril on endothelial dysfunction induced by homocysteine in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 167-175.
178. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J* 2001; 65: 775-778.

179. Yamakawa H, Jezova M, Ando H, Saavedra JM. Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT1 receptor inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 371–380.
180. Bennai, F, Morsing, P, Paliege, A, Ketteler, M, Mayer, B, Tapp, R, et al. Normalizing the expression of nitric oxide synthase by low-dose AT1 receptor antagonism parallels improved vascular morphology in hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 104–115.
181. Luvarà G, Pueyo ME, Philippe M, Mandet C, Savoie F, Henrion D, Michel JB. Chronic blockade of no synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1408-1416.
182. Neri Seneri GG, Boddi M, Modesti PA, Coppo M, Cecioni I, Toscano T, et al. Cardiac angiotensin II participates in coronary microvessel inflammation of unstable angina and strengthens the immunomediated component. *Circ Res* 2004; 94, 1630–1637.
183. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-1107.
184. İşbir S. Kalp cerrahisinde sistemik inflamatuvar yanıt. Demirkılıç U (ed). *Ekstrakorporeal Dolaşım*. Ankara: Eflatun Yayınevi 2008; 9: 121-128.
185. Weigand MA, Hörner C, Bardebheuer HJ, Bouchon A. The sistemik inflammatory response sendrome. *Best Pract Res Clin Anesthes* 2004; 18:455-475
186. Paperella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflamation patofizyology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-244
187. Wu ZK, Pehkonen E, Laurikka J, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S, Tarkka MR. Myocardial lactate production is not involved in the ischemic preconditionng mechanism in coronary artery bypass graft surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 985-994.

188. Akins CW, Boucher CA, Pohost GM. Preservation of interventricular septal function in patients having coronary artery bypass grafts without cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 1984; 107: 304-309.
189. Day JRS, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome an cardiopulmonary bypass. *Int J Sur* 2005; 3:129-140.
190. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Bräsen JH, Skatchkov M, et al. Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1999; 99: 2027–2033.
191. Kim JA, Berliner JA, Nadler JL. Angiotensin II increases monocyte binding to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 862–868.
192. Ferrario CM, Trask AJ, Jessup JA. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin- converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289.
193. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 881–900.
194. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113:409–418.
195. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoeper K, Boger RH, Schwedhelm E, Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 362–368.

6. ÖZGEÇMİŞ

1976 Mersin doğumluyum. İlköğrenimimi Mersin Çankaya İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Ortaöğrenim ve lise eğitimimi Mersin Tevfik Sırrı Gür Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2005 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldum. İhtisasıma 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda başladım. 2012 yılında ihtisasımı tamamlamış bulunmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.